

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Патологическая анатомия поражения сосудов при гриппе и вирусно-бактериальной пневмонии, особенности поражения легких при гриппозной и коронавирусной инфекции, роль биомаркеров воспалительного ответа, комплексное лечение COVID-ассоциированной пневмонии

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

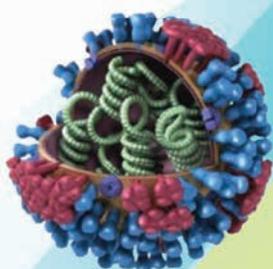
Оценка слухового поведения ребенка раннего возраста после кохлеарной имплантации при глухоте различной этиологии; современные подходы к диагностике и лечению острого риносинусита

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

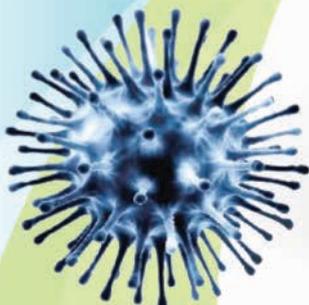
Алгоритм диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при бронхиальной астме; обзор современных тенденций в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России и в мире



ИНФЛЮЦЕИН® – РОССИЙСКИЙ ОСЕЛЬТАМИВИР ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА



вирус гриппа типа А



вирус гриппа типа В



- ◆ Подавляет нейраминидазу вируса гриппа типов А и В
- ◆ Препятствует распространению вируса в эпителии дыхательных путей
- ◆ Уменьшает выделение вируса из организма
- ◆ Доступная цена*



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

www.canonpharma.ru

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Инфлюцеин РУ ЛП-003837

** По данным www.imshealth.com, руб., МАТ 01_2021 цена 1 упаковки Инфлюцеин на 30% меньше, чем терапия импортным аналогом

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

РМЖ

№ 3, 2021

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

И.А. Королева

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 30 000 экз. Заказ № 291620

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Правила оформления статей, представляемых

к публикации в «РМЖ», указаны на сайте

<https://www.rmj.ru>

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,628

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

31.03.2021

Содержание

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Патологическая анатомия поражения сосудов при гриппе и вирусно-бактериальной пневмонии

*И.В. Двораковская, О.Н. Титова, Б.М. Ариэль,
И.С. Платонова, В.А. Волчков, Н.А. Кузубова* 3

Алгоритм диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при бронхиальной астме

*О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Л.Ф. Ковалева,
Д.Б. Склярова, Д.И. Филиппов, А.А. Смирнов* 8

N-ацетилцистеин в комплексном лечении COVID-ассоциированной пневмонии

*С.Н. Авдеев, В.В. Гайнитдинова, З.М. Мержова,
З.Г.-М. Берикханов, И.В. Медведева, Т.Л. Горбачева* 13

Нетяжелая внебольничная пневмония

А.А. Зайцев 19

Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации

Е.И. Афанасьев, О.Е. Русских 24

Профилактика и лечение гриппа у взрослых

Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов 27

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Оценка слухового поведения ребенка раннего возраста (LittleEARS) после кохлеарной имплантации при глухоте различной этиологии

*В.Е. Кузовков, С.Б. Сугарова, А.С. Лиленко,
Д.Д. Каляпин, Д.С. Луппов* 30

Современные подходы к диагностике и лечению острого риносинусита

И.М. Кириченко, Н.С. Козлова 34

Местная терапия верхнечелюстных пазух после эндоназального удаления включений костной плотности

С.А. Карпищенко, Е.В. Болознева, Е.С. Карпищенко 40

Алгоритм хирургического лечения пациента с тяжелой формой тотального полипозного полисинусита

Е.В. Болознева, С.А. Карпищенко, В.Е. Павлов 43

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Федоскова Т.Г., д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Туровский А.Б., д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Патологическая анатомия поражения сосудов при гриппе и вирусно-бактериальной пневмонии

Д.м.н. И.В. Двораковская¹, профессор О.Н. Титова¹, профессор Б.М. Ариэль²,
к.м.н. И.С. Платонова¹, профессор В.А. Волчков³, д.м.н. Н.А. Кузубова¹

¹НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка структурных изменений сосудов при гриппе и вирусно-бактериальной пневмонии и их роли в танатогенезе.

Материал и методы: мы проанализировали 387 протоколов вскрытий умерших в стационарах Санкт-Петербурга в 2016 г. и сопоставили клинические диагнозы с патологоанатомическими или судебно-медицинскими диагнозами для определения основного заболевания и его осложнений. Большую часть умерших (64,3% от общего числа) составили больные мужского пола. Проводилось микроскопическое изучение препаратов легких и других органов, окрашенных гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимическое исследование экспрессии нуклеопротеидов вируса гриппа А в альвеолоцитах и макрофагах.

Результаты исследования: пожилой возраст играет ключевую роль в танатогенезе, поскольку максимальная летальность наблюдалась в возрастной группе 60–79 лет (42,2%), тогда как минимальная — в группе 20–39 лет (11,9%). Основной причиной летального исхода была тяжелая пневмония, точная этиология которой большей частью не была установлена, поскольку бактериоскопическое и бактериологическое исследования не проводились. При микроскопическом исследовании выявлены геморрагически-некротические и глубокие фибринозно-язвенные поражения слизистой оболочки трахеи и бронхов, а также экссудативно-некротические процессы в легочной паренхиме, перибронхиты и острые деструктивные бронхоэктазы. Это сочеталось с дистрофическими и некробиотическими изменениями в стенке сосудов, нарушением ее проницаемости, гиперемией, стазом, тромбозом и кровоизлияниями, характерными для васкулитов. Степень выраженности морфологических проявлений патологии сосудов как существенных особенностей гриппа и сочетанной вирусно-бактериальной инфекции значительно варьировала в зависимости от длительности заболевания и тяжести вторичной бактериальной инфекции.

Выводы: сочетание воспалительных изменений в легких с нарушениями кровообращения при гриппе и вирусно-бактериальной пневмонии создает развернутую картину «большого пестрого легкого». Активация бактериальной флоры по типу аутоинфекции на фоне сниженного иммунитета при гриппе наряду с тяжелым воспалительным поражением сосудов и легочной паренхимы играет ведущую роль в танатогенезе.

Ключевые слова: грипп, пневмония, аутоинфекция, бронхит, альвеолит, васкулит, нарушения кровообращения, основное заболевание, осложнение, танатогенез.

Для цитирования: Двораковская И.В., Титова О.Н., Ариэль Б.М. и др. Патологическая анатомия поражения сосудов при гриппе и вирусно-бактериальной пневмонии. РМЖ. 2021;3:3–7.

ABSTRACT

Pathological anatomy of vascular lesions in influenza and viral-bacterial pneumonia

I.V. Dvorakovskaya¹, O.N. Titova¹, B.M. Ariel², I.S. Platonova¹, V.A. Volchkov³, N.A. Kuzubova¹

¹Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

²St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg

³St. Petersburg State University, Saint Petersburg

Aim: to evaluate the structural changes of vessels in influenza and viral-bacterial pneumonia, and their role in thanatogenesis.

Patients and Methods: 387 autopsy reports were analyzed in St. Petersburg hospitals in 2016, and clinical diagnoses were compared with anatomicopathological or forensic diagnoses to determine the underlying disease and its complications. Most of the deceased (64.3% of the total number) were male patients. Microscopic examination of lung preparations and other organs stained with hematoxylin and eosin, as well as immunohistochemistry of influenza A virus nucleoproteins expression in alveolocytes and macrophages were performed.

Results: presenile age plays a key role in thanatogenesis, since the maximum mortality was observed in the age group of 60–79 years (42.2%), while the minimum mortality — in the group of 20–39 years (11.9%). The main cause of fatal outcome was severe pneumonia, the exact etiology of which was not established, since bacterioscopic and bacteriological studies were not conducted. Microscopic examination revealed hemorrhagic and necrotic and deep fibrinous-ulcerative lesions of the tracheal and bronchial mucosa, as well as exudative necrotic processes in the pulmonary parenchyma, peribronchitis and acute destructive bronchiectasis. These were combined with dystrophic and necrobiotic changes in the vascular wall, its permeability disorder, hyperemia, stasis, thrombosis and hemorrhages characteristic of vasculitis. The severity degree of morphological manifestations concerning vascular pathology (as essential patterns of influenza and combined influenza bacterial infection) varied significantly depending on the disease duration and the severity of secondary bacterial infection.

Conclusions: *the combination of inflammatory changes in the lungs with circulatory disorders in influenza and viral-bacterial pneumonia creates a detailed picture of the black lung. Bacterial flora activation by the type of autoinfection in the setting of depressed immunity in influenza, along with severe inflammation to vessels and pulmonary parenchyma, plays a leading role in thanatogenesis.*

Keywords: *influenza, pneumonia, autoinfection, bronchitis, alveolitis, vasculitis, circulatory disorders, underlying disease, complication, thanatogenesis.*

For citation: *Dvorakovskaya I.V., Titova O.N., Ariel B.M. et al. Pathological anatomy of vascular lesions in influenza and viral-bacterial pneumonia. RMJ. 2021;3:3–7.*

ВВЕДЕНИЕ

Летальность при пневмонии сохраняется на высоком уровне [1, 2]. В России в 2017 г., по данным Росстата, умерло 26 083, в 2018 г. — 25 642, а за 9 мес. 2019 г. — 17 901 человек. Нет тенденции к убыли летальности при пневмонии и в Санкт-Петербурге [3, 4].

В известной мере это обусловлено тем, что и поныне не уделяется должного внимания тому, что пневмония есть инфекционное заболевание, особенности которого во многом определяются свойствами его возбудителя [5–10]. Для изучения этиологии пневмонии необходим комплексный подход с обязательным учетом результатов не только посмертного патологоанатомического исследования, в т. ч. бактериоскопического, но и бактериологических данных. При формулировке патологоанатомического диагноза следует руководствоваться методическими рекомендациями [11, 12]. Большое значение имеет и тот факт, что развитию пневмонии у большинства больных предшествуют грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции, а также бактериальные инфекции [13–15].

Как известно, с морфологической стороны воспаление характеризуется триадой — альтерацией, экссудацией и пролиферацией. Выраженность того или другого компонента зависит от различных причин, прежде всего от характера возбудителя воспаления и состояния организма. В легких воспаление очень часто принимает экссудативный характер. Это объясняется вовлечением легочных сосудов, в первую очередь капилляров, и наличием «свободного пространства» в виде просветов альвеол, бронхиол и бронхов.

Поражение сосудов при инфекционных заболеваниях (васкулит) во многом определяет все их характерные клинико-морфологические особенности. В этом отношении вирусные и бактериальные инфекции легких не составляют исключения, и при них сосудистые расстройства проявляются даже ярче и нагляднее, чем при каких-либо других, выходя на передний план и играя решающую роль в танатогенезе.

Целью нашего исследования была оценка структурных изменений сосудов при гриппе и вирусно-бактериальной пневмонии и их роли в танатогенезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 387 секционных случаев (64,3% общего числа умерших составили мужчины и 35,7% — женщины) из стационаров Санкт-Петербурга за 2016 г. Выполнено сопоставление клинического диагноза с патологоанатомическим или судебно-медицинским диагнозом для определения основного заболевания и его осложнений. Проводилось микроскопическое изучение препаратов легких и других органов с окраской гематоксилином и эозином и иммуногистохимическое исследование

экспрессии нуклеопротеидов вируса гриппа А в альвеолах и макрофагах. В структуре заключительного клинического, патологоанатомического и судебно-медицинского диагноза в качестве основного заболевания рассматривалась пневмония, причем этиология ее, как правило, указана не была (за исключением пациентов, умерших от гриппа).

Первичная подготовка данных производилась в Excel, а дальнейшая обработка — в программе SPSS Statistic.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ летальности показал, что пожилой возраст играет важную роль в танатогенезе (рис. 1): наименьшая летальность наблюдалась в возрастной группе пациентов 20–39 лет (11,9%), а наибольшая — среди умерших в возрасте 60–79 лет (42,2%).

Другую особенность танатогенеза составляет наличие сопутствующей патологии (коморбидный фон), представленной в таблице 1. В большинстве случаев у людей трудоспособного возраста отмечалась ранняя летальность (в первые сутки заболевания) и двусторонняя тотальная пневмония, зачастую с абсцедированием. Это были в основном лица, страдавшие сахарным диабетом 1 и 2 типа и хроническим алкоголизмом. У больных с психическими заболеваниями пневмонии рассматривались в качестве основного заболевания даже на фоне ИБС, ХОБЛ, цереброваскулярной болезни, хотя в таких случаях более корректно рассматривать пневмонии в рубрике осложнений.

Примерно у 70% умерших пациентов наблюдалась внебольничная двусторонняя пневмония с кратковременным (менее 1 сут) пребыванием в больнице. Это были в основном молодые люди, страдавшие хроническим алкоголизмом и сахарным диабетом.

В 16% случаев пневмония расценивалась как осложнение основного заболевания, в качестве которого были хро-

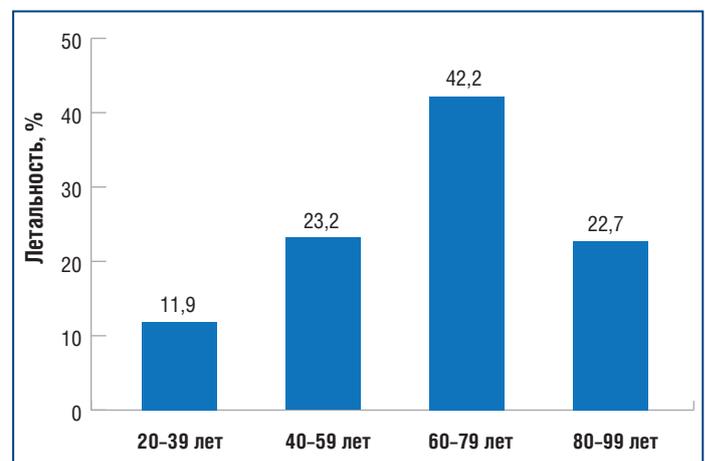


Рис. 1. Летальность при пневмонии в зависимости от возраста

Таблица 1. Сопутствующая патология у умерших от пневмонии

Сопутствующая патология	Частота сопутствующей патологии, %
Ишемическая болезнь сердца	62
Цереброваскулярная болезнь и другая невропатология	6
Сахарный диабет	2
Травмы, отморожения у умерших:	30
- на улице	23
- на дому	6
- в больнице	1
Алкогольная болезнь (с выявлением этанола в крови)*	32
Наркомания*	2

*Алкогольная болезнь и наркомания рассматривались как фоновые заболевания

нический бронхит (6%), ИБС (4%), ВИЧ-инфекция с генерализацией (4%), цереброваскулярная болезнь (2%).

Этиология пневмонии установлена лишь у 3% умерших, когда проводилось микробиологическое и бактериоскопическое исследование трупного материала. Для определения возбудителя необходимо, в первую очередь, использовать результаты прижизненного микробиологического исследования. По данным изучаемого материала, прижизненное микробиологическое исследование, как правило, не проводилось (97,0%), а при его выполнении обнаруживались *Klebsiella pneumoniae* (2,1%), а также стафилококки и стрептококки (0,9%).

Поражение сосудов является характерной особенностью морфологической картины пневмонии при гриппе и вирусно-бактериальной инфекции. При гриппе оно значительно варьирует в зависимости от длительности заболевания, наличия и тяжести вторичной бактериальной инфекции. Описаны дистрофические и некробиотические изменения в стенках сосудов с характерными дистрофическими явлениями (нарушением проницаемости сосудистой стенки), воспалительные изменения (васкулиты) и расстройства кровообращения.

Наиболее яркой с качественной точки зрения и преобладающей в количественном плане реакцией сосудистой системы при пневмонии является гиперемия, обусловленная расширением как основных (так называемых «рабочих» сосудов), так и открытием «резервных» капилляров. Помимо этого, наблюдается стаз крови, формирование тромбов и кровоизлияния (рис. 2).

Именно с гиперемией тесно связаны и патологические изменения слизистых оболочек всех дыхательных путей, иными словами, гиперсекреция железистого аппарата (полости носа, глотки, гортани, трахеи и бронхов), которая неоднократно описана под названием катара слизистых. Межальвеолярные перегородки отечны, утолщены за счет отека и полнокровия капилляров. В просветах альвеол — серозно-фибринозный или геморрагический экссудат, макрофаги, местами наличие гиалиновых мембран (рис. 3).

Вазомоторные расстройства, особенно характерные для морфологической картины гриппа, в случае их резкой выраженности, остроты и локализации могут сами по себе

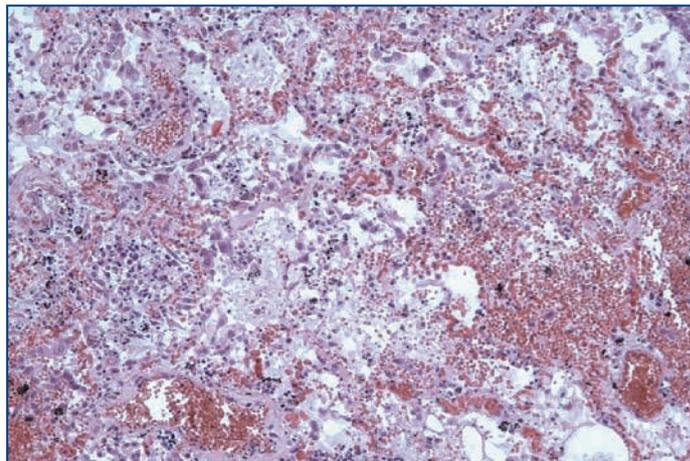


Рис. 2. Стаз крови, формирование тромбов и кровоизлияния (окраска гематоксилином и эозином, ×180)

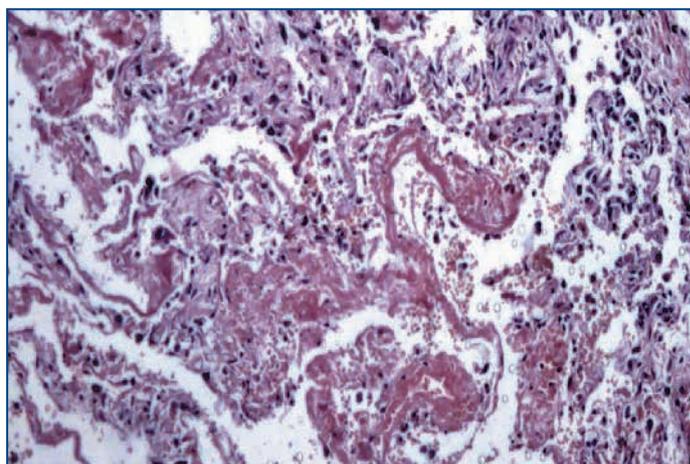


Рис. 3. Утолщение межальвеолярных перегородок вследствие отека и полнокровия капилляров, серозно-фибринозный или геморрагический экссудат, макрофаги, местами гиалиновые мембраны в просветах альвеол (окраска гематоксилином и эозином, ×240)

создавать угрожающие жизни условия. Среди лиц, погибших от гриппа, ведущее место принадлежит пациентам с хроническими поражениями сердечно-сосудистой системы и хронической патологией легких с синдромом сердечно-легочной недостаточности. «Чистые» вирусные поражения легких обнаруживаются у лиц с хроническим застойным полнокровием легких, связанным с патологией сердца (особенно со стенозом митрального отверстия). В таких случаях причинами смерти служат быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность и гипоксия.

Не менее важную роль играет вазомоторная патология. Так, на почве длительной гиперемии в легких создаются благоприятные условия для развития аутоинфекционной пневмонии, изученной в классических работах Н.Н. Аничкова и М.А. Захарьевской [14], а на слизистой оболочке глотки, гортани, трахеи и бронхов — условия для развития вторичных инфекционных процессов. Наконец, гиперемия органов дыхания при пневмонии — это «стрелка», указывающая на *sedes morbi*, т. е. на локализацию инфекционных очагов в том или ином органе. При гриппе, как и при других острых инфекциях, дистрофические и некробиотические изменения клеточных элементов стенок сосудов большей частью не носят катастрофического характера. Речь идет об ин-

фильтрации липидами стенок капилляров, артериол и венул, причем такой липоидоз, согласно многим наблюдениям, сделанным во время эпидемий гриппа, явление более или менее обратимое.

Особого внимания заслуживает десквамация эндотелия. Ее следует рассматривать как деструктивное явление, протекающее на фоне прочих деструктивных изменений в стенках сосудов. Отмечается увеличение размеров эндотелиоцитов, их декомплексация, пикноз ядер. В иных случаях наблюдается другая картина, когда эндотелий не слущивается, а пролиферирует с образованием мелких узелков, и тогда речь идет о реактивном процессе. При этом постоянно наблюдается синергическая картина пролиферации и со стороны клеточных элементов адвентиции (периваскулит).

В литературе неоднократно описаны фибриноидные некрозы сосудов, когда их стенка циркулярно (в каком-либо одном месте или на большем протяжении) превращается в волокнисто-белковую массу, напоминающую фибрин [17–19].

Некротические изменения сосудистой стенки отмечаются реже дистрофических, причем они распространяются преимущественно на эндотелий и субэндотелиальный слой, а всю толщу внутренней и средней оболочек вовлекают лишь изредка. Глубокие некрозы обычно не носят распространенного характера, оставаясь сегментарными. При гриппе они отличаются теми же морфологическими особенностями, как и при брюшном тифе, сепсисе, скарлатине, при которых они были описаны впервые [20].

Собственно инфекционные поражения сосудов при гриппе — васкулиты (как проявление воспалительных процессов в сосудистой системе) также имеют место. Сосудистая система непосредственно соприкасается как с инфекционными агентами, так и со всеми продуктами, образующимися по мере развертывания воспалительного процесса, а именно с гистамином, ацетилхолином, провоспалительными (интерлейкины ИЛ-1, -2, -6, -8, фактор некроза опухоли α , интерферон γ) и противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4, -10, трансформирующий ростовой фактор β), многими другими. Сосудистая система легко подвергается сенсибилизации, в результате чего она быстрее и интенсивнее реагирует как на вещества, вызвавшие сенсибилизацию, так и на другие стимулы — неспецифические и даже физиологические, например продукты метаболизма, гормоны и т. п.

В случаях, не осложненных вторичной бактериальной инфекцией (смерть в ранние сроки, подавление суперинфекции антибиотиками), в органах дыхания выявлялись изменения, связанные с действием самого вируса. Наряду с поражением сосудов и расстройствами кровообращения они характеризуются деструкцией эпителия дыхательных путей. В первую очередь повреждаются клетки, выстилающие альвеолы, местами они становятся крупными, с гиперхромными ядрами, местами видны вакуолизация цитоплазмы, сморщивание и пикноз ядер, фрагментация и десквамация некротизированных клеток (рис. 4).

Все это сопровождается массивными расстройствами кровообращения в виде паралитической гиперемии сосудов и кровоизлияний в слизистую оболочку дыхательных путей. Отмечается резкая очаговая гиперемия и утолщение межальвеолярных перегородок за счет скопления мононуклеаров. Характерно также развитие стазов и образование тромбов в легочных капиллярах, возникновение капиллярных аневризм и кровоизлияний, наличие гиалино-

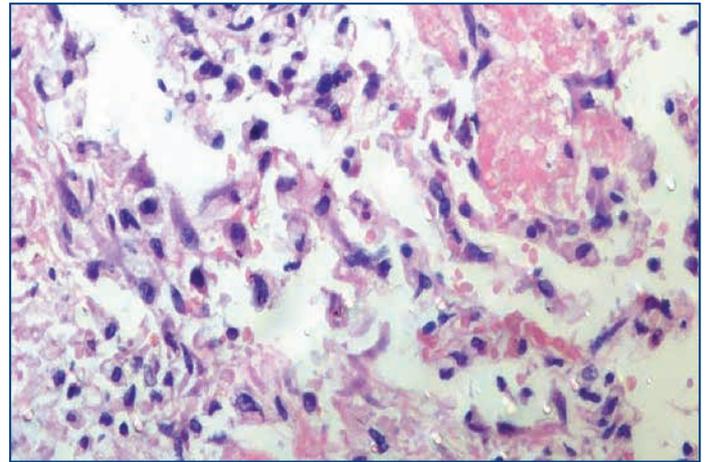


Рис. 4. Измененный альвеолярный эпителий, макрофаги, белковые массы (окраска гематоксилином и эозином, $\times 180$)

вых мембран, располагающихся лентообразно по стенкам альвеолярных ходов и расширенных просветов альвеол (см. рис. 3). Этот процесс носит циклический характер, что проявляется в повторном возникновении отечно-геморрагических очагов различной величины со скудной лейкоцитарной реакцией. Наличие таких циркуляторных расстройств наряду с участками острой эмфиземы и множественными ателектазами придает легким своеобразный пестрый вид. При иммуногистохимическом анализе материала обращали на себя внимание клетки, дающие положительную реакцию на нуклеопротеины вирусов, их локализация и внешний вид (рис. 5).

В исследованном нами материале в большинстве случаев наблюдались смешанные вирусно-бактериальные и бактериальные пневмонии. Отмечались значительные различия между «чистой» вирусной и смешанной бактериально-вирусной пневмонией. Эти различия складываются уже с первых дней заболевания. Активация бактериальной флоры с поражением сосудов и легочной паренхимы играет ведущую роль в развитии наиболее тяжелых, так называемых молниеносных смертельных форм гриппа, когда в процесс вовлекаются дыхательные пути с развитием пневмонии [21]. Так, в трахее и бронхах обнаруживаются геморрагически-некротические, фибринозно-язвенные поражения, нередко глубокие. Развиваются перибронхиты и острые деструктивные бронхоэктазы, нарастают деструктивно-некротические и экссудативные процессы в легочной паренхиме.

Сочетание разных по составу экссудата и по величине воспалительных очагов, некрозов, кровоизлияний и ателектазов создает классическую развернутую картину «большого пестрого гриппозного легкого». Эта картина дополняется фибринозным, гнойным или некротическим поражением плевры, порой с развитием острого пневмоторакса. У пациентов наблюдались множественные сливные очаги катарально-геморрагической, фибринозной пневмонии с тенденцией к абсцедированию и гангрене (рис. 6). Такие картины с тяжелыми деструктивно-язвенными поражениями были описаны при «испанской болезни». Они свойственны именно сочетанному вирусно-бактериальному поражению [14, 22].

Наиболее ярким проявлением вирусно-бактериальной инфекции являются сосудистые расстройства вне дыхательной системы. Издавна отмечали снижение тонуса со-

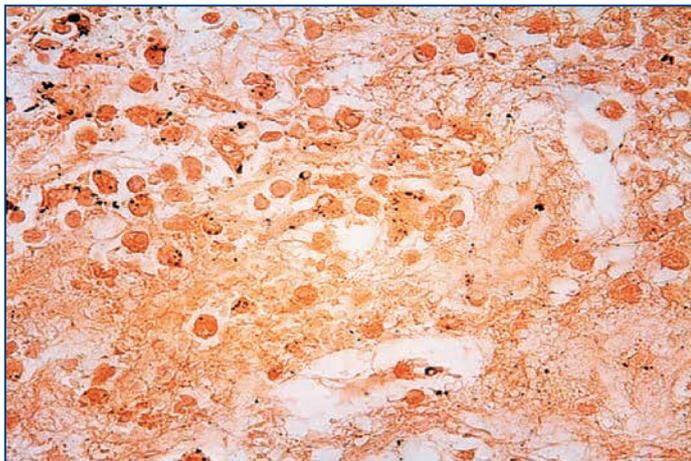


Рис. 5. Экспрессия нуклеопротеина вируса гриппа А в увеличенных в размерах альвеолоцитах и макрофагах пациента, умершего на 19-й день заболевания

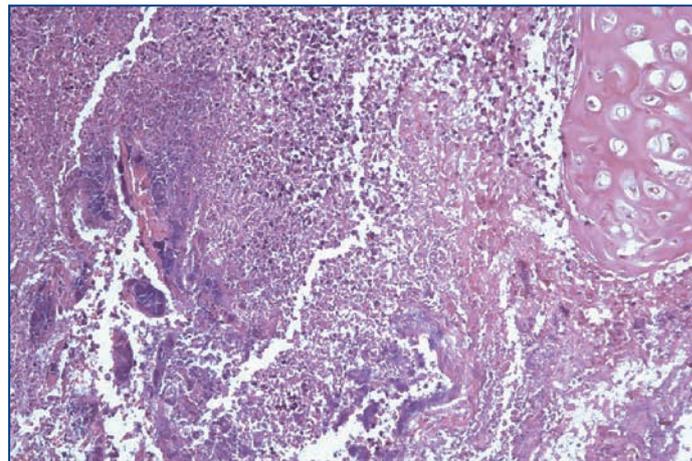


Рис. 6. Абсцедирующая пневмония. Скопление колоний микробов *Staphylococcus aureus* (окраска гематоксилином и эозином, × 180)

судов с венозной гиперемией кожи, слизистых оболочек, застойным полнокровием внутренних органов. Это сопровождалось тромбозом капилляров и вен, в т. ч. крупных венозных стволов, флебитами и перифлебитами.

М.А. Скворцов [20] описал развитие дистрофически-некротических изменений в стенках артерий мелкого и среднего калибра, а также некротические артерииты и периартерииты.

В головном мозге встречались тромбозы синусов твердой мозговой оболочки с множественными геморрагиями в кору и подкорковое белое вещество, а также тромбоз субэпендимарных вен с паравентрикулярными кровоизлияниями. Нередко отмечались массивные кровоизлияния в мозг, а также очаговые субарахноидальные геморрагии. В основе этих форм мозговой пурпуры лежат циркуляторные нарушения, патогенетически связанные с легочной недостаточностью.

Все эти поражения способствуют развитию клинических симптомов недостаточности кровообращения, имеющих место при гриппе и бактериально-вирусной пневмонии. В связи с этим нельзя не отметить, что изменения сосудов и нарушения кровообращения не являются следствием непосредственного действия вирусов на слизистую оболочку дыхательных путей и легочную паренхиму. Они отражают ту или иную установку вазомоторных центров и вегетативной нервной системы в целом [23]. Иными словами, речь идет о взаимных отношениях между центральной и вегетативной нервной системой, с одной стороны, и легкими как *locus minoris resistentiae* при гриппе — с другой.

Выводы

1. Нарушения кровообращения в сочетании с воспалительными изменениями легких при гриппе и вирусно-бактериальной пневмонии создают развернутую картину «большого пестрого легкого». Ведущую роль в танатогенезе играет активация бактериальной флоры по типу аутоинфекции на фоне сниженного иммунитета. Такие изменения являются наиболее яркими при так называемых «молниеносных формах» гриппа.
2. Поражение сосудов и расстройство кровообращения при гриппе и вирусно-бактериальной пневмонии яв-

ляются не менее существенной частью микроскопической картины и клинической симптоматики, чем поражение эпителия, которому до сих пор уделялось преимущественное внимание. Это обстоятельство следует учитывать при определении тактики терапии гриппа.

3. В большинстве протоколов вскрытий отсутствует указание на этиологический фактор (как в клиническом, так и в патологоанатомическом диагнозе); ни посевы, ни бактериоскопическое исследование мазков-отпечатков с указанием грамположительной или грамотрицательной микрофлоры не проводились.
4. При хронической алкогольной болезни, ИБС, цереброваскулярной патологии и обострении ХОБЛ пневмонии указывались большей частью в качестве основного заболевания, хотя, согласно МКБ-10, они должны были рассматриваться в качестве осложнений.

Литература

1. Титова О.Н., Петрова М.А., Волчков В.А. и др. Тяжелые случаи гриппа А (H1N1) в практике интерниста. *Врач.* 2016;11:29–33. [Titova O.N., Petrova M.A., Volchkov V.A. et al. Heavy cases of influenza A (H1N1) in internist practice. *Vrach.* 2016;11:29–33 (in Russ.).]
2. Torres A., Chalmers J.D., Dela Cruz C.S. et al. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. *Intensive Care Med.* 2019;45(2):159–171.
3. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Гембицкая Т.Е. и др. Внебольничная пневмония в Санкт-Петербурге: основные итоги и тенденции в 2009–2016 гг. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Gembickaya T.E. et al. Community-acquired pneumonia in St. Petersburg: main results and trends in 2009–2016. *Zdravooohranenie Rossijskoj Federacii.* 2018;5:228–233 (in Russ.).]
4. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Склярова Д.Б. и др. Особенности внебольничной пневмонии у пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение стационара в Санкт-Петербурге. *Врач.* 2019;10:43–49. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B. et al. Features of community-acquired pneumonia in patients hospitalized in the pulmonology department of the hospital in St. Petersburg. *Vrach.* 2019;10:43–49 (in Russ.).]
5. Цинзерлинг В.А., Яковлев А.А., Васильева М.В. и др. Морфологические изменения клеток, обусловленные разными штаммами вирусов гриппа А. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2018;25(1):4–11. [Zinzerling V.A., Yakovlev A.A., Vasil'eva M.V. et al. Morphological changes in cells caused by different strains of influenza A viruses. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2018;25(1):4–11 (in Russ.).]
6. Taubenberger J.K., Morens D.M. The pathology of influenza virus infections. *Ann. Rev. Pathol.* 2008;3:499–522.
7. Alimi Y., Lim W.S., Lansbury L. et al. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *J Clin Virol.* 2017;95:26–35.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Алгоритм диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при бронхиальной астме

Профессор О.Н. Титова¹, д.м.н. Н.А. Кузубова¹, к.м.н. Л.Ф. Ковалева¹, к.м.н. Д.Б. Склярова², к.м.н. Д.И. Филиппов³, к.м.н. А.А. Смирнов³

¹НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Введенская больница», Санкт-Петербург

³НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработать алгоритм диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) при бронхиальной астме (БА).

Материал и методы: в исследование было включено 32 пациента со среднетяжелым контролируемым и частично контролируемым течением БА, наблюдавшихся в НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Все пациенты получали базисную терапию согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА. Обследование включало использование шкалы баллов АСТ (Asthma Control Test — тест по контролю бронхиальной астмы), спирометрию с бронхолитической пробой, фиброэзофагогастродуоденоскопию, консультацию гастроэнтеролога, суточный импеданс рН-метрии пищевода, оценочную шкалу интенсивности боли.

Результаты исследования: на момент обследования неполный контроль симптомов БА отмечался у 7 пациентов, оценка по шкале АСТ составила $22,3 \pm 1,1$ балла. Выявлена связь респираторных проявлений — жалоб со стороны органов дыхания (покашливание, свистящее дыхание, малопродуктивный навязчивый кашель, тяжесть за грудиной, дыхательный дискомфорт и/или затрудненное дыхание) в горизонтальном положении с наличием у данной группы пациентов гастроэзофагеального рефлюкса. Определен характер рефлюкса, что было необходимо для дифференцированного подхода к назначению антирефлюксной терапии: кислый рефлюкс был выявлен у 1 пациента, слабокислый — у 2, смешанный кисло-щелочной, высокий рефлюкс — у 3. Успешная антирефлюксная терапия позволила к концу 4-й недели уменьшить, а затем и полностью отменить использование дополнительных ингаляций формотерола/будесонида по потребности.

Заключение: отсутствие возможного достижения контроля БА на фоне оптимальной базисной терапии может быть обусловлено в ряде случаев наличием сопутствующей ГЭРБ. Своевременная диагностика ГЭРБ и ее фармакологическая коррекция способствуют достижению оптимального контроля БА, сокращению доз применяемых ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов, а также предотвращению прогрессирования и возможных осложнений ГЭРБ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс, респираторные симптомы, спирометрия, суточная импеданс-рН-метрия.

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Ковалева Л.Ф. и др. Алгоритм диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при бронхиальной астме. РМЖ. 2021;3:8–12.

ABSTRACT

Algorithm for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in bronchial asthma

O.N. Titova¹, N.A. Kuzubova¹, L.F. Kovaleva¹, D.B. Sklyarova², D.I. Filippov³, A.A. Smirnov³

¹Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

²Vvedenskaya City Clinical Hospital, Saint Petersburg

³Research Institute for Surgery and Emergency Medicine of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

Aim: to develop an algorithm for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) in bronchial asthma (BA).

Patients and Methods: the study included 32 patients with a moderate to severely controlled and partially controlled BA course, observed at the Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. All the patients received controller therapy according to the Federal Clinical Guidelines for the diagnosis and treatment of BA. The examination included the use of ACT (Asthma Control Test), spirometry with a bronchodilator test, fibroesophagogastroduodenoscopy, consultation with a gastroenterologist, daily esophageal impedance pH monitoring, and Numerical Rating Scale for pain intensity.

Results: at the time of the examination, partial control over the BA symptoms was observed in 7 patients, the ACT score was 22.3 ± 1.1 points. In this group of patients, the following association of respiratory manifestations was revealed — complaints concerning the respiratory organs (coughing, a feeling of "wheezing", non-productive habit cough, sternal pain, respiratory distress) in a horizontal position and the presence of GERD. The nature of reflux was determined, which was necessary for a differentiated approach to the prescription of anti-reflux therapy: acid reflux was detected in 1 patient, weakly acidic — in 2, mixed acid-base and severe reflux — in 3. Successful anti-reflux therapy allowed to reduce and completely eliminate the use of additional inhalations "on demand" of formoterol/budesonide by the end of 4 weeks.

Conclusion: the lack of possible BA control during the optimal controller therapy in some cases may be due to the presence of concomitant GERD. Timely diagnosis of GERD and its pharmacological correction contributes to achieving optimal BA control, reducing the doses of inhaled glucocorticosteroids and long-acting β_2 -agonists, as well as preventing the progression and possible complications of GERD.

Keywords: *bronchial asthma, gastroesophageal reflux disease, reflux, respiratory symptoms, spirometry, daily esophageal impedance pH monitoring.*

For citation: *Titova O.N., Kuzubova N.A., Kovaleva L.F. et al. Algorithm for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in bronchial asthma. RMJ. 2021;3:8–12.*

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних двух десятилетий отмечается значительный интерес к изучению возможной связи между бронхиальной астмой (БА) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [1–5].

В систематическом обзоре О.Н. Бродской [1] приводятся следующие данные о распространении ГЭРБ среди пациентов с БА: симптомы ГЭРБ выявлялись в 59,2% случаев, наличие эзофагита — в 37,3%, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы — в 51,2%, а по данным pH-метрии пищевода ГЭРБ диагностировалась в 50,9%. В то же время распространенность БА среди больных ГЭРБ составила 4,6%. Таким образом, ГЭРБ у пациентов с БА встречается чаще, чем в популяции вообще, но значимого роста распространенности БА среди больных ГЭРБ не установлено. По мнению других авторов [2, 3], в основе приступов удушья у 34–84% пациентов с БА и в 40% случаев жалоб на кашель причиной является гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Установлено, что препараты, которые применяются для лечения БА, такие как теофиллины, β_2 -агонисты, способствуют расслаблению нижнего пищеводного сфинктера, а обструктивные нарушения при БА опосредованно оказывают механическое влияние на рефлюкс. Существуют и другие данные, указывающие на возможную связь ГЭРБ с БА. У 82% больных ГЭРБ на фоне функциональной дискоординации моторики желудка и двенадцатиперстной кишки выявляются дуоденогастральные рефлюксы, частота возникновения которых возрастает прямо пропорционально степени тяжести основного заболевания [3, 6]. Поскольку рефлюкс чаще возникает в ночное время, так же как и клинические проявления БА, временная связь манифестации ГЭРБ и кашля у пациентов с БА является дополнительным аргументом в пользу взаимосвязи этих заболеваний [3, 7]. Целый ряд исследований свидетельствует, что успешная терапия ГЭРБ положительно влияла и на эффективность лечения БА [2–4]. В группе взрослых больных БА, трудно поддающейся лечению, терапия омепразолом и домперидоном в течение 7 нед. позволила достичь купирования симптомов БА в 86% наблюдений, умеренное улучшение наступило у 10% больных, отсутствие эффекта было отмечено только у 4% пациентов. Симптомы БА вновь быстро появлялись после прекращения терапии ГЭРБ [1]. Аналогично назначение ранитидина приводило к снижению выраженности ночных признаков БА с хорошей степенью корреляции между симптомами астмы и степенью рефлюкса [2, 8]. Истинная заболеваемость ГЭРБ, по мнению экспертов в области гастроэнтерологии, гораздо выше, чем диагностируется, т. к. значительная часть пациентов игнорируют проявления заболевания или длительно наблюдаются другими специалистами, недооценивающими внепищеводные проявления ГЭРБ [1, 2, 8–10].

В настоящее время отсутствие четкого стандарта диагностики ГЭРБ у больных БА приводит к недостаточной верификации этого заболевания, несвоевременному назначению терапии и в итоге к неполному контролю БА [8, 11].

Цель исследования: разработать алгоритм диагностики и ведения ГЭРБ при БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 32 пациента с БА, сопоставимых по возрасту и клинико-функциональным данным: женщин — 18, мужчин — 14, средний возраст — $44,1 \pm 3,6$ года. В исследование были включены больные со среднетяжелым течением БА [1], длительностью заболевания более 3 лет, подписавшие информированное согласие. Все пациенты получали базисную терапию (формотерол/будесонид 18/640 мкг) в режиме SMART [12, 13] не менее 3 мес. Спирометрия с бронходилатационным тестом (повторная спирометрия после ингаляции 400 мкг салбутамола) проводилась на аппарате «Мастер-скрин» (E. Jager, Германия). Выраженность изменений оценивалась согласно градациям изменений по Р.Ф. Клементу с соавт. (1986). Динамика контроля БА оценивалась с помощью опросника АСТ (Asthma Control Test — тест по контролю над бронхиальной астмой) и GINA 2020 г. (Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой — Global Initiative on Asthma 2020 г.) [7]: 25 баллов свидетельствовали о полном контроле БА, 20–24 — о неполном контроле, 19 баллов и меньше — об отсутствии контроля (уровень контроля оценивается за последние 4 нед.).

При выявлении симптомов ГЭРБ учитывалось наличие изжоги не реже 2 раз в месяц, жжения за грудиной, отрыжки, а также усиление перечисленных симптомов и жалоб со стороны органов дыхания в горизонтальном положении тела [14]. Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) выполнялась видеогастроскопом GIF Q-160 (Olimpus, Япония) на видеоинформационном эндоскопическом центре CV-160 системы EVIS EXERA. Исследование кислотности в просвете пищевода проводилось аппаратом для 24-часовой pH-метрии фирмы «Гастроскан» (Россия). Кислотный индекс пищевода (КИП) (сумма значений процента времени с $\text{pH} < 4$, $\text{pH} < 3$, $\text{pH} < 2$, $\text{pH} < 1$) вычислялся по формуле De Meester [15]. Значение индекса более 14,72 свидетельствовало о наличии у больного кислого ГЭР, меньшие значения — о наличии щелочного. После первичного обследования пациентам с выявленной ГЭРБ назначалась антирефлюксная терапия. Повторное обследование проводилось через 28 дней.

Для статистической обработки результатов использовали пакет программы StatSoft Statistica v 6.0 (США). Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для нормальных величин использовали среднее значение. Межгрупповое сравнение проводили с использованием U-теста Манна — Уитни. Внутригрупповые различия исследовали с применением критерия Уилкоксона. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Длительность клинических проявлений БА у обследованных 32 пациентов составляла в среднем $8,5 \pm 1,5$ года.

На протяжении 3 мес. все пациенты на постоянной основе получали фиксированную комбинацию формотерол/будесонид 18/640 мкг и дополнительные ингаляции

по потребности в режиме SMART-терапии. У 25 пациентов был достигнут полный контроль БА (АСТ 25 баллов). У 7 пациентов полного контроля БА достичь не удалось (АСТ 22,3±1,1 балла). Пациенты с неполным контролем БА предъявляли жалобы на дыхательный дискомфорт — свистящее дыхание, малопродуктивный кашель, приступы удушья в горизонтальном положении, отмечали связь этих симптомов с возникновением изжоги (табл. 1). Дополнительные ингаляции формотерола/будесонида в дозах от 4,5/160 мкг/сут до 13,5/480 мкг/сут не приводили к улучшению и достоверному приросту объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁).

Анализ результатов функционального исследования внешнего дыхания, отсутствие очевидных признаков обострения БА, а также связь респираторных жалоб с возникновением изжоги позволили предположить наличие у пациентов ГЭРБ с внепищеводными проявлениями.

Для объективизации диагноза больным с подозрением на ГЭРБ выполнялась ФЭГДС с целью выявления характерных признаков ГЭР (рис. 1).

Основанием для проведения суточной рН-метрии была необходимость диагностики характера рефлюксных забросов (болюсов) — кислого, щелочного или смешанного; суточных ритмов и взаимосвязи их с изменением положения тела (горизонтальное, вертикальное). Исследование выявило наличие ГЭРБ у всех обследованных больных: кислый рефлюкс — у 1 пациента, слабокислый — у 2, смешанный кисло-щелочной, высокий рефлюкс — у 3. В 1 случае при рН-метрии был диагностирован слабощелочной дистальный рефлюкс. Определение характера рефлюкса оказалось чрезвычайно важным для дифференцированного подхода к назначению антирефлюксной терапии.

На основании проведенных исследований, с учетом характера рефлюкса пациентам с неполным контролем БА и наличием ГЭРБ (n=7) была назначена антирефлюксная терапия курсом 28 дней. Однако в 1 случае полного контроля достичь не удалось (23 балла по опроснику АСТ), что требует дополнительного анализа.

Повторная спирометрия была проведена после 28-дневного курса антирефлюксного лечения. Анализ спирометрических показателей не выявил значимых изменений по сравнению с исходными данными (табл. 2).

Таким образом, в соответствии с полученными данными, в случае отсутствия полного контроля БА и при подозрении на наличие ГЭРБ может быть рекомендован диагностический алгоритм, приведенный на рисунке 2.

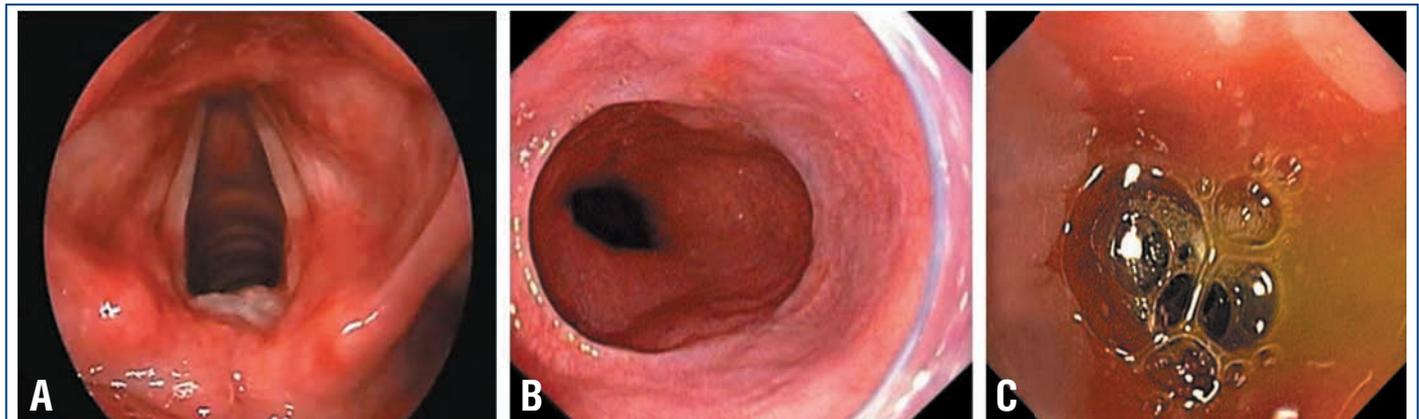


Рис. 1. Эндоскопическая картина гастроэзофагеального рефлюкса: А — характерные воспалительные изменения слизистой надсвязочной зоны, В — катаральный эзофагит, С — наличие желчи в пищеводе и/или желудке

Таблица 1. Жалобы пациентов с неполным контролем БА (n=7)

Клинический признак	n (%)
Дыхательный дискомфорт постоянный	5 (71,4)
Дыхательный дискомфорт эпизодический	2 (28,6)
Кашель малопродуктивный	4 (57,1)
Осиплость голоса	2 (28,6)
Приступы удушья в горизонтальном положении	5 (71,4)
Связь респираторных жалоб с изжогой	2 (28,6)
Боли в эпигастральной области	5 (71,4)

Таблица 2. Показатели спирометрии больных БА в сочетании с ГЭРБ до и после антирефлюксной терапии (n=7)

Показатели ФВД	До лечения (в % к должному)	После лечения (в % к должному)
ЖЕЛ	91,1±1,6	91,3±1,5
ФЖЕЛ	88,1±0,4	90,8 ±1,6
ОФВ ₁	76,3±0,2	83,1±0,5
Индекс Тиффно	82,1±1,6	83,8±2,7
МОС ₂₅	78,4±1,2	78,31±1,2
МОС ₅₀	70,3±2,1	73,82±2,5
МОС ₇₅	64,1±0,7	66,5±1,1

Примечание. ФВД — функциональное исследование внешнего дыхания, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ — максимальные объемные скорости выдоха экспираторного потока на разных уровнях ФЖЕЛ (25%, 50% и 75% соответственно).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 45 лет, с установленным диагнозом «Бронхиальная астма смешанного генеза (атопическая, инфекционно-зависимая), средней степени тяжести» не могла достичь полного контроля заболевания (АСТ 22) на фоне приема базисной терапии (формотерол/будесонид 18/640 мкг), используемой более 3 мес. Пациентка предъ-

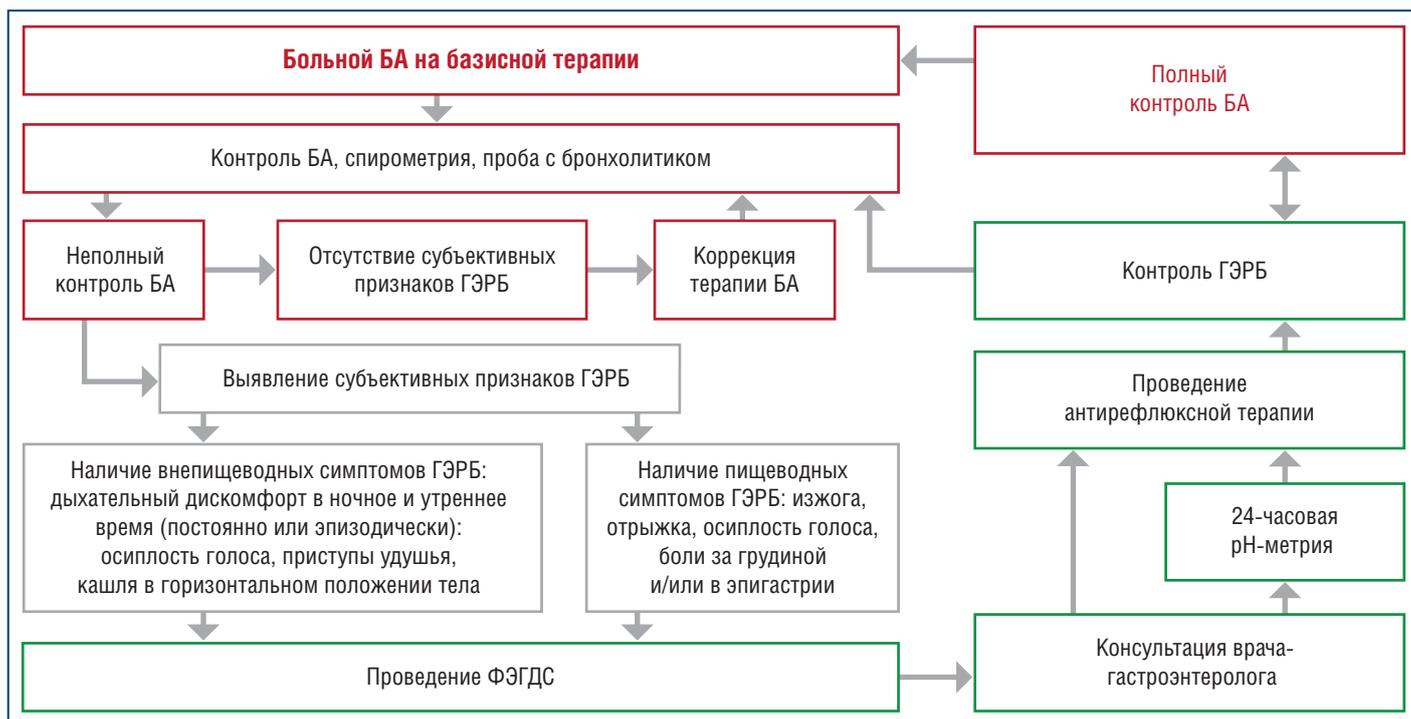


Рис. 2. Алгоритм-схема ведения больного БА при подозрении на наличие ГЭРБ

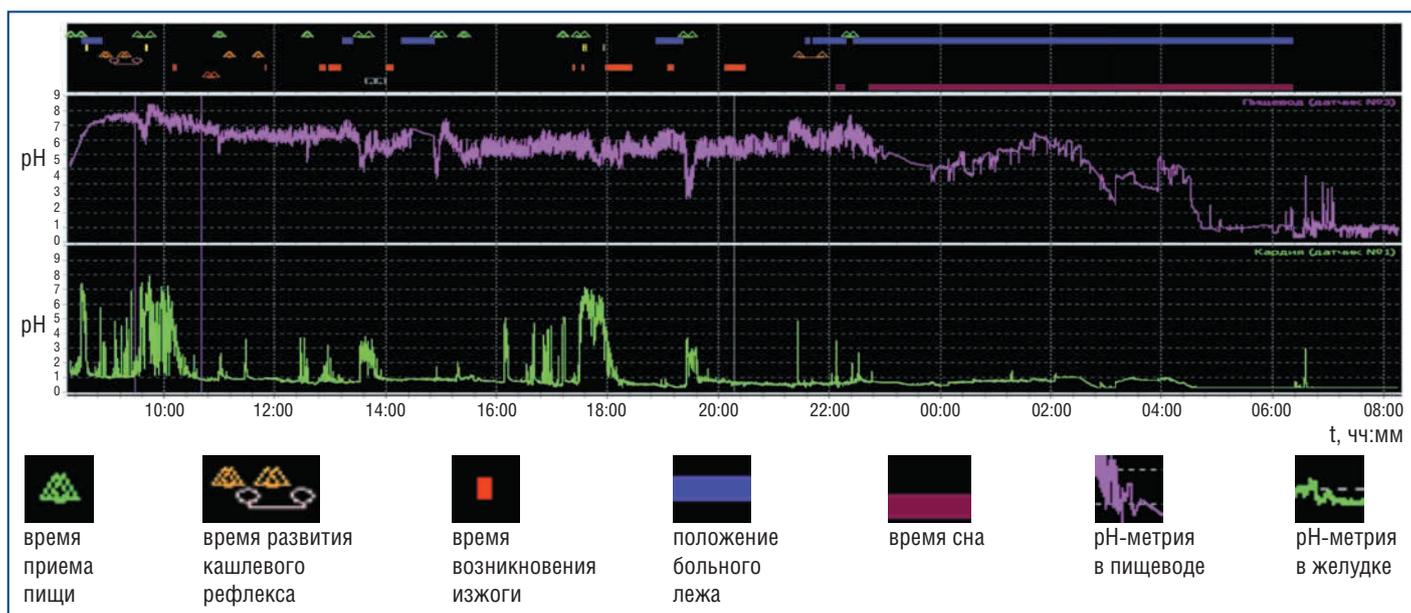


Рис. 3. Диаграмма рН-метрии у больной с неполным контролем БА и эндоскопически подтвержденной ГЭРБ по щелочному типу

являла жалобы на осиплость голоса, утреннюю изжогу, возникновение приступообразного кашля и дыхательного дискомфорта после пробуждения.

При выполнении ФЭГДС были выявлены признаки катарального эзофагита, что свидетельствовало о наличии у больной ГЭРБ. С целью диагностики характера рефлюксного заброса была проведена суточная рН-метрия (рис. 3).

Суммарное значение индекса De Meester у пациентки составило 5,56 и явилось доказательством наличия щелочного ГЭР. ГЭР возникал в ночное время в положении лежа, с максимумом в утренние часы. Точность информации о секреторной функции желудка, длительность заброса в пищевод, вычисление индекса De Meester позволили назначить лечение без использования ингибиторов протонной

помпы — панкреатин 25 тыс. ЕД в сочетании с гидрокарбонатно-натриевыми водами дробно. Успешная терапия ГЭРБ позволила к концу 4-й недели уменьшить, а затем и полностью отменить использование дополнительных ингаляций формотерола/будесонида по потребности. Полученные данные убедительно показали, что антирефлюксная терапия способствовала достижению контроля БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие возможного достижения контроля БА на фоне оптимальной базисной терапии может быть обусловлено в ряде случаев наличием сопутствующей ГЭРБ. Поскольку респираторная симптоматика (покашлива-

ния, свистящее дыхание, малопродуктивный навязчивый кашель, тяжесть за грудиной, дыхательный дискомфорт и/или затрудненное дыхание) не так уж часто определяет клиническую картину ГЭРБ, это зачастую приводит к ее поздней диагностике и, соответственно, неадекватным терапевтическим назначениям, что, в свою очередь, сказывается на прогнозе и качестве жизни пациентов. В настоящем исследовании у 21,8% пациентов с неполным контролем БА была установлена связь с ГЭРБ. Положительный эффект антисекреторной терапии ГЭРБ подтвердил патогенетическую роль рефлюкса в возникновении и/или усилении симптомов БА. Высокая распространенность БА и не всегда успешные результаты ее лечения определяют необходимость уточнения причин развития вышеуказанных состояний и расширения объема диагностических процедур [16, 17]. На сегодняшний день актуальными остаются вопросы контроля БА при ГЭРБ, которую необходимо своевременно диагностировать и лечить не только с целью достижения контроля БА, сокращения дозы применяемых ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов, но и для предотвращения прогрессирования и возможных осложнений ГЭРБ.

Литература

1. Бродская О.Н. Бронхиальная астма и ГЭРБ: актуальные вопросы диагностики и лечения. Астма и аллергия. 2016; 2:11–14. [Brodskaia O.N. Bronchial asthma and GERD: topical issues of diagnosis and treatment. Asthma and allergies. 2016;2:11–14 (in Russ.).]
2. Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. М.: Литтерра; 2014. [Maev I.V., Burkov S.G., Yurenev G.L. Gastroesophageal reflux disease and associated pathology. M.: Litterra; 2014 (in Russ.).]

3. Респираторная медицина: руководство для врачей. Т. 3. Под ред. акад. РАМН Чучалина А.Г. М.: Литтерра; 2017. [Respiratory medicine: a guide for physicians. Vol. 3. Ed. acad. RAMS Chuchalin A.G. M.: Litterra; 2017 (in Russ.).]
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ»). Терапевтический архив. 2011;1:45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasiliev Yu.V. Results of the multicenter study "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" ("MEGRE"). Therapeutic archive. 2011;1: 45–50 (in Russ.).]
5. Рябова М.А., Василевский Д.И., Филиппов Д.И. и др. Влияние различных видов фаринголарингеального рефлюкса на состояние гортани. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2020;26(3):70–80. [Ryabova M.A., Vasilevskij D.I., Filippov D.I. et al. The effect of various forms of pharyngolaryngeal reflux on the larynx. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2020; 26 (3):70–80 (in Russ.).]
6. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol. 2013;108:308–328.
7. Global Initiative for Asthma. GINA. 2020. (Electronic resource.) URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf. (access date: 29.12.2020).
8. Nanda A., Wasan A.N. Asthma in adult. Med Clin N Am. 2020;104(1):95–108.
9. Костюкевич О.И., Рылова А.К., Рылова Н.В. и др. Внепищеводные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;7(II):76–81. [Kostyukevich O.I., Rylova A.K., Rylova N.V. et al. Extraesophageal masks of gastroesophageal reflux disease. Russian Medical Review. 2018;7(II):76–81 (in Russ.).]
10. Лисина М.В., Личман Л.А., Гребенкина И.Н. и др. Анализ эффективности скрининга для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в поликлиническом звене. РМЖ. 2017;17:1211–1214. [Lisina M.V., Lichman L.A., Grebenkina I.N. et al. Analysis of the effectiveness of screening for the treatment of gastroesophageal reflux disease in the polyclinic level. RMJ. 2017;17:1211–1214 (in Russ.).]
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2019 г. (Электронный ресурс.) URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhasthma_2019.pdf. (дата обращения: 21.08.2020) [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma, 2019. (Electronic resource.) URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhasthma_2019.pdf. (access date: 21.08.2020) (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей и рекомендации для практикующих врачей. Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

N-ацетилцистеин в комплексном лечении COVID-ассоциированной пневмонии

Член-корр. РАН С.Н. Авдеев^{1,2}, д.м.н. В.В. Гайнитдинова¹, к.м.н. З.М. Мерзоева¹,
к.м.н. З.Г.-М. Берикханов¹, И.В. Медведева¹, Т.Л. Горбачева¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

²ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) всеми препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превышает риск их применения. Выбор лекарственных средств для схем лечения COVID-19 основывается на данных об эффективности и безопасности, их механизме действия и потенциальных взаимодействиях. Фармакологическая активность N-ацетилцистеина (N-acetylcysteine, NAC) и потенциально возможное действие в подавлении прогрессирования COVID-19 делают его многообещающим терапевтическим средством при COVID-19.

Цель исследования: оценить эффективность NAC в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии.

Материал и методы: в исследование включены взрослые пациенты (n=46) со среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонией КТ 2-й степени. Возраст больных составил 57 (51; 71) лет, индекс массы тела — 30 (27,1; 32,3) кг/м², длительность заболевания до госпитализации — 7 (6; 8) дней, температура на момент госпитализации 37,5 (37,1; 37,8) °С. Случайным образом были сформированы 2 группы исследования. 1-я группа (n=22) получала стандартное лечение COVID-19. Пациенты 2-й группы (n=24) дополнительно получали NAC 1200–1500 мг/сут внутривенно капельно. NAC назначался одновременно с началом стандартной терапии.

Результаты исследования: проведенное нами исследование показало, что включение NAC в комплексное лечение среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии привело к статистически значимому повышению насыщения крови кислородом, индекса оксигенации, различию разности увеличения индекса оксигенации, более высокому темпу уменьшения объема поражения легких и межгрупповому различию разности уменьшения данного показателя. Также отмечены статистически значимо более интенсивный, чем в группе стандартного лечения, темп снижения уровня С-реактивного белка и сокращение длительности госпитализации в группе пациентов, получавших NAC.

Заключение: результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности включения NAC в комплексное лечение среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии.

Ключевые слова: COVID-ассоциированная пневмония, индекс оксигенации, объем поражения легких, длительность госпитализации, лечение, N-ацетилцистеин.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Мерзоева З.М. и др. N-ацетилцистеин в комплексном лечении COVID-ассоциированной пневмонии. РМЖ. 2021;3:13–18.

ABSTRACT

N-acetylcysteine in the complex treatment of COVID-19 pneumonia

S.N. Avdeev^{1,2}, V.V. Gainitdinova¹, Z.M. Merzhoeva¹, Z.G.-M. Berikhanov¹, I.V. Medvedeva¹, T.L. Gorbacheva¹

¹Sechenov University, Moscow

²Research Institute of Pulmonology of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow

Background: the available data on the treatment results of a new coronavirus infection (COVID-19) using all medicinal products do not allow for making a firm conclusion about their efficacy or inefficacy. Therefore, their use is permissible by decision of the medical commission in accordance in the prescribed manner, if the potential benefit to the patient exceeds the risk of their use. Drug choice for COVID-19 treatment regimens is based on data on efficacy and safety, their mechanism of action, and potential interactions. Pharmacological activity of N-acetylcysteine (NAC) and its potential effect in inhibition the progression of COVID-19 make it a promising therapeutic agent in COVID-19.

Aim: to evaluate the efficacy of NAC in the comprehensive treatment of a moderate COVID-19 pneumonia.

Patients and Methods: the study included adult patients (n=46) with moderate COVID-19 pneumonia, grade 2 CT. The age of the patients was 57 (51; 71) years, BMI — 30 (27.1; 32.3) kg/m², disease duration before hospitalization — 7 (6; 8) days, temperature at the time of hospitalization — 37.5 (37.1; 37.8) °C. Two study groups were randomly formed. The first group (n=22) received standard COVID-19 treatment. Patients of the second group (n=24) additionally received NAC 1200–1500 mg/day intravenously. NAC was prescribed simultaneously during the initiation of standard therapy.

Results: this study showed that the inclusion of NAC in the comprehensive treatment of moderate COVID-19 pneumonia led to a statistically significant increase in the oxygen saturation, oxygenation index, difference in delta increase of the oxygenation index, higher rate of decline in the volume of lung damage and inter-group difference in delta decline. There was also a statistically significantly more intense rate of a decrease in C-reactive protein levels than in the standard treatment group and a reduction of hospitalization duration in the group receiving NAC.

Conclusion: study results indicated the efficacy of NAC inclusion in the comprehensive treatment of moderate COVID-19 pneumonia.

Keywords: COVID-19 pneumonia, oxygenation index, lung damage volume, hospitalization duration, treatment, N-acetylcysteine.

For citation: Avdeev S.N., Gainitdinova V.V., Merzhoeva Z.M. et al. N-acetylcysteine in the complex treatment of COVID-19 pneumonia. *RMJ*. 2021;3:13–18.

ВВЕДЕНИЕ

Ведущими клиническими проявлениями новой коронавирусной инфекции COVID-19 являются вирусное повреждение легких (вирусная пневмония) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН) [1, 2].

Повреждение легких при COVID-19 связывают с неконтролируемой активацией иммунной системы, подобной той, которая наблюдается при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе [3] или синдроме высвобождения цитокинов при сепсисе [4]. В тяжелых случаях COVID-19 истощение Т-клеток, повышение уровня интерлейкинов (ИЛ) -6, -10, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) приводит к развитию «цитокинового шторма» [5] и вызывает значительное повреждение ткани легких [6]. Также в патогенный каскад болезни вовлечены такие цитокины, как ИЛ-1β, -8, -12, интерферон-гамма-индуцибельный белок (human interferon-inducible protein 10, IP10), воспалительный белок макрофагов 1A (macrophage inflammatory protein 1A, MIP1A) и хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP1).

Доказано, что связывание вируса SARS-CoV-2 с толл-подобным рецептором (Toll-like receptor, TLR) индуцирует высвобождение про-ИЛ-1β, который расщепляется на активный зрелый ИЛ-1β, опосредующий воспаление легких с последующим развитием фиброза [7, 8].

Повышение содержания ИЛ-6, основного цитокина, вызывающего воспаление при COVID-19, способствует развитию митохондриального окислительного стресса и дисбаланса в системе окислители/антиокислители. Окислительно-восстановительный дисбаланс в клетках альвеолярного эпителия, их апоптоз, усиление воспаления и, как следствие, нарушение газообмена вызывают и местное повышение уровня ангиотензина 2 после инактивации ангиотензинпревращающего фермента 2 вирусом SARS-CoV-2 [9, 10].

Окислители активируют транскрипционные факторы и передачу клеточного сигнала, инициируют экспрессию провоспалительных генов, приводя к выраженному воспалению в легочной ткани и системному воспалению [11, 12]. Эндогенная недостаточность основного внутриклеточного антиоксиданта — глутатиона и повышение содержания глутатионредуктазы могут приводить к серьезным проявлениям COVID-19 и летальному исходу [9, 10]. Согласно накопленным литературным данным ослабление окислительного стресса может уменьшать повреждение легких [10].

Потребность в безопасном и эффективном лечении становится все более актуальной из-за высоких показателей смертности от COVID-19, наблюдаемых во всем мире. Выбор лекарственных средств (ЛС) для схем лечения COVID-19 основывается на данных об их эффективности и безопасности, механизме действия и потенциальных взаимодействиях. Также учитывается способность ЛС усиливать физиологический ответ человеческого организма на воспаление, их потенциал способствовать гомеостазу клинических маркеров воспаления, а также возможность действовать на ранних стадиях заболевания. Фармакологическая активность N-ацетилцистеина (N-acetylcysteine,

NAC) и потенциально возможное действие в подавлении прогрессирования COVID-19 делают его многообещающим терапевтическим средством при COVID-19 [13].

NAC подавляет окислительный стресс, выступая в качестве проникаемого для клеток аминокислотного предшественника глутатиона и разрывая дисульфидные связи внутри ангиотензинпревращающего фермента 2 — клеточного рецептора для SARS-CoV-2 [12]. Кроме того, NAC подавляет формирование провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8 и ФНО-α [13]. В многочисленных исследованиях было показано, что NAC с успехом может использоваться при различных заболеваниях легких [14]. Протективные эффекты NAC при ОРДС продемонстрированы во многих экспериментальных и клинических исследованиях [1].

Благодаря механизму действия, направленному на увеличение глутатиона, улучшение ответа Т-лимфоцитов и модулирование воспаления, NAC может выступать в качестве потенциального ЛС при лечении COVID-19 [6, 15]. Принимая во внимание наличие системного воспаления, следует отметить, что NAC может также защищать от вызванного окислительным стрессом эндотелиального повреждения, которое активирует высокотромботический подтип синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, наблюдаемого при COVID-19 [16].

В связи с этим **целью** настоящего исследования стала оценка эффективности NAC в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены взрослые пациенты (n=46) со среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонией КТ 2-й степени. Пациенты находились на лечении в COVID-госпитале, функционирующем на базе Университетской клинической больницы № 4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Наличие COVID-19 подтверждалось лабораторными исследованиями (мазок на РНК вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей методом ПЦР) и/или клинико-рентгенологически (наличие характерной клинической картины и характерных признаков полисегментарной вирусной пневмонии COVID-19). При постановке диагноза и назначении лечения COVID-ассоциированной пневмонии руководствовались временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России, версия 9, 26.10.2020 [1].

Критериями включения в исследования были: температура тела >38 °С, частота дыхательных движений (ЧДД) >22/мин, одышка при физических нагрузках, изменения при КТ, типичные для вирусного поражения (объем поражения средний (25–50%), КТ 2-й степени), насыщение крови кислородом (SpO₂) <95%, содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови >10 мг/л.

Критерии исключения из исследования: несоответствие критериям включения, неспособность соблюдения пациентом условий протокола; отказ пациента от исследования.

Таблица 1. Анализируемые показатели до и после лечения, Ме (Q1; Q3)

Показатели	Вся выборка до лечения (n=46)	До лечения			После лечения		
		Группа 1 Контроль (n=22)	Группа 2 НАС (n=24)	p_{1-2}	Группа 1 Контроль (n=22)	Группа 2 НАС (n=24)	p_{1-2}
Температура тела, °C	37,5 (37,1; 37,8)	37,4 (37,3; 37,5)	37,7 (37,1; 38)	0,08	36,6 (36,4; 36,7)	36,5 (36,4; 36,5)	0,07
ЧДД, в мин	24 (23; 24)	24 (22; 25)	24 (24; 24)	0,11	18 (18; 18)	18,5 (18; 20)	0,06
ЧСС, в мин	88 (82; 100)	88 (82; 100)	89 (85; 100)	0,48	76 (74; 78)	80 (75; 84)	0,08
SpO ₂ , %	92,5 (92; 93)	93 (92; 95)	92,5 (92; 93)	0,42	96 (96; 97)	97 (96; 98)*	0,02
SpO ₂ /FiO ₂	251 (248; 272)	251 (248; 272)	251 (247; 266)	0,93	401 (331; 451)	459 (399; 476)*	0,03
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,0 (4,3; 7,5)	6,3 (5,1; 8,3)	5,9 (3,6; 7,5)	0,54	6,7 (6,1; 9,9)	8,4 (5,2; 9,5)	0,72
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	189 (150; 270)	189 (177; 242)	220,5 (127; 280)	0,72	264 (191; 375)	310,5 (239; 353)	0,16
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	0,8 (0,7; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)	0,8 (0,7; 0,8)	0,66	1,5 (1,1; 1,8)	1,4 (1,4; 1,8)	0,86
Лимфоциты, %	15,6 (11,9; 21,8)	16,4 (12; 20,3)	13,1 (11; 23,1)	0,43	21,2 (16,5; 23,3)	16,8 (14,6; 19,6)	0,06
СРБ, мг/л	74 (42; 96)	54 (28; 91,5)	80,5 (57; 96)	0,08	–	–	–
КТ, % поражения легких	45 (39; 50)	39 (35; 52)	45,5 (44,5; 50)	0,06	35 (30; 45)	35 (27,5; 35)	0,17

Примечание. * – $p \leq 0,05$ в исследуемых группах (критерий Манна – Уитни).

У всех больных оценивались демографические показатели, индекс массы тела (ИМТ), альтернативный индекс оксигенации (SpO₂/FiO₂ — отношение насыщения крови кислородом к фракции вдыхаемого кислорода), симптомы заболевания, данные объективного, лабораторного (общий анализ крови, СРБ, коагулограмма) и инструментального (КТ органов грудной клетки) исследований, сопутствующие заболевания. Для выявления дыхательной недостаточности (ДН) и оценки выраженности гипоксемии использовалась пульсоксиметрия с измерением насыщения крови кислородом.

ДН определялась в соответствии с классификацией по степени тяжести, основанной на показателях пульсоксиметрии (SpO₂). Для оценки питательного статуса пациентов использовался ИМТ, который рассчитывался по общепринятой формуле: ИМТ = масса тела (кг) / рост (м²). Индекс оксигенации SpO₂/FiO₂ рассчитывался по формуле:

$SpO_2 / 21 + 3 \times \text{скорость потока кислорода}$ [17].

Пульсоксиметрия проводилась с помощью пульсоксиметра серии MD300C (Armed, Россия). КТ легких проводилась на спиральном компьютерном томографе Aquillion TSX-101A (Toshiba Medical Medical Systems, Япония), толщина среза — 1 мм, при поступлении и через 10 дней от начала лечения.

Количественное определение СРБ в сыворотке крови определяли латексным иммунотурбидиметрическим методом (анализатор Beckman Coulter, США, серия AU, с использованием реагентов CRP Latex, Россия) в 1-й, 3-й и 10-й день наблюдения.

Фибриноген определялся в плазме крови (анализатор АСК 2–01 «Астра») с использованием наборов НПО «Ренам», Россия. Д-димеры определяли методом микролатексной агглютинации с фотометрической регистрацией реакции (иммунотурбидиметрия), с использованием наборов «РеДимер-латекс», тест НПО «Ренам», Россия.

Всего в исследовании принимали участие 46 человек, медианный возраст которых составил 57 (51; 71) лет, ИМТ — 30 (27,1; 32,3) кг/м², длительность заболевания до госпитализации — 7 (6; 8) дней, температура на момент госпитализации составляла 37,5 (37,1; 37,8) °C.

Случайным образом были сформированы 2 группы исследования. 1-я группа (контроль, n=22) получала стандартное лечение [1]: гидроксихлорохин 200 мг, 800 мг/сут в 1-й день, 400 мг/сут 2–7-й дни; азитромицин 500 мг/сут 5 дней, эноксапарин натрия 0,4 мг/сут подкожно, дексаметазон 8–12 мг/сут, при СРБ ≥60 мг/л — тоцилизумаб 400 мг/сут. Пациенты 2-й группы (n=24) дополнительно получали НАС (Флуимуцил, Швейцария) 1200–1500 мг/сут внутривенно капельно № 8–10. НАС назначался одновременно с началом стандартной терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics, version 22 (лицензия 20160413–1). Описательная статистика исходных количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом. Помимо исходных признаков анализировалась разность изменения каждого показателя (разница до и после лечения) и интенсивность темпа изменения показателя (разность изменения относительно исходного уровня, выраженная в процентах). Описательная статистика разности и интенсивности изменений представлена средним и стандартным отклонением. Сравнение двух независимых выборок (группа НАС и контрольная группа) по количественному показателю проводилось с применением критерия Манна – Уитни (U), зависимых (до – после лечения) — критерием Вилкоксона для связанных выборок (W). Сравнение трех независимых выборок по количественному показателю (в разные моменты исследования) проводилось критерием Фридмана, апостериорные сравнения проводились критерием Немени. Оценку различий срока госпитализации пациентов (койко-дней в стационаре) 2 групп проводили с использованием техники Каплана – Мейера и критерия Тарона – Вэра.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые группы были сопоставимы по всем рассматриваемым показателям: возрасту — 57 (46; 58) и 66 (52; 71) лет, $p=0,08$; индексу массы тела (ИМТ) — 28,8 (26,4; 31,2) и 31,2 (28,5; 32,3) кг/м², $p=0,07$; длительности заболевания до госпитализации — 7 (6; 8)

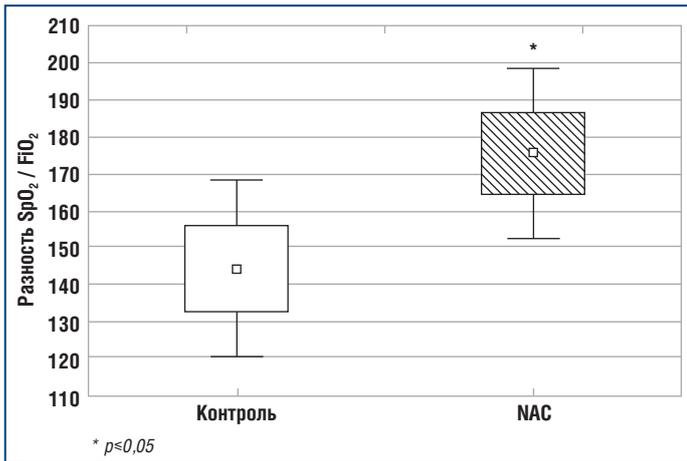


Рис. 1. Разность отношения SpO_2 / FiO_2 до и после лечения в группах исследования

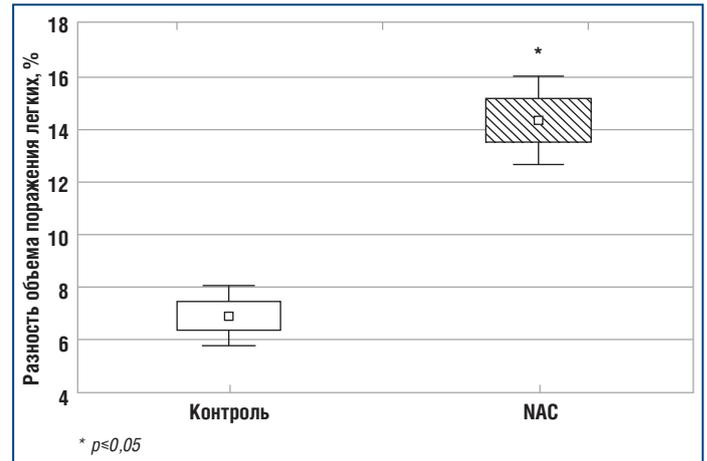


Рис. 2. Разность объема поражения легких по КТ до и после лечения в группах исследования

и 7,5 (6; 9) дня, $p=0,37$; длительности лихорадки — 9 (7; 10) и 9,5 (9; 10) дня, $p=0,28$; в т. ч. по ЧДД ($p=0,11$), ЧСС ($p=0,11$), уровню SpO_2 ($p=0,42$), индексу оксигенации (SpO_2/FiO_2) ($p=0,39$), концентрации СРБ ($p=0,08$), уровню фибриногена ($p=0,07$) и объему поражения легких по данным КТ ($p=0,06$) (табл. 1).

В результате лечения все рассматриваемые показатели, за исключением уровня лейкоцитов, продемонстрировали статистически значимое изменение в обеих группах. Но стоит отметить, что в ходе анализа были выявлены межгрупповые различия в интенсивности изменения ряда показателей (табл. 1). В частности, уровень SpO_2 вырос в группе контроля в среднем у каждого пациента на $3 \pm 1,5\%$ от исходного уровня, изменение статистически значимо ($p < 0,001$), в то же время прирост показателя в группе НАС составил в среднем $4,6 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$), разница между темпами прироста статистически значима ($p=0,001$). В результате разной интенсивности прироста SpO_2 после лечения у пациентов группы НАС стал статистически значимо выше, чем в группе контроля, — 97 (96; 98)% против 96 (96; 97)% ($p=0,02$).

Индекс оксигенации (SpO_2/FiO_2) вырос в среднем на $88 \pm 16,6\%$ от исходного уровня у пациентов группы НАС ($p < 0,001$) и на $70 \pm 28,9\%$ в группе пациентов со стандартным лечением ($p < 0,001$), разница между темпами прироста статистически значима ($p=0,04$). В результате после лечения SpO_2/FiO_2 у пациентов группы НАС стал статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p=0,03$).

Разность прироста индекса оксигенации у пациентов группы НАС статистически значимо выше, чем в группе контроля, — $175 \pm 54,3$ против $144 \pm 54,4$ ($p=0,02$) (рис. 1).

В результате лечения объем поражения легких, по данным КТ (относительно исходного уровня), значимо уменьшился в обеих группах ($p < 0,001$). Средний темп изменения данного показателя (разница между показателем после и до лечения, выраженная в % от значений показателя до лечения) в исследуемых группах составил $31 \pm 8,3\%$ и $17 \pm 6,2\%$ соответственно, различия статистически значимы ($p < 0,001$).

Обращает на себя внимание статистически значимое различие разности уменьшения объема поражения легких по данным КТ ($p < 0,001$), данные представлены на рисунке 2.

Был проведен анализ течения воспалительного процесса на основе концентрации СРБ. Изначально сопостави-

мый в группах исследования уровень СРБ демонстрирует статистически значимое ($p=0,002$) снижение на 3-й день лечения только в группе НАС — с 81 (57; 96) мг/л до 44 (40; 57) мг/л. На 10-й день лечения отмечается статистически значимое снижение уровня СРБ в обеих группах исследования, значения показателя составляют 6 (4; 13) мг/л в группе контроля (снижение статистически значимо относительно 1-го дня — $p < 0,001$ и 3-го дня — $p < 0,001$) и 5 (2; 6) мг/л в группе НАС (снижение статистически значимо относительно 1-го дня — $p < 0,001$ и 3-го дня — $p=0,002$). Между группами исследования не выявлено статистически значимых различий уровня СРБ ни в один из периодов исследования, но отмечается статистически значимо более интенсивный, чем в группе контроля, темп снижения уровня СРБ в группе НАС на 10-й день относительно 1-го дня — $90 \pm 10,2\%$ против $82 \pm 13,9\%$ ($p=0,03$).

Анализ сроков госпитализации пациентов (числа койко-дней в стационаре) показал, что добавление Флуимуцила к стандартной терапии статистически значимо снижает длительность госпитализации ($p < 0,001$). В группе пациентов, получавших только стандартную терапию, медиана койко-дней в стационаре составила 13 (11; 16) дней, тогда как в группе получавших препарат — 11 (10; 12) дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании на фоне лечения все рассматриваемые показатели, за исключением уровня лейкоцитов, продемонстрировали статистически значимое изменение в обеих группах. Но стоит отметить, что в ходе анализа были выявлены межгрупповые различия в интенсивности изменения ряда показателей.

В частности, показатель насыщения крови кислородом после лечения у пациентов группы НАС стал статистически значимо выше, чем в группе контроля. Соответственно, после лечения индекс оксигенации у пациентов группы НАС стал также статистически значимо выше, чем в группе пациентов, получавших стандартное лечение. Статистически значимой была разница увеличения данного показателя.

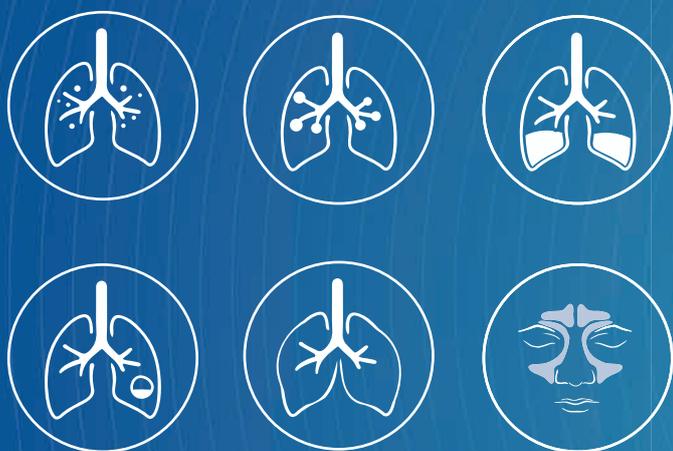
Обращает на себя внимание характер изменения объема поражения легких по данным КТ после проведенной терапии. Исследование показало, что средний темп уменьшения объема поражения легких был статистически значимо выше в группе пациентов, дополнительно получавших НАС.

ФЛУИМУЦИЛ®

Ацетилцистеин

Раствор для инъекций и ингаляций

**Оригинальный муколитик-антиоксидант
для инъекций и ингаляций**



- ➔ **Прямое муколитическое действие***
- ➔ **Фибринолитическое действие***
- ➔ **Активен при гнойной мокроте***
- ➔ **Оказывает антиоксидантное, цитопротекторное и противовоспалительное действие***
- ➔ **Способствует детоксикации вредных веществ***

* Инструкция по применению препарата Флуимуцил®

ООО «Замбон Фарма». Россия, 121002, Москва, Глазовский пер., д. 7 Тел: (495) 933-38-30/32

П №012974/01

Информация для специалистов системы здравоохранения

Статистически значимой в этой группе была также разница снижения данного показателя.

Между группами исследования не выявлено статистически значимых различий уровня СРБ ни в один из периодов исследования, но отмечается статистически значимо более интенсивный, чем в группе контроля, темп снижения уровня СРБ в группе НАС.

Анализ сроков госпитализации пациентов (числа койко-дней в стационаре) показал, что добавление Флуимуцила к стандартной терапии статистически значимо снижает длительность госпитализации.

В исследованиях НАС проявил активность в различных потенциальных терапевтических путях-мишенях, вовлеченных в патофизиологию инфекции SARS-CoV-2. Патогенными факторами SARS-CoV-2, на которые мог бы оказать влияние НАС, являются: истощение Т-лимфоцитов, которое проявляется в снижении количества и функциональной способности клеток CD4⁺ и CD8⁺; провоспалительное состояние через увеличение ФНО- α , ИЛ-1, -18 и модуляция вирусной активности вследствие увеличения содержания глутатиона [12].

Согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования НАС связывается с глутамином и глицерином, образуя мощный антиоксидант, известный как глутатион, который, как было показано, противодействует воспалительной реакции при внебольничной пневмонии [15, 16]. Добавление НАС в лечение пациентов с внебольничной пневмонией снизило концентрацию малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, общую антиоксидантную активность, уровень ФНО- α . Авторами сделан вывод, что лечение НАС может помочь уменьшить окислительное и воспалительное повреждение у пациентов с пневмонией [15]. В другом исследовании было обнаружено, что НАС снижает уровень ИЛ-6-зависимого СРБ при пневмонии, вызванной гриппом АН1N1 [18].

Применение НАС способствует уменьшению активности воспаления в легочной ткани. На фоне лечения НАС происходит увеличение содержания нейтрофилов в периферической крови на фоне уменьшения их представительства в ткани респираторного тракта, снижения активности фактора транскрипции NF- κ B в клетках респираторного тракта и снижения концентрации эозинофильных катионных белков в мокроте [14].

Известно, что НАС предотвращает действие трансформирующего фактора роста β 1 (Transforming growth factor β 1, TGF- β 1), которое способствует эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировке и индуцирует фиброзирование. Показано, что НАС уменьшает активность TGF- β 1-индуцированной продукции фибронектина, сосудистого эндотелиального фактора роста и коллагена. Также НАС подавляет фосфорилирование фактора Smad 2/3, препятствует димеризации мономеров TGF- β 1, ингибирует функционирование TGF- β 1-индуцированного гена-репортера [19].

В исследовании Н. Ibrahim (2020) НАС вводили 9 пациентам с тяжелой формой COVID-19 и дыхательной недостаточностью. На фоне лечения НАС отмечены клиническое улучшение, заметное снижение уровня СРБ у всех пациентов и уровня ферритина у 9 из 10 пациентов. Авторы предположили, что механизм действия НАС может включать блокаду вирусной инфекции и развивающегося «цитокинового шторма», что требует последующих подтверждающих исследований в рамках контролируемых клинических испытаний [12].

В то же время в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом одноцентровом исследовании, проведенном в Бразилии, изучено влияние высоких доз НАС на потребность в искусственной вентиляции легких и ее длительность, поступление в отделение интенсивной терапии, время, проведенное в этом отделении, и смертность. Результаты исследования показали, что прием НАС в высоких дозах не повлиял на развитие тяжело-го течения COVID-19 и на изучаемые показатели [20].

С учетом вышеизложенного необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности НАС при COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение НАС в комплексное лечение среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии привело к статистически значимому повышению насыщения крови кислородом, индекса оксигенации, различию разности увеличения индекса оксигенации, более высокому темпу уменьшения объема поражения легких и межгрупповому различию разности уменьшения данного показателя. Также отмечены статистически значимо более интенсивный, чем в группе контроля, темп снижения уровня СРБ и сокращение длительности госпитализации в группе НАС. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности включения НАС в комплексное лечение среднетяжелой COVID- ассоциированной пневмонии.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Замбон Фарма» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

1. Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава РФ. Версия 9 (26.10.2020). (Электронный ресурс.) URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062. (дата обращения: 18.01.2021). [Interim clinical guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19) of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 9 (26.10.2020). (Electronic resource.) URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062. (access date: 18.01.2021) (in Russ.)].
2. Rivellese F., Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102536. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102536.
3. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
4. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Seminars in Immunopathology.* 2017;39:517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
5. Pedersen S.F., Ho Y.-C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2202–2205. DOI: 10.1172/JCI137647.
6. Poe F.L., Corn J. N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020;143:109862. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109862.
7. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A. et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. *StatPearls Publishing; StatPearls, Treasure Island (FL):* 2020. PMID: 32150360.
8. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):327–331.
9. Polonikov A.V. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death from novel coronavirus infection (COVID-19): a hypothesis based on literature data and own observations. *ACS Infect Dis.* 2020;6(7):1558–1562. DOI: 10.1021/acscinfecdis.0c00288.
10. Cao M., Zhang D., Wang Y. et al. Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *MedRxiv.* March 06, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.04.20030395.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Нетяжелая внебольничная пневмония

Профессор А.А. Зайцев

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», Москва

РЕЗЮМЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония и грипп прочно удерживают 3-е место в списке основных причин смерти населения во всем мире, потери составляют более 3 млн человек ежегодно. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) послужила причиной смерти 2,5 млн человек за год. Как при пневмонии, так и при COVID-19 смертность среди пациентов пожилого возраста, особенно коморбидных (например, страдающих ХОБЛ, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями и пр.), значительно превышала летальность пациентов молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний. В данной публикации представлены актуальные вопросы диагностики и лечения внебольничной пневмонии с позиций требований национальных рекомендаций. Наиболее важные разделы касаются вопросов поражения легких в рамках гриппозной и коронавирусной инфекции, представлены возможности диагностики заболевания и роль биомаркеров воспалительного ответа, значительное место уделено выбору эмпирической антимикробной терапии нетяжелой внебольничной пневмонии. Обсуждается проблема роста численности штаммов, имеющих резистентность к антибиотикам. Необоснованное использование антибиотиков, таких как макролиды, бета-лактамы и хинолоны, является хорошо известным предрасполагающим фактором формирования устойчивости к ним, особенно у пневмококков.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антимикробная терапия, антибиотики, клинические рекомендации, резистентность, пневмококк.

Для цитирования: Зайцев А.А. Нетяжелая внебольничная пневмония. РМЖ. 2021;3:19–23.

ABSTRACT

Non-severe community-acquired pneumonia
A.A. Zaitsev

Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow

According to the World Health Organization (WHO), pneumonia and influenza firmly hold the 3rd place in the list of the main reasons of fatal outcomes worldwide achieving more than 3 million deaths annually. Adding that, a new coronavirus infection (COVID-19) was also the cause of the death of 2.5 million people in a year. Both in pneumonia and COVID-19, the mortality rate among elderly patients, especially patients with comorbidities (for example, patients with COPD, diabetes mellitus, chronic heart failure, malignant neoplasms, etc.) significantly exceeded the mortality rate among young and middle-aged patients without concomitant diseases. This article presents current issues concerning diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia from the standpoint of national recommendations. The most important sections relate to the issues of lung damage in the framework of influenza and coronavirus infection, as well as the possibilities of disease diagnosing and the role of biomarkers related to inflammation. A significant place is given to the choice of empirical antimicrobial therapy for non-severe community-acquired pneumonia. The problem of increase in the number of strains resistant to antibiotics was also discussed. The inappropriate use of antibiotics, such as macrolides, beta-lactam antibiotics, and quinolones, is a well-known predisposing factor for the formation of resistance to them, especially in pneumococci.

Keywords: community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, antibiotics, clinical recommendations, resistance, pneumococcus.

For citation: Zaitsev A.A. Non-severe community-acquired pneumonia. RMJ. 2021;3:19–23.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Внебольничная пневмония (ВП) является проблемным вопросом современной медицины, что напрямую связано с высокой заболеваемостью и смертностью. Так, по данным 2018 г., заболеваемость пневмониями в России находилась на уровне 400 случаев на 100 тыс. жителей, а смертность — 17–18 на 100 тыс. населения [1]. В США среднегодовая частота госпитализаций, связанных с пневмонией с поправкой на возраст, составляла 464,8 на 100 000 [2]. ВОЗ сообщает, что пневмония и грипп прочно удерживают 3-е место в списке основных причин смерти населения во всем мире, потери составляют более 3 млн человек ежегодно. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) послужила причиной смерти 2,5 млн человек за год. Как при пневмонии,

так и при COVID-19 смертность среди пациентов пожилого возраста, особенно коморбидных (например, страдающих ХОБЛ, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями и пр.), значительно превышала летальность пациентов молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний (при ВП эти показатели составляли 15–58% и 1–3% соответственно) [1, 3]. Среди наиболее значимых факторов неблагоприятного исхода выделяют несвоевременное (позднее) обращение за медицинской помощью, неправильную оценку состояния и прогноза у пациента, а также неадекватную стартовую антибиотикотерапию.

Многочисленные исследования показывают, что *Streptococcus pneumoniae* по-прежнему является наиболее частым микроорганизмом, вызывающим ВП, незави-

симо от возраста и сопутствующих заболеваний. На его долю приходится, по разным оценкам, 30–50% заболева- ний (табл. 1) [4]. Хотя устойчивые к антибиотикам штаммы *S. pneumoniae* становятся все более распространенными, смертность в отделениях интенсивной терапии, связанная с пневмококковой пневмонией, за последнее десятилетие снизилась [2, 5].

К другим патогенам, связанным с тяжелой ВП, относят вирусы (например, грипп, птичий грипп А — H7N9, H1N1, H3N2, респираторно-синцитиальный вирус, некоторые ко- ронавирусы), атипичные бактерии, включая *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *M. tuberculosis* и *H. influenzae*. Также ВП тяжелой степени могут быть вызваны *S. aureus* (включая устой- чивые к метициллину формы — *MRSA*), кишечными грамо- трицательными бактериями, в редких случаях могут быть вовлечены анаэробы. Недавние исследования с исполь- зованием методов ПЦР показали увеличение частоты ВП вирусной этиологии среди пациентов отделений интен- сивной терапии, но часто в сочетании с бактериальным па- тогеном [6–8]. Отмечается высокая частота бактериальной пневмонии со значительной смертностью (до 10%) как после сезонного, так и после пандемического гриппа [9]. В мно- гоцентровом исследовании EPIC с участием 482 пациентов с ВП наиболее часто выявлялась вирусная этиология — в 22% случаев (риновирус — в 8%, грипп — в 6%, метапневмови- рус, RSV, парагрипп, коронавирус и аденовирус), в то время как бактериальная этиология обнаруживалась в 19% слу- чаев, в 4% подтверждена смешанная инфекция [10]. Грипп может привести к первичной вирусной пневмонии или вторичной бактериальной инфекции, вызванной пневмо- кокком, *S. aureus* или *H. influenzae*.

Стоит подчеркнуть, что термин «первичная вирус- ная пневмония» не отражает в полной мере морфоло- гические, клинко-рентгенологические характеристики патологического процесса, наблюдающегося при ви- русном поражении легких. На наш взгляд, более кор- ректно назвать происходящие патологические процес- сы термином «вирусный пневмонит» [11]. В клинической практике очень важно установить этиологию заболева- ния, сформулировать правильный диагноз (например, грипп А, тяжелое течение, осложненный острым респи- раторным дистресс-синдромом, острая дыхательная недостаточность) и назначить адекватное и своевре- менное лечение (респираторная поддержка, противови- русная терапия и др.) [11].

ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В последние десятилетия пандемии стали глобаль- ной мировой проблемой с многочисленными вспышками, в основном вируса гриппа А (H1N1) в 2009 г., нового пти- чьего гриппа (H7N9) в 2013 г. Примечательно, что в обо- их случаях часто встречались бактериальные коинфекции, в основном *S. pneumoniae* [12–14]. Новая коронавирусная инфекция, возникшая в Ухане (Китай) в 2019 г. (COVID-19), превратилась во всемирную пандемию с высоким уров- нем смертности, нанесшую беспрецедентный урон систе- мам здравоохранения во многих странах и серьезно повлия- ющую на экономическую и социальную сферы [2, 15].

Известно, что заражение новой коронавирусной инфек- цией происходит от человека к человеку, причем опасность представляют люди, находящиеся в инкубационном пери-

Таблица 1. Этиология внебольничной пневмонии [из 4]

Среди амбулаторных пациентов	Среди госпитализированных пациентов	
	Терапевтическое отделение	Отделение интенсивной терапии
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>C. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>Legionella spp.</i>
Респираторные вирусы*	<i>Legionella spp.</i>	Грамотрицательная флора
	Респираторные вирусы*	<i>H. influenzae</i>

Примечание. *Вирусы гриппа А и В, аденовирус, респираторный синци- тальный вирус, вирус парагриппа.

оде болезни [16–18]. Выделяют несколько путей передачи COVID-19: воздушно-капельный (при кашле, чихании, раз- говоре), воздушно-пылевой и контактный. Длительность инкубационного периода составляет от 2 до 14 сут.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее частыми симптомами данного заболевания считаются потеря обоняния (более 50%), кашель (50%), го- ловная боль (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота, тахикардия [19–21]. Примечательно, что эти прояв- ления в дебюте инфекции могут наблюдаться и без повы- шения температуры тела. И все же лихорадка регистриру- ется у 80% пациентов. Нередко на 6–8-е сутки с момента заражения присоединяется одышка. Гипоксемия (снижение насыщения крови кислородом менее 88%) развивается примерно в 30% случаев. По данным зарубежных публика- ций, средний возраст больных COVID-19 в Ухане составлял около 41 года, при этом тяжелые формы регистрировались у пациентов пожилого возраста (60 лет и старше) и стра- дающих коморбидной патологией [19]. В нашей стране подавляющее число заболевших — лица моложе 65 лет. По нашим данным [22], заболевшие новой коронавирусной инфекцией пациенты часто имели такие сопутствующие патологии, как сахарный диабет (20%), артериальная ги- пертензия (15%) и другие сердечно-сосудистые заболе- вания (15%). Анализ структуры заболевания показал, что легкое течение COVID-19 наблюдается у 80% больных, среднетяжелое течение — у 15%, тяжелое течение — у 5% [16–19]. Термин «пневмония» в случае COVID-19 не со- всем корректно отражает клинические, рентгенологиче- ские, лабораторные и морфологические признаки патоло- гических процессов, инициируемых в легких под действием вируса SARS CoV-2 (рис. 1) [22–24]. Более правильным является термин «вирусное поражение легких» (вирусный пневмонит или интерстициопатия) [23]. С точки зрения клинической практики использование термина «пневмо- ния» в этом контексте ассоциировано с ошибочным на- значением врачами антибиотиков больным COVID-19, несмотря на то, что данных за присоединение бактери- альных агентов нет [22–24]. Использование термина «ин- терстициопатия» не ассоциируется с назначением анти- бактериальных препаратов и сподвигнет практикующего

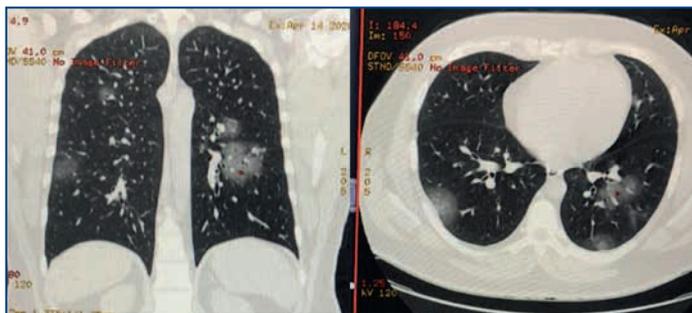


Рис. 1. Компьютерная томограмма пациента с поражением легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

врача к анализу ситуации, требующей назначения по показаниям противовоспалительной (глюкокортикостероиды (ГКС), моноклональные антитела) и антикоагулянтной терапии [23].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Помимо клинико-рентгенологических данных, характерных для COVID-19, и обязательного вирусологического исследования при подозрении на инфицирование SARS-CoV-2 определенным подспорьем в дифференциально-диагностическом поиске могут служить лабораторные данные. Установлено, что при COVID-19 встречается лейкопения (33,7%), лимфопения (82,1%), тромбоцитопения (36,2%), повышение уровня лактатдегидрогеназы более 250 Ед/л (41,5%), высокие концентрации D-димера, ферритина [20, 21]. Крайне важное значение имеет определение уровня С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ). Уровень СРБ у пациентов с COVID-19 и подтвержденным поражением респираторных отделов легких, как правило, повышен, а уровень ПКТ остается в пределах нормы [22].

В большинстве публикаций до последнего времени СРБ рассматривался как маркер присоединения бактериальной инфекции, требующей применения антибиотиков. Однако в случае с новой коронавирусной инфекцией СРБ служит маркером активности основного процесса — системного воспаления, инициированного вирусом SARS-CoV-2 [22, 23]. Его повышение коррелирует с тяжестью течения заболевания и служит одним из оснований для назначения противовоспалительной терапии ГКС, моноклональными антителами, но не антимикробными препаратами [22–24]. По нашим ранее опубликованным данным, уровень СРБ при поступлении пациентов в стационар составлял в среднем $84,7 \pm 51,1$ мг/л, причем отмечалась корреляционная зависимость с высоким уровнем D-димера [25].

Напротив, уровень ПКТ при новой коронавирусной инфекции с поражением респираторных отделов легких, как правило, находится в пределах референсных значений. Во многих исследованиях был продемонстрирован нормальный уровень ПКТ при тяжелом гриппе А (H1N1), ТОРС и SARS-CoV [26, 27]. Повышение значений ПКТ у пациентов с COVID-19 надежно свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует со степенью тяжести заболевания, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при бактериальных осложнениях. В метаанализе Zh. Zheng et al. оценивались факторы риска тяжелого течения и смерти при COVID-19 на основании 13 клинических исследований (3027 пациентов с SARS-

CoV-2). Выявлено, что при концентрации ПКТ $>0,5$ нг/мл прогноз заболевания достоверно хуже (отношение шансов 43,24; $p < 0,00001$) [28].

Таким образом, при ведении пациента с поражением легких при COVID-19 весьма важно следить за динамикой уровня как СРБ, так и ПКТ [22, 23]: СРБ показывает активность системного процесса и помогает принять решение о назначении противовоспалительной терапии, а ПКТ — диагностировать внутрибольничные бактериальные осложнения, требующие назначения антибиотиков.

ТАКТИКА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ

По нашим наблюдениям, уровень ПКТ у всех пациентов с COVID-19, поступивших в стационар с поражением легких вне зависимости от объема поражения (от 25% и более 75% легочной ткани), на первоначальном этапе составляет менее 0,5 нг/мл [22]. Это свидетельствует о том, что у всех пациентов отсутствовали объективные критерии для назначения антимикробных препаратов.

Этот вывод является крайне важным, поскольку подавляющее число пациентов с новой коронавирусной инфекцией (в т. ч. не имеющих признаков поражения легких) получали антибактериальную терапию, что не сопровождалось никаким положительным клиническим эффектом, а лишь вело к росту антибиотикорезистентности и высокому риску нежелательных явлений.

Принимая во внимание недавние публикации, приходится сделать вывод, что при поражениях легких, вызванных SARS-CoV-2, подавляющее число пациентов получало необоснованную антибиотикотерапию. Так, в работе N. Chen et al. [19] показано, что 25% пациентов был назначен 1 препарат, а 45% — комбинированная антибактериальная терапия, несмотря на то, что лишь у 6% пациентов уровень ПКТ был более 0,5 нг/мл (критерий бактериальной инфекции). В исследовании W.-J. Guan et al., включавшем анализ данных 1099 пациентов из 552 госпиталей с подтвержденным COVID-19, установлено, что парентерально антибиотикотерапию получили 58% больных, при этом уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл наблюдался только у 5,5% [21]. В работах С. Huang [28] и F. Zhou [29] описывается, что уровень ПКТ достигал значений $\geq 0,5$ нг/мл в 9% и 8% случаев соответственно, при этом 95% пациентов получали антимикробные препараты. Поэтому особенно важно понимать, что при поражении легких при COVID-19 антибиотики следует назначать исключительно в тех случаях, когда есть убедительные доказательства присоединения бактериальной инфекции (повышение ПКТ $>0,5$ нг/мл, появление гнойной мокроты) [16, 22–24].

Тактика антимикробной терапии при ВП должна строиться с учетом клинико-эпидемиологической ситуации (проанализировать информацию о возможных возбудителях заболевания, вероятность наличия у них резистентности к антибактериальным препаратам, которая повышается в случае предшествующего приема антибиотиков, коморбидности), оценки региональной ситуации по антибиотикорезистентности и безопасности приема конкретного препарата в данной клинической ситуации.

Проблема роста численности штаммов, имеющих резистентность к антибиотикам, широко обсуждается в мировой литературе. Необоснованное использование антибиотиков, таких как макролиды, β -лактамы и хинолоны, является хо-

рошо известным предрасполагающим фактором формирования устойчивости к ним, особенно у пневмококков [30, 31]. Частично проблема заключается в отсутствии новых антибиотиков, которые можно было бы применять в случае антибиотикорезистентности [2, 32].

По данным многонационального исследования, глобальная распространенность резистентных штаммов *S. pneumoniae* в мире составила 1,3%, с более высоким показателем для стран Африки [33]. Резистентность для макролидов была на первом месте (0,6%), на втором месте — резистентность к пенициллину (0,5%). Резистентная к левофлоксацину пневмококковая пневмония встречается у лиц, имеющих в анамнезе недавнюю госпитализацию в стационар, при бронхолегочных, цереброваскулярных заболеваниях, предшествующем применении антибиотиков в течение 3 мес. [34]. Также в последнее время все чаще выявляются инфекции, вызванные устойчивой к карбапенемам *K. pneumoniae*, но эти микроорганизмы обычно вызывают сепсис, связанный с инфекцией кровотока или внутрибольничной пневмонией [2, 35].

В отношении ситуации с антибиотикорезистентностью в России стоит заметить, что за последние несколько лет появляются данные о росте устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам (25–30%) и значительном повышении числа штаммов с пониженной чувствительностью к β-лактамам антибиотикам, в т. ч. к цефалоспорином III поколения (около 20%). Однако отмечается, что пневмококки, в т. ч. пенициллинорезистентные штаммы, сохраняют чувствительность к цефтаролину, линезолиду и респираторным фторхинолонам [1]. Текущие рекомендации по лечению ВП все больше ориентируются не исключительно на характеристики пациента и клинического синдрома, а стараются максимально учесть характеристики возбудителя, включая возможную устойчивость к противомикробным препаратам. Наиболее распространенные микробные агенты, вызывающие ВП, — *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Распространенность устойчивости к антибактериальным препаратам, особенно к β-лактамам и макролидам, среди *S. pneumoniae* и *H. influenzae* резко возросла за последние два десятилетия, снизив частоту назначений многих прежде широко использовавшихся противомикробных препаратов. Фармакокинетически усиленная композиция амоксициллина/клавуланата была разработана с целью получения перорального β-лактаманного антибиотика, способного обеспечить более длительное поддержание концентрации действующего вещества в сыворотке крови, превышающей минимальную ингибирующую концентрацию против патогенов. Ингибитор β-лактамазы клавуланат позволяет воздействовать на микроорганизмы, продуцирующие β-лактамазу, такие как *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [36].

Как правило, стартовый антибактериальный препарат подбирается эмпирически, при этом необходимо принимать во внимание спектр потенциально возможных возбудителей заболевания, оценить вероятность антибиотикорезистентности. В клинической практике пациентов с ВП можно условно разделить на две группы: первая — пациенты, не имеющие хронические сопутствующие заболевания и факторы риска инфицирования полирезистентными возбудителями, вторая — пациенты, принимающие системные антибиотики ≥2 дней в течение последних 3 мес. и/или имеющие факторы риска. Наиболее значимыми факторами риска являются хронические сопутствующие за-

болевания дыхательной, сердечно-сосудистой систем, нарушения углеводного обмена, хронические интоксикации. Также следует обратить внимание на такие анамнестические данные, как пребывание в учреждениях длительного ухода и стационарах на протяжении более чем 2 сут в предшествующие 90 дней. Во внимание принимается и внутривенное введение препаратов, наличие сеансов диализа или лечение ран амбулаторно в предшествующие 30 дней [1].

Для пациентов первой группы препаратом выбора будет амоксициллин, альтернативой — макролиды. Известно, что аминопенициллины не перекрывают весь спектр возбудителей ВП (например, не действуют на *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*), однако, по данным исследований, они не уступают по клинической эффективности макролидам и респираторным фторхинолонам [37]. В настоящее время рекомендованный режим дозирования амоксициллина — по 0,5 или 1 г (предпочтительно) внутрь каждые 8 ч. Если у пациента есть риск инфицирования полирезистентными пневмококками, то рекомендуется принимать амоксициллин по 1 г внутрь каждые 8 ч [1].

Вследствие высокого уровня резистентности *S. pneumoniae* к макролидам они могут быть назначены только при невозможности применить аминопенициллины (в случае индивидуальной непереносимости, аллергических реакций немедленного типа на β-лактамы в анамнезе), а также если возбудителями заболевания являются *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae*. Кроме того, в регионах с высоким уровнем резистентности (>25%) в указанных клинических ситуациях целесообразнее сделать выбор в пользу респираторных фторхинолонов.

У второй группы пациентов, имеющих факторы риска, антибиотикотерапию следует начинать с ингибиторзащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат и др.), альтернативными препаратами будут респираторные фторхинолоны и цефдиторен. Данный выбор обусловлен тем, что в этом случае возрастает вероятность инфицирования грамотрицательной флорой, в т. ч. штаммами с некоторыми механизмами антибиотикорезистентности (продукция β-лактамаз). Поэтому применение в таких случаях «защищенных» аминопенициллинов является наиболее оправданным.

В европейских клинических руководствах для лечения ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или в возрасте старше 65 лет в равной степени рекомендованы цефтриаксон, цефотаксим и амоксициллин/клавуланат. Однако, по данным некоторых исследований, при ВП β-лактаманые антибиотики узкого спектра действия все же предпочтительнее цефалоспоринов III поколения, поскольку к ним реже возникает резистентность микроорганизмов [11]. Группа французских экспертов недавно опубликовала классификацию β-лактамов в порядке возрастания широты спектра их действия и потенциала повышения резистентности [38]. В этой 6-ранговой классификации амоксициллин/клавуланат (ранг 2) имел более узкий спектр и более низкий потенциал стимулирования резистентности, чем цефалоспорины III поколения (ранг 3). Следовательно, представляется более целесообразным лечить ВП амоксициллин/клавуланатом, хотя этот момент еще предстоит подтвердить в клинических исследованиях. Тем не менее цефалоспорины часто используются в терапии пациентов с ВП, хотя не было доказано, что цефтриаксон превосходит другие β-лактамы, особенно амоксициллин/клавуланат, при данном заболевании [39]. В крупном

исследовании с участием 1698 пациентов, целью которого было сравнение амоксициллина/клавуланата и цефтриаксона/цефотаксима при ВП, установлено, что использование цефалоспоринов III поколения не ассоциировалось с более низкой внутрибольничной смертностью, чем при приеме амоксициллина/клавуланата. Таким образом, данные результаты свидетельствовали о том, что применение цефтриаксона/цефотаксима не имеет преимуществ перед амоксициллином/клавуланатом у пациентов, госпитализированных с ВП [40].

В России амоксициллин/клавуланат является препаратом выбора при ВП у пожилых пациентов, особенно находящихся в закрытых заведениях по уходу, лиц с сахарным диабетом, нарушениями моторной функции ЖКТ. Также этот препарат советуют применять при ВП, развивающейся в период эпидемий каких-либо респираторных вирусных инфекций, поскольку на этом фоне повышается активность пневмококков и стафилококков, обладающих устойчивостью к антибиотикам [38, 41].

Альтернативой применению ингибиторзащищенных аминопенициллинов является применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) или цефдиторена. В настоящее время проведение комбинированной терапии (β-лактамы + макролид) при легкой и средней степени тяжести ВП не рекомендуется.

Цефтаролин показан к применению в тех ситуациях, когда есть основания предполагать возможность инфицирования устойчивыми к антибиотикам штаммами пневмококка или стафилококка (например, коинфекция при гриппе). Эртапенем рекомендуется полиморбидным пациентам, особенно тем, у кого выявлен высокий риск аспирации, а также больным с неблагоприятным прогнозом.

При ведении больных в стационаре целесообразно использовать ступенчатую терапию [39], предполагающую последовательное назначение антибактериальных препаратов: вначале парентеральная форма, а затем, через 2–3 сут, при стабилизации состояния пациента осуществляется переход на таблетированные формы препарата. В этом отношении применение амоксициллина/клавуланата является наиболее оптимальным вариантом (наличие двух лекарственных форм), обеспечивающим необходимую преэмульсионность лечения.

Об эффективности подобранного эмпирическим путем антибиотика можно судить не ранее чем через 48–72 ч после начала лечения на основании положительной динамики в состоянии пациента: снижается температура тела, уменьшаются признаки интоксикации и т. п. Если улучшение не наступает или появляются осложнения, следует пересмотреть тактику лечения, провести диагностический поиск среди других возможных этиологий заболевания, при необходимости назначить дополнительные инструментальные (рентген, КТ, фибробронхоскопию, УЗИ плевральных полостей и др.) и лабораторные обследования больного с целью уточнения диагноза или выявления возможных осложнений ВП, а также рассмотреть целесообразность госпитализации пациента. Безусловно, необходимо выполнить микробиологическое исследование для верификации возбудителя и определения его чувствительности к антибактериальным препаратам. Рекомендуется провести анализ на определение концентрации СРБ на 3–4-е сутки от начала приема антимикробных препаратов. Ее повышение или снижение менее чем на 50% свидетельствует о низкой эффективности подобранной схемы терапии

и плохом прогнозе для пациента [42]. Только оценив все вышеперечисленные факторы, можно принимать решение об изменении режима антимикробной терапии, поскольку известно, что частая смена противомикробных препаратов приводит к появлению штаммов, устойчивых к ним, и увеличению риска развития нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при нетяжелой ВП прием противомикробных препаратов может быть прекращен в случае, когда у пациента сохраняется нормальная температура тела на протяжении 3 дней, наблюдается положительная динамика других клинических симптомов. Как правило, к этому периоду курс приема антибиотиков составляет от 7 до 10 дней. Если имеются основания заподозрить у пациента ВП, вызванную микоплазмами или хламидиями, то длительность приема препаратов (макролиды, «респираторные» фторхинолоны) должна составлять около 14 дней. Следует понимать, что сохранение отдельных клинических, лабораторных признаков ВП (таких, как стойкий субфебрилитет до 37,0–37,5 °С, слабость, полнота, кашель, хрипы при аускультации, остаточные изменения в легких на рентгенограмме) не является абсолютным показанием к продолжению терапии антибактериальными препаратами или ее модификации [1].

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации РРО и МАКМАХ, 2018. [Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. et al. Community-acquired pneumonia. Clinical guidelines PPO and IACMAC, 2018 (in Russ.)].
2. Nair G.B., Niederman M.S. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther.* 2021;217:107663.
3. Quah J., Jiang B., Tan P. et al. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect. Dis.* 2018;18(1):451.
4. Mandell L.A. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med.* 2015;127(6):607–615.
5. Gattarello S., Borgatta B., Sole-Violan J. et al. Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000–2013). *Chest.* 2014;146(1):22–31.
6. Choi S.H., Hong S.B., Ko G.B. et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(4):325–332.
7. De Roux A., Marcos M.A., Garcia E. et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest.* 2004;125(4):1343–1351.
8. Wiemken T., Peyrani P., Bryant K. et al. Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013;32(5):705–710.
9. Metersky M.L., Waterer G., Nsa W., Bratzler D.W. Predictors of in-hospital vs postdischarge mortality in pneumonia. *Chest.* 2012;142(2):476–481.
10. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(5):415–427.
11. Зайцев А.А., Шёголев А.В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А (H1N1/09): практические рекомендации. Военно-медицинский журнал. 2016;337(3):39–46. [Zaitsev A.A., Shchegolev A.V. Diagnosis and treatment of severe lung injuries in influenza A (H1N1 / 09): practical recommendations. *Military Medical Journal.* 2016;337(3):39–46 (in Russ.)].
12. Li Q., Zhou L., Zhou M. et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A (H7N9) virus in China. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(6):520–532.
13. MacIntyre C.R., Chughtai A.A., Barnes M. et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza A (H1N1) pdm09. *BMC Infect. Dis.* 2018;18(1):637.
14. Muscedere J., Ofner M., Kumar A. et al. The occurrence and impact of bacterial organisms complicating critical care illness associated with 2009 influenza A (H1N1) infection. *Chest.* 2013;144(1):39–47.
15. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации

Е.И. Афанасьев¹, Д.М.Н. О.Е. Русских^{1,2}

¹ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, Ижевск

²БУЗ УР «РКТБ МЗ УР», Ижевск

РЕЗЮМЕ

В статье дан краткий обзор современных тенденций в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и в мире, свидетельствующий о совместном взаимоотягощающем воздействии сочетанной патологии ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Основные эпидемиологические показатели по туберкулезу за последние 10 лет имеют тенденцию к снижению: показатели заболеваемости туберкулезом в РФ с 2009 по 2019 г. уменьшились на 50,1%, показатели распространенности — на 53,3%, показатели смертности — на 70,9%, до 5,2 на 100 тыс. населения (среди них 18% случаев было ассоциировано с развитием СПИДа). В то же время ВИЧ-инфекция сохраняет свои позиции: в мире инфицировано около 40 млн человек (20,1% из них не знали свой ВИЧ-статус), более 1 млн случаев зарегистрировано в РФ на начало 2019 г. Заболеваемость туберкулезом среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в России в 2018 г. составила 1 764,3 на 100 тыс. инфицированных ВИЧ, что в 58,6 раза больше, чем в среднем по РФ у пациентов без ВИЧ-инфекции. В последние годы в РФ наблюдается рост числа больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, заболеваемость, смертность, распространенность, эпидемиология, инфекционное заболевание.

Для цитирования: Афанасьев Е.И., Русских О.Е. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации. РМЖ. 2021;3:24–26.

ABSTRACT

Modern trends in the epidemiology of tuberculosis and HIV infection worldwide and in the Russian Federation

E.I. Afanasiev¹, O.E. Russkikh^{1,2}

¹Izhevsk State Medical University, Izhevsk

²Republican Clinical Tuberculosis Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk

The article provides a brief overview of the modern trends in the epidemiology of tuberculosis and HIV infection in the Russian Federation and worldwide, indicating the complex impact of this combined pathology. The main epidemiological tuberculosis indicators over the past 10 years have downward trend: tuberculosis incidence in the Russian Federation from 2009 to 2019 decreased by 50.1%, prevalence decreased by 53.3%, mortality rate decreased to 70.9% (up to 5.2 per 100 000 population, among which 18% of cases was associated with the AIDS development). Whereas, HIV infection retains its position: about 40 million people are infected worldwide (20.1% of whom did not know their HIV status), more than 1 million cases were registered in the Russian Federation at the beginning of 2019. In 2018, tuberculosis incidence among patients with HIV infection in Russia was 1764.3 per 100 000 HIV-infected patients, which is 58.6 times more than the average in the Russian Federation in patients without HIV infection. Thus, in recent years, there has been an increase in the number of patients with combined pathology of HIV infection and tuberculosis in the Russian Federation.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, HIV-associated tuberculosis, incidence, mortality, prevalence, epidemiology, infectious disease.

For citation: Afanasiev E.I., Russkikh O.E. Modern trends in the epidemiology of tuberculosis and HIV infection worldwide and in the Russian Federation. RMJ. 2021;3:24–26.

В современном мире инфекционные заболевания представляют реальную угрозу для здравоохранения и общества в целом. К наиболее опасным инфекционным заболеваниям, согласно ВОЗ, относятся ВИЧ, туберкулез, гепатит, малярия. По данным Европейского респираторного бюро ВОЗ, в настоящее время к числу стран Европы, в которых наиболее остро стоит проблема туберкулеза и ВИЧ-инфекции, относится и Россия [1–4].

ная ассамблея ВОЗ, состоявшаяся в мае 1991 г., заявила о необходимости активизации противотуберкулезной работы, являющейся приоритетным разделом первичной медицинской помощи населению [7]. Тем не менее в начале XXI в. в России наблюдался рост всех основных эпидемиологических показателей по туберкулезу. Возрастающая угроза туберкулеза и борьба с ним считались проблемой национальной безопасности [5, 8–12]. Подъем заболеваемости также был зарегистрирован не только в развивающихся странах, но и в развитых государствах Западной Европы и США [9, 12, 13]. Туберкулез был объявлен важнейшей проблемой общественного здравоохранения во всем мире [1, 14].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в мире, в т. ч. в РФ, ухудшалась с 1980-х гг. [5, 6]. Генераль-

В настоящее время Организация Объединенных Наций (ООН) придает огромное значение вопросам распространения туберкулеза в мире. В 2015 г. ООН была разработана программа целей устойчивого развития человечества до 2030 г., состоящая из 17 позиций. В рамках цели № 3 была поставлена задача «Положить конец эпидемии СПИДа, туберкулеза и др.», включающая снижение смертности от туберкулеза на 90%, заболеваемости туберкулезом — на 80% [2, 4, 15].

В некоторых публикациях исследователи отмечают, что благодаря стараниям мирового сообщества в третьем тысячелетии достигнуты определенные успехи в борьбе с туберкулезом [5, 8–11, 16, 17]. Многими авторами отмечено [9, 11, 13, 16, 18, 19], что основные эпидемиологические показатели по туберкулезу за последние 11 лет имели тенденцию к снижению. Показатели заболеваемости туберкулезом в РФ с 2009 по 2019 г. уменьшились с 82,6 до 41,2 на 100 тыс. населения (на 50,1%), показатели распространенности — с 185,1 до 86,4 на 100 тыс. населения (на 53,3%) соответственно. При анализе динамики показателей смертности от туберкулеза было выявлено снижение показателя с 17,9 на 100 тыс. до 5,2 на 100 тыс. населения (на 70,9%).

Улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу в настоящее время достигнуто совместными усилиями многочисленных структур и подразделений, а также благодаря реализации комплекса мероприятий, включающих активную работу ООН, разработку федеральных клинических рекомендаций по борьбе с туберкулезом, внедрение новых диагностических методов, повышение информированности населения, работу врачей-фтизиатров в очагах и т. д. [5, 8, 12, 17].

Тем не менее каждый год регистрируется около 10 млн новых случаев заболевания туберкулезом в мире, почти 2 млн человек умирают от него [20, 21]. Высокая заболеваемость туберкулезом оказывает колоссальную нагрузку на систему здравоохранения, а также имеет социальные последствия и приводит к экономическим потерям стран, поскольку туберкулез в основном поражает трудоспособное население [7, 10, 13, 15, 17, 22, 23].

ВИЧ-инфекция

Ряд авторов подчеркивают, что мощным фактором, влияющим на развитие активной формы туберкулеза среди носителей латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), является ВИЧ-инфекция [24–27]. При высокой инфицированности населения микобактериями туберкулеза (МБТ) иммуносупрессия, индуцированная ВИЧ-инфекцией, способствует переходу МБТ из латентного состояния в заболевание туберкулезом. Ряд исследователей полагают, что риск заболевания туберкулезом значительно повышается уже в первый год после сероконверсии к ВИЧ [17, 20, 23, 28]. При ВИЧ-инфекции и при туберкулезе большое значение имеет патология иммунных процессов, связанная, прежде всего, с лимфоцитами и клетками макрофагально-моноцитарной системы. У пациентов с ВИЧ-инфекцией происходит нарушение клеточного иммунитета, сопровождающееся иммунодепрессией, в частности, угнетается функция CD4-лимфоцитов, которые играют большую роль в борьбе с МБТ [23, 29, 30].

Также отмечается, что при иммунодефиците число негативных реакций на туберкулин увеличивается, стано-

вятся нетипичными изменения на рентгенограммах [31], что обуславливает трудности в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. При несвоевременном выявлении туберкулеза у пациентов с иммунодефицитом наступает быстрая генерализация процесса, развитие диссеминированных форм, и, как следствие, это приводит к высокой смертности больных [21]. В свою очередь, у лиц с сочетанной патологией туберкулез может неблагоприятно влиять на течение самой ВИЧ-инфекции, стимулируя репликацию ВИЧ непосредственно под действием антигенов МБТ или опосредованно, за счет высвобождения цитокинов [20, 27].

По данным ряда сообщений, ведущей причиной смерти на поздних стадиях ВИЧ-инфекции считается туберкулез [1, 20, 27], который выявляется у 1/3 умерших от СПИДа больных в России, а при патологоанатомическом исследовании подтверждается в качестве причины смерти в 86,7% случаев [1, 32].

Эпидемиология ВИЧ-инфекции и туберкулеза

Анализ статистических данных, представленных ВОЗ, показывает, что с 2000 г., когда заболеваемость туберкулезом составляла в среднем 144 на 100 тыс. населения, а в странах Африки достигала 392 на 100 тыс. населения, ежегодно отмечался рост заболеваемости туберкулезом на 9% во всем мире. В 2000 г. 20% всех случаев впервые выявленной сочетанной патологии приходилось на взрослое население. Смертность от туберкулеза в мире, по разным данным, составила от 1,7 млн до 2,3 млн человек, среди которых 18% случаев было ассоциировано с развитием СПИДа [1, 4, 15].

Увеличение заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией в РФ отмечено с 2004 г. [12, 30, 32]. В последние годы в РФ отмечается увеличение числа больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом (ТБ/ВИЧ). Если в РФ в 2001 г. больных ТБ/ВИЧ было зарегистрировано 55 человек, то в 2009 г.— 7619, в 2018 г.— 16 069, т. е. число возросло более чем в 270 раз [1, 12, 27].

В 2018 г. доля инфицированных ВИЧ среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом среди постоянных жителей России составила 23,1% [11]. На сегодняшний день крайне неблагоприятным остается прогноз развития эпидемии ВИЧ-инфекции. Согласно данным Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИД около 40 млн человек в мире инфицировано ВИЧ (20,1% людей не знали свой ВИЧ-статус), число новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией — 1,7 млн. Число людей, умерших от сопутствующих СПИДу заболеваний, составило 770 тыс. человек. 74,9 млн человек заразились ВИЧ с начала эпидемии и 32,0 млн человек умерли от сопутствующих СПИДу болезней с начала эпидемии. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом в РФ, на 31.12.2018 в стране зарегистрировано 1 326 239 случаев ВИЧ-инфекции в 87 административных территориях РФ, 30–50% больных не знали своего ВИЧ-статуса. За 2018 г. выявлено 101 345 новых случаев ВИЧ-инфекции [1]. Суммарный показатель ее распространенности в 2018 г. составил 902,9 на 100 тыс. жителей России.

За 2011–2018 гг. в РФ наблюдался рост более чем в 1,5 раза числа зарегистрированных случаев сочетанной патологии. За 8-летний период темпы роста впервые выяв-

ленного туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией составили более 63%. Заболеваемость туберкулезом среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в России в 2018 г. составила 1 764,3 на 100 тыс. инфицированных ВИЧ, что в 58,6 раза больше, чем в среднем по РФ у пациентов без ВИЧ-инфекции (30,1 на 100 тыс. населения) [6, 21, 32, 33]. В 2018 г. умерло от туберкулеза 8617 человек, в т. ч. среди постоянного населения — 7072 человека (82,1%). Кроме того, среди постоянного населения умерло 7857 пациентов с ТБ/ВИЧ. В 2018 г. умерли от всех причин 20 593 пациента из числа состоявших на противотуберкулезном учете. Из них были инфицированы ВИЧ 8022 пациента (39% от умерших от всех причин). Таким образом, становится очевидной необходимость применения нетрадиционного подхода к работе с больными с сочетанной патологией.

Трудности диагностики и лечения сочетанной патологии ТБ/ВИЧ

Усугубляет положение дел многообразие клинических проявлений и тенденция к генерализации специфического процесса при сочетании ТБ/ВИЧ, в особенности сопровождающемся лекарственной резистентностью. Большинство авторов отмечена сложность диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно в стадии вторичных заболеваний [4, 10, 20, 24, 30, 34]. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулез поддается лечению гораздо сложнее, чаще наблюдается абациллярность мокроты и уменьшение чувствительности к туберкулину [10, 20, 22–24, 35]. Также авторы отмечают более частые побочные реакции на лекарственные препараты, зависимость положительного эффекта от своевременного выявления туберкулезной инфекции и проведения адекватного лечения [2, 36].

В результате исследований [5, 19, 21, 29] отмечается, что прогноз сочетанной патологии утяжеляется высокой инфицированностью МБТ и стремительным распространением ВИЧ, что определяет постановку сложных задач, требующих незамедлительного решения, перед программами борьбы с туберкулезом в мире.

При анализе основного контингента больных с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ в РФ было показано, что основной причиной неэффективности лечения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является сложность его распознавания и, как следствие, несвоевременное начало лечения [26]. На современном этапе эта проблема является одной из самых актуальных, т. к. отсутствуют надежные и доступные средства профилактики и лечения сочетанной с туберкулезом ВИЧ-инфекции или они по каким-либо причинам оказываются малоэффективными [3, 28, 36].

Для решения этой проблемы необходимо разработать действенные методы раннего выявления, диагностики и лечения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, увеличивать приверженность пациентов лечению, минимизировать побочные реакции на проводимую терапию, повышать уровень жизни населения и медицинскую грамотность.

В связи с этим перед практиком здравоохранением поставлена задача обеспечить медицинскую помощь больным с ТБ/ВИЧ, связанную с ранним выявлением, лечением и диспансеризацией. Огромную роль в профилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией играет антиретровирусная терапия. Ее своевременное назначение увеличивает трудоспособность и социальную активность. Благодаря

использованию антиретровирусной терапии увеличивается продолжительность жизни больных ВИЧ-инфекцией, улучшается ее качество и профилактуются вторичные заболевания, в т. ч. туберкулез [26, 35, 36].

Было доказано, что химиопрофилактика играет важную роль в развитии различных вариантов течения и исходов туберкулеза. Таким образом, увеличение случаев сочетанной инфекции определяет необходимость изучения особенностей течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, усовершенствование и внедрение методов диагностики и профилактики туберкулеза [1, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вопрос ТБ/ВИЧ изучается множеством авторов, доказываются влияние различных факторов на течение заболеваний, ООН и ВОЗ разрабатывают программы борьбы с туберкулезом и СПИДом. Основные показатели по туберкулезу за последние десятилетия имеют тенденцию к снижению. Тем не менее принимаемых мер оказывается недостаточно, эпидемиология ВИЧ-ассоциированного туберкулеза демонстрирует негативную тенденцию. Анализ литературы по проблеме ВИЧ-ассоциированного туберкулеза свидетельствует о целесообразности изучения причин роста случаев ТБ/ВИЧ и принятия мер по недопущению дальнейшего ухудшения эпидемической ситуации не только по сочетанной патологии ТБ/ВИЧ, но и по каждой отдельно взятой нозологии. Вопрос изучения современных тенденций в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в РФ является актуальным и требует более глубокого анализа.

Литература

1. Информационный бюллетень. Глобальная статистика по ВИЧ. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (дата обращения: 21.01.2020). [Newsletter-global HIV statistics. (Electronic resource.) (in Russ.). URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (access date: 21.01.2020)].
2. Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН от 25 сентября 2015 г. (Электронный ресурс.) URL: https://unctad.org/system/files/official-document/ares70d1_ru.pdf (дата обращения: 22.03.2020). [UN General Assembly resolution of September 25, 2015. (Electronic resource.) (in Russ.). URL: <https://www.un.org/ru/ga/70/docs/70res1.shtml> (access date: 22.03.2020)].
3. Таран Д.В. Проект Глобального фонда по борьбе с туберкулезом, малярией и ВИЧ/СПИДом (RUS-304-G02T): Томская областная комплексная стратегия по снижению бремени лекарственно-устойчивого туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2014;2S:3–80. [Taran D.V. Project of the Global Fund to fight tuberculosis, malaria and HIV/AIDS (RUS-304-G02T): Tomsk regional comprehensive strategy to reduce the burden of drug-resistant tuberculosis. Tuberculosis and lung diseases. 2014;2S:3–80 (in Russ.).]
4. Implementing the end TB strategy: the essentials. (Electronic resource.) URL: https://www.who.int/tb/publications/2015/The_Essentials_to_End_TB/en/ (access date: 21.01.2021).
5. Туберкулез в Российской Федерации. 2012/2013/2014 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М.; 2015. [Tuberculosis in the Russian Federation. 2012/2013/2014 Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and in the world. Moscow, 2015 (in Russ.).]
6. Цыбикова Э.Б., Пунга В.В., Русакова Л.И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России. Статистика и взаимосвязи. Туберкулез и болезни легких. 2018;96(12):9–17. [Tsybikova E.B., Punga V.V., Rusakova L.I. Tuberculosis with concurrent HIV infection in Russia: statistics and correlations. Tuberculosis and Lung Diseases. 2018;96(12):9–17 (in Russ.).]
7. Tuberculosis — A Global Emergency. Global TB Programme. WHO, Geneva, 1996. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/tb/publications/global-emergency/en> (access date: 21.01.2021).
8. Алексеева Т.В., Ревякина О.В., Филиппова О.П. и др. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (2007–2016 гг.). Туберкулез и болезни легких. 2017;95(8):12–17. [Alekseeva T.V., Revyakina O.V., Filippova O.P. et al. Tuberculosis in Siberian and Far Eastern Federal districts (2007–2016). Tuberculosis and Lung Diseases. 2017;95(8):12–17 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Профилактика и лечение гриппа у взрослых

Профессор Г.Л. Игнатова, д.м.н. В.Н. Антонов

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

РЕЗЮМЕ

Ежегодные сезонные эпидемии гриппа различной степени тяжести приводят к значительной заболеваемости и смертности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире от сезонного гриппа умирает до 646 тыс. пациентов. Люди болеют гриппом в любом возрасте, но есть группы населения, подверженные повышенному риску: взрослые в возрасте >65 лет, беременные женщины, люди с определенными хроническими заболеваниями, жители домов престарелых и других учреждений длительного ухода, пациенты с избыточной массой тела, невакцинированные.

Статья посвящена актуальным вопросам диагностики, лечения и профилактики гриппа. Представлены данные о факторах риска развития неблагоприятных исходов и осложнений, об эффективности вакцинации в различные возрастные периоды, а также рекомендуемый состав вакцин на сезон 2020/2021 гг. В разделе, посвященном лечению, особое внимание уделено использованию противовирусных препаратов с доказательной базой. Обсуждается эффективность отечественного противовирусного препарата Инфлюцеина, рассмотрены схемы его применения.

Ключевые слова: сезонный грипп, эпидемия, осложнения гриппа, противовирусные препараты, вакцинация.

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Профилактика и лечение гриппа у взрослых. РМЖ. 2021;3:27–30.

ABSTRACT

Prevention and treatment of influenza in adults

G.L. Ignatova, V.N. Antonov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

Annual seasonal influenza epidemics of varying severity led to significant morbidity and mortality worldwide. According to the World Health Organization, up to 646 thousand patients die from seasonal influenza every year worldwide. People get sick with the flu at any age, however, there are populations at increased risk.

This article is devoted to topical issues concerning diagnosis, treatment and prevention of influenza. The following data on risk factors for adverse outcomes and complications are presented: adults aged >65 years, pregnant women, people with certain chronic diseases, residents of nursing homes and other long-term care facilities, overweight patients, unvaccinated patients. The data on the vaccination efficacy at different age periods, as well as the recommended vaccines composition for the 2020/2021 season, are shown. In the treatment section, the main priority is given to the use of antiviral evidence-based drugs. The efficacy of domestic antiviral drug, Influcein, as well as its regimens, are considered.

Keywords: seasonal influenza, epidemic, influenza complications, antiviral drugs, vaccination.

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N. Prevention and treatment of influenza in adults. RMJ. 2021;3:27–30.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодные сезонные эпидемии гриппа различной степени тяжести приводят к значительной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. В странах с умеренным климатом активность гриппа достигает пика в зимние месяцы, тогда как в тропических регионах активность гриппа может быть более изменчивой [2, 3]. У большинства пациентов с легкими и симптоматическими формами гриппа заболевание протекает как самостоятельно купирующееся, неосложненное поражение верхних дыхательных путей. По оценкам исследователей, в 2010–2019 гг. 8,3% населения мира ежегодно переносили симптоматический грипп [4, 5]. Однако осложнения могут привести к тяжелому заболеванию, в т. ч. со смертельным исходом. В течение 2010–2019 гг. ежегодно в США с гриппом было связано примерно 4,3–23 млн посещений врача, 140 000–960 000 госпитализаций и 12 000–79 000 смертей [5]. По оценкам другого исследования, в США ежегодно происходит от 18 000 до 96 000 госпитализаций в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по поводу гриппа [6]. По данным Всемирной органи-

зации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно во всем мире от сезонного гриппа умирает до 646 000 пациентов [7]. В данной статье будут рассмотрены стратегии профилактики, диагностики и лечения гриппозной инфекции в амбулаторных и стационарных условиях.

ФАКТОРЫ РИСКА

Люди болеют гриппом в любом возрасте, но есть группы населения, подверженные повышенному риску.

Повышенному риску развития тяжелой болезни или осложнений в результате инфицирования подвергаются беременные женщины, дети в возрасте до 5 лет, пожилые люди, лица с хроническими нарушениями здоровья (такими как хронические болезни сердца, легких, печени и крови, нарушения метаболизма, нарушения неврологического развития) и люди с ослабленным иммунитетом (в результате ВИЧ/СПИДа, химиотерапии или лечения стероидами, а также в связи со злокачественными новообразованиями), страдающие ожирением (ИМТ ≥ 40 кг/м²).

Работники здравоохранения подвергаются высокому риску инфицирования вирусом гриппа во время контактов с пациентами и могут способствовать дальнейшей передаче инфекции, особенно людям из групп риска [8].

Диагностика гриппа

У людей с неосложненным гриппом обычно возникают острые симптомы: кашель, ринорея, заложенность носа, миалгии и головная боль с лихорадкой или без нее. В сезон респираторных инфекций врачи в первую очередь должны думать о гриппе, когда у пациента присутствует только лихорадка или наблюдается афебрильная форма и респираторные симптомы [11]. У пожилых людей и пациентов с ослабленным иммунитетом воспалительный процесс не всегда протекает с лихорадкой. Пациенты в критическом состоянии могут поступать с респираторной или полиорганной недостаточностью, обострением основного заболевания (к примеру, хронические обструктивные заболевания легких, сердечная недостаточность, неврологические заболевания, включая инсульт, энцефалопатию или энцефалит) [10, 11].

Тестирование на грипп рекомендуется всем пациентам, нуждающимся в госпитализации, в т. ч. с подозрением на данную патологию, госпитализированным в ОРИТ с острым респираторным заболеванием или внебольничной пневмонией без четкого диагноза. В клинических условиях доступны несколько видов диагностических тестов гриппа с различной чувствительностью и специфичностью. Большинство экспресс-тестов имеют очень высокую специфичность (>98%), но чувствительность сильно варьирует по сравнению с ПЦР-диагностикой [11]. Быстрые диагностические тесты на грипп (Rapid Influenza Diagnostic Tests, RIDT) без анализатора имеют только умеренную чувствительность (53–54%); RIDT, в которых используется анализатор (цифровые иммуноанализы), имеют умеренно высокую чувствительность (77–80%). Сообщалось о низкой чувствительности RIDT для выявления вируса гриппа у пациентов в ОРИТ [11]. При получении отрицательного экспресс-теста должны использоваться тесты с выполнением полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) или другие молекулярные методы обнаружения вируса гриппа, при этом противовирусное лечение следует продолжать до получения результатов.

Предпочтительные образцы из дыхательных путей для тестирования на грипп у госпитализированных пациентов без заболеваний нижних дыхательных путей включают мазки из носоглотки, носовых раковин, комбинированные мазки из носа и горла. Следует рассмотреть возможность сбора образцов из нижних дыхательных путей у госпитализированных пациентов с подозрением на грипп, если образцы из верхних дыхательных путей отрицательны, и положительный результат приведет к изменению клинического лечения [11], поскольку репликация вируса в нижних отделах дыхательных путей может продолжаться и после того, как вирус больше не обнаруживается в верхних отделах [2]. Молекулярное тестирование, включая ОТ-ПЦР на вирусы гриппа, также может быть выполнено с использованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Образцы крови, плазмы, сыворотки, спинномозговой жидкости, мочи и стула имеют очень низкую диагностическую ценность и не рекомендуются для тестирования на грипп [11].

Результаты диагностических тестов образцов, взятых из нереспираторных органов, не должны использоваться для принятия клинических решений даже для пациентов с внелегочными осложнениями гриппа.

Профилактика и вакцинация

Вакцинация против гриппа рекомендуется каждой осенью для всех лиц в возрасте старше 6 мес. и должна продолжаться до тех пор, пока вирусы гриппа циркулируют в обществе. Ранее не привитым детям в возрасте от 6 мес. до 8 лет требуются две дозы вакцины с интервалом в 1 мес. Поскольку эффективность противогриппозной вакцины варьируется от года к году в зависимости от штамма, возраста, напряженности иммунитета, у некоторых вакцинированных лиц может появиться симптоматика гриппа. Однако в нескольких исследованиях сообщалось об эффективности противогриппозной вакцины в снижении тяжести заболевания, в т. ч. в уменьшении количества тяжелых заболеваний у лиц старше 65 лет [12], а также в сокращении смертности пациентов в возрасте 18–49 лет и >65 лет по сравнению с такими же показателями у непривитых людей [13]. В одном из исследований сообщается, что продолжительность госпитализации в ОРИТ была сокращена на полдня у пациентов в возрасте 50–64 лет, получивших вакцинацию против гриппа, по сравнению с невакцинированными пациентами [2]. Исследование, проведенное во всех возрастных группах в Испании, показало, что вакцинация на 58% снижает риск тяжелого течения гриппа, требующего госпитализации [14]. По данным Thompson et al., эффективность вакцинации составляет 82%, прежде всего в виде снижения количества госпитализаций в ОРИТ [15].

Несмотря на преимущества вакцинации против гриппа, охват вакцинацией взрослых, в т. ч. поступающих в ОРИТ, достаточно низок [16]. Сообщается также о низком охвате вакцинацией против гриппа детей, поступивших в педиатрические отделения, даже среди тех, кто имеет сопутствующие заболевания, значительно повышающие риск тяжелого течения гриппа и осложнений [2]. Было показано, что полная вакцинация против гриппа привела к сокращению госпитализации детей в ОРИТ на 74% по сравнению с невакцинированными или частично вакцинированными пациентами с гриппом [16]. Эти данные дополнительно подчеркивают преимущества вакцинации против гриппа в снижении количества тяжелых осложнений гриппа, особенно у лиц из группы высокого риска.

Поскольку вирусы гриппа подвержены непрерывным генетическим и антигенным изменениям, ВОЗ обновляет свои рекомендации в отношении состава вакцины дважды в год для Северного и Южного полушария соответственно. В вакцину включают те вирусы, которые, по прогнозам, будут наиболее распространенными в предстоящем сезоне. Поскольку состав вакцины регулярно обновляется, рекомендуется в целях обеспечения наилучшей защиты проходить вакцинацию против гриппа каждый год до начала сезона.

Для сезона гриппа 2020/2021 гг. ВОЗ рекомендует включать в состав вакцины против сезонного гриппа для Северного полушария штаммы:

- ♦ вирус, подобный A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) pdm09;
- ♦ вирус, подобный A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2);
- ♦ вирус, подобный B/Washington/02/2019 (линия B/Victoria);

♦ вирус, подобный В/Phuket/3073/2013 (линия В/Yamagata).

Приоритетом в настоящее время является использование 4-валентных вакцин, обеспечивающих развитие наиболее устойчивого иммунитета [17].

Помимо вакцинации и противовирусного лечения мероприятия общественного здравоохранения включают *меры индивидуальной защиты*, такие как:

- ♦ регулярное мытье и надлежащее высушивание рук;
- ♦ надлежащая респираторная гигиена — прикрытие рта и носа при кашле и чихании салфетками с их последующей надлежащей утилизацией;
- ♦ своевременная самоизоляция людей, почувствовавших себя нездоровыми, с высокой температурой и другими симптомами гриппа;
- ♦ предотвращение тесных контактов с больными людьми;
- ♦ предотвращение прикосаний к глазам, носу и рту [8].

Лечение гриппа

Лечение гриппа сопряжено с множеством проблем. Пациенты, не входящие в группы повышенного риска, должны получать симптоматическое лечение. При наличии респираторных симптомов и повышении температуры тела им рекомендуется оставаться дома, чтобы минимизировать риск инфицирования других людей при контактах. Если вероятность риска тяжелого течения гриппа или развития осложнений оценивается как высокая, то помимо симптоматического лечения пациенту должны быть назначены противовирусные препараты [8].

Пациенты с тяжелым течением или прогрессирующим ухудшением клинического состояния, связанным с предполагаемой или подтвержденной вирусной инфекцией гриппа, должны как можно скорее получить противовирусные препараты.

Доступные в настоящее время противовирусные препараты, одобренные FDA (Food and Drug Administration — Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и EMA (European Medicines Agency — Европейское агентство лекарственных средств), включают ингибиторы нейраминидазы (ИНМ) (например, осельтамивир для перорального приема, занамивир для ингаляций и перамивир (на сегодняшний день не зарегистрирован в РФ) для внутривенного введения); ингибитор эндонуклеаз (балоксавир марбоксил); адамантаны (например, амантадин и римантадин). ИНМ и балоксавир марбоксил обладают активностью против вирусов гриппа А и В. Адамантаны активны только против вирусов гриппа А и не рекомендуются для лечения гриппа из-за широко распространенной устойчивости среди циркулирующих в настоящее время штаммов вирусов сезонного гриппа А [19]. Примечательно, что одобренные FDA противовирусные препараты для лечения гриппа рекомендуются для раннего лечения неосложненного гриппа у амбулаторных пациентов на основании рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний раннего лечения гриппа осельтамивиром у детей и взрослых — амбулаторных пациентов показал клиническую пользу в сокращении продолжительности заболевания и риска неблагоприятного исхода, связанного с гриппом [2]. В России широко используется осельтамивир отечественного про-

изводства фармацевтической компании «Канонфарма продакшн» — препарат Инфлюцеин.

Завершенных рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний противовирусного лечения у госпитализированных пациентов с гриппом для определения эффективности осельтамивира или других ИНМ не проводилось. Метаанализ наблюдательных исследований на уровне отдельных пациентов из 38 стран выявил снижение риска смерти на 38% у взрослых в критическом состоянии и у лиц в возрасте ≥ 16 лет при сравнении раннего начала лечения ИНМ (< 48 ч) с более поздним (> 48 ч). Также отмечалось снижение риска смерти на 69% при сравнении пациентов с гриппом, получавших раннее лечение ИНМ, с не принимавшими ИНМ [2]. Снижение риска смерти при лечении ИНМ в любое время по сравнению с отсутствием лечения составило 28% для критически больных пациентов в возрасте ≥ 16 лет, однако результат не был статистически значимым [2] и, вероятно, был недостаточно доказательным, потому что у госпитализированных детей с гриппом летальный исход наблюдается реже, чем у взрослых.

Хотя исследования показали наибольшую клиническую пользу, когда противовирусные препараты назначаются в течение 2 дней после начала заболевания, некоторые наблюдательные исследования продемонстрировали клиническую пользу ИНМ при их приеме в течение 5 дней после появления симптомов [2].

Отечественный препарат Инфлюцеин (осельтамивир) в дозе 150 мг/сут достоверно уменьшал период клинических проявлений гриппа в среднем на 32 ч. У молодых пациентов без сопутствующих заболеваний Инфлюцеин может снижать на 50% частоту развития осложнений гриппа, требующих применения антибиотиков (бронхита, пневмонии, синусита, среднего отита). В преclinical исследованиях III фазы также была продемонстрирована возможность сокращать время выделения вируса из организма и уменьшать площадь под кривой «вирусные титры — время» [18].

Данные, полученные в исследовании терапии осельтамивиром у больных пожилого и старческого возраста, показывают, что прием осельтамивира в дозе 75 мг 2 р/сут в течение 5 дней сопровождался клинически значимым уменьшением медианы периода клинических проявлений гриппозной инфекции [18].

Завершенных рандомизированных клинических испытаний дополнительного лечения глюкокортикостероидами (ГКС) у больных гриппом не проводилось. Во время пандемии H1N1 2009 г. было запланировано испытание терапии ГКС, но оно было остановлено из-за ограниченного числа участников [2]. Одно наблюдательное исследование, проведенное в Китае во время пандемии H1N1 2009 г., показало, что парентеральное введение ГКС в течение 72 ч после начала заболевания утроило риск развития критического заболевания или смерти от инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) [2]. Повторный анализ проспективно собранных данных 1846 больных гриппом, поступивших с первичной гриппозной пневмонией в 148 отделений интенсивной терапии в Испании в течение 2009–2014 гг., показал, что использование ГКС было тесно связано со смертностью в ОРИТ [20]. Анализ наблюдательных исследований продемонстрировал, что лечение ГКС госпитализированных больных гриппом не приводит к положительным результатам и может быть связано с неблагоприятными исходами, включая увеличение смертности [2]. Кокрановский

обзор доступных обсервационных исследований свидетельствует о повышении смертности при использовании дополнительной терапии ГКС у пациентов с гриппом; однако приводимые доказательства не всегда соответствовали критериям доказательной медицины, и авторы предлагают интерпретировать эти результаты с осторожностью [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинация против гриппа может снизить тяжесть заболевания, риск развития осложнений, риск госпитализации, поступления в ОРИТ и смерти. Пожилые люди, дети до 2 лет, беременные женщины и люди с сопутствующими заболеваниями подвержены наибольшему риску возникновения тяжелых осложнений гриппа. Диагноз гриппа следует включать в диагностический поиск у тяжелобольных пациентов, поступивших в стационар с обострением основных хронических заболеваний, с внебольничной пневмонией и дыхательной недостаточностью во время сезона гриппа, длящегося в Российской Федерации, по данным Роспотребнадзора, ориентировочно с февраля по март. Тест-системы с использованием метода ПЦР рекомендуются для тестирования образцов из дыхательных путей у пациентов без признаков заболевания нижних дыхательных путей. Пациентам с подозрением на грипп рекомендуется начать противовирусное лечение осельтамивиром в стандартной дозе в течение первых 48 ч от начала заболевания, не дожидаясь результатов тестирования. ГКС не следует назначать

для лечения гриппа в плановом порядке, они могут с осторожностью применяться в случае, если есть другие показания (например, обострение бронхиальной астмы, хроническая обструктивная болезнь легких или септический шок) из-за риска пролонгации выделения вируса гриппа и развития пневмонии.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ЗАО «Канонфарма продакшн» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

1. Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H. et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300.
2. Chow E.J., Doyle J.D., Uyeki T.M. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care*. 2019;23(1):214.
3. Hirve S., Newman L.P., Paget J. et al. Influenza seasonality in the tropics and subtropics — when to vaccinate? *PLoS One*. 2016;11(4): e0153003.
4. Tokars J.I., Olsen S.J., Reed C. Seasonal incidence of symptomatic influenza in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66(10):1511–1518.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Disease Burden of Influenza. (Electronic resource.) URL: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html> (access date: 12.02.2021).
6. Reed C., Chaves S.S., Daily Kirley P. et al. Estimating influenza disease burden from population-based surveillance data in the United States. *PLoS One*. 2015;10(3): e0118369.
7. ВОЗ. Каждый год от респираторных заболеваний, связанных с сезонным гриппом, умирает до 650 тысяч человек. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.who.int/ru/news/item/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year> (дата обращения: 12.02.2021). [WHO. Every year, up to 650,000 people die from respiratory diseases associated with seasonal flu. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/ru/news/item/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year> (access date: 12.02.2021) (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Оценка слухового поведения ребенка раннего возраста (LittleEARS) после кохлеарной имплантации при глухоте различной этиологии

Д.м.н. В.Е. Кузовков¹, к.м.н. С.Б. Сугарова², к.м.н. А.С. Лиленко², Д.Д. Каляпин²,
Д.С. Луппов²

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: с 2018 г. на базе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России проходит исследование этиологического спектра врожденной глухоты у кандидатов на выполнение кохлеарной имплантации. Важным критерием оценки результатов кохлеарной имплантации является выявление уровня слухоречевого развития ребенка после получения первого слухового опыта.

Цель исследования: оценить результаты слухоречевого развития детей раннего возраста после кохлеарной имплантации с учетом этиологического профиля врожденной глухоты с помощью анкетирования «Оценка слухового поведения ребенка раннего возраста» (LittleEARS).

Материал и методы: обследовано 100 детей, сформированы 3 группы исследования: I — пациенты с генетической несиндромальной глухотой (44 человека), II — с синдромальной глухотой (14), III — с врожденной цитомегаловирусной инфекцией (37), 5 пациентов исключены. Анкетирование проводилось двукратно: через 7 сут после первичного подключения речевого процессора и спустя 6 мес.

Результаты исследования: при первом анкетировании у пациентов I группы средний результат составил 7,07±0,37 балла, II группы — 7,35±0,67 балла, III группы — 7,03±0,54 балла, различия статистически не значимы (p=0,72). Общая сумма баллов сформирована преимущественно за счет ответов на неречевые сигналы, различия между группами статистически не значимы (p=0,56).

По результатам второго анкетирования средний результат у пациентов I группы составил $17,77 \pm 0,71$ балла, II группы — $16,93 \pm 1,13$ балла, III группы — $13,78 \pm 1,21$ балла, различия результатов статистически значимы ($p=0,011$). Различия обусловлены статистическим различием в количестве баллов за речевые сигналы ($p=0,036$).

Заключение: на первом этапе значимых различий показателей у пациентов с различной этиологией глухоты обнаружено не было. Спустя 6 мес. пациенты III группы продемонстрировали более низкие показатели тестирования по сравнению с детьми с генетическими нарушениями слуха за счет более низкого прироста среднего количества реакций на речевые раздражители, при сохранении одинакового соотношения ответов на неречевые раздражители.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, слуховая реабилитация, врожденная глухота, наследственная тугоухость, цитомегаловирусная инфекция.

Для цитирования: Кузовков В.Е., Сугарова С.Б., Лиленко А.С. и др. Оценка слухового поведения ребенка раннего возраста (LittleEARS) после кохлеарной имплантации при глухоте различной этиологии. РМЖ. 2021;3:30–33.

ABSTRACT

LittleEARS behavioral assessment of hearing after cochlear implantation in infants and toddlers with deafness of various etiologies

V.E. Kuzovkov¹, S.B. Sugarova², A.S. Lilenko², D.D. Kalyapin², D.S. Luppov²

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

²Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg

Background: since 2018, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech has been conducting a study on the etiological spectrum of congenital deafness in candidates for cochlear implantation. One of the important criteria for evaluating the results of cochlear implantation is to identify the level of auditory and speech development of the child after receiving the first auditory experience.

Aim: to evaluate the results of auditory and speech development of infants and toddlers after cochlear implantation, taking into account the etiological profile of congenital deafness via Little Ears Auditory Questionnaire (LittleEARS) concerning behavioral assessment of hearing in infants and toddlers.

Patients and Methods: 100 children were examined who made up 3 study groups and 5 dropout patients: group I consisted of patients with non-syndromic genetic hearing loss (44 patients), group II — patients with syndromic hearing loss (14 patients), group III — patients with congenital cytomegalovirus infection (37 patients). LittleEARS was conducted twofold: 7 days after the initial fitting of the cochlear implant and 6 months later.

Results: during the first survey in group I, the average result was 7.07 ± 0.37 points, in group II — 7.35 ± 0.67 points, in group III — 7.03 ± 0.54 points, the differences were not statistically significant ($p=0.72$). The total score was formed mainly due to responses to non-speech signals; the differences between the groups were not statistically significant ($p=0.56$). According to the second survey, the average result in group I was 17.77 ± 0.71 points, in group II — 16.93 ± 1.13 points, in group III — 13.78 ± 1.21 points, the difference in results was statistically significant ($p=0.011$). The differences between the groups were due to the statistical difference in the number of points standing for speech signals ($p=0.036$).

Conclusion: at the first stage of the study, there were no significant differences in indicators of patients with various etiology of deafness. After 6 months, group III showed lower test scores versus children with genetic hearing disorders due to a lower increase in the average number of responses to speech stimuli, while maintaining the same ratio of responses to non-speech stimuli.

Keywords: cochlear implantation, aural rehabilitation, congenital deafness, genetic hearing loss, cytomegalovirus infection.

For citation: Kuzovkov V.E., Sugarova S.B., Lilenko A.S. et al. LittleEARS behavioral assessment of hearing after cochlear implantation in infants and toddlers with deafness of various etiologies. RMJ. 2021;3:30–33.

ВВЕДЕНИЕ

Речевое и поведенческое развитие ребенка после получения им адекватного слухового восприятия является одним из важнейших критериев оценки качества кохлеарной имплантации. Особенно актуальным данный аспект является у детей с врожденной глухотой ввиду того, что слуховой опыт, приобретаемый ими после первичного подключения речевого процессора кохлеарного имплантата, является первым и остается единственно доступным в дальнейшем [1].

Существует ограниченное число методов исследования слухоречевого развития детей раннего возраста с нарушением слуха. Одним из наиболее универсальных и в то же время доступных является метод анкетирования родителей с помощью опросника «Оценка слухового поведения ребенка раннего возраста» (LittleEARS) [2, 3]. Опросник включает 35 вопросов с бинарным выбором ответа типа «Да», «Нет». При этом полученная сумма баллов по совокупности ответов «Да» сравнивается с табличными данными, свиде-

тельствующими о нормальном уровне возрастного развития ребенка от 0 до 24 мес. (табл. 1) [3].

Первые 17 вопросов оценивают реакцию ребенка на неречевые звуки, вопросы с 18-го по 35-й — реакцию ребенка на речевые звуки.

Данный опросник является международным и разработан именно для оценки слухового развития ребенка без учета специфики языка. Русскоязычная версия опросника подготовлена и валидизирована в 2005 г. И.В. Королевой [1]. Опросник позволяет определять слуховой возраст ребенка с точностью до 1 мес., с соотношением уровня развития слуховых реакций на звуки и речь детей с нормальным слухом до 2 лет, а также у детей раннего возраста в течение первых 24 мес. после первичного подключения речевого процессора кохлеарного имплантата или слухового аппарата [3, 4]. Анкету заполняют родители пациента совместно с сурдопедагогом, задача которого состоит в разъяснении нюансов содержания теста, а также в помощи в интерпретации поведенческих реакций ребенка.

Таблица 1. Средние ожидаемые и минимальные значения «слухового возраста» для детей [3]

Возраст, мес.	Ожидаемый балл	Минимальный показатель
0 – <1	3	0
1 – <2	5	0
2 – <3	7	1
3 – <4	9	3
4 – <5	11	5
5 – <6	13	7
6 – <7	15	8
7 – <8	17	10
8 – <9	18	12
9 – <10	20	13
10 – <11	21	15
11 – <12	23	16
12 – <13	24	17
13 – <14	25	19
14 – <15	26	20
15 – <16	27	21
16 – <17	28	22
17 – <18	29	23
18 – <19	30	24
19 – <20	31	24
20 – <21	32	25
21 – <22	32	26
22 – <23	33	26
23 – <24	33	27

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2018 г. на базе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России проводится исследование этиологического спектра врожденной глухоты у пациентов раннего детского возраста — кандидатов на выполнение кохлеарной имплантации. В исследование были включены 100 детей — 44 мальчика, 56 девочек в возрасте от 0 до 3 лет (средний возраст — 1 год 9 мес.) с врожденной прелингвальной глухотой, которым была выполнена моноуральная кохлеарная имплантация. По результатам этиологического исследования причиной глухоты у 44 пациентов I группы (24 мальчика, 20 девочек, средний возраст — 1 год 7 мес.) оказалась наследственная несиндромальная форма тугоухости: мутация в генах *GJB2* (n=41), *COL11A2* (n=1), *MYO15A* (n=1), *SLC17A8* (n=1). У 14 пациентов II группы (4 мальчика, 10 девочек, средний возраст — 1 год 10 мес.) наследственная синдромальная форма тугоухости: синдром Ашера (n=5), синдром Ваарденбурга (n=3), синдром Пендредда (n=2), CHARGE-синдром (n=1), синдром Альпорта (n=1), синдром Альстрема (n=1), синдром Фейнгольда (n=1).

У 37 пациентов III группы (14 мальчиков и 23 девочки, средний возраст — 2 года 1 мес.) причиной глухоты оказалась врожденная цитомегаловирусная инфекция. У 5 пациентов этиологический фактор врожденной глухоты определить не удалось, они были исключены из текущего исследования.

Всем пациентам проводилось двукратное анкетирование с помощью опросника «Оценка слухового поведения ребенка раннего возраста» (LittleEARS): первый раз — спустя 7 сут после первичного подключения речевого процессора, во время первой реабилитационной госпитализации, второй раз — еще через 6 мес., во время второй реабилитационной госпитализации. Все собранные результаты были сведены в общую базу данных и подвергнуты статистической обработке.

Статистическая значимость различий результатов анкетирования между пациентами трех этиологических групп оценивалась с помощью критерия Краскела — Уоллиса (H) и апостериорного критерия Данна. Статистическая значимость различий между результатами первого и второго анкетирования у пациентов внутри своих этиологических групп оценивалась с помощью критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При первом анкетировании у пациентов I группы средний результат составил $7,07 \pm 0,37$ балла, II группы — $7,35 \pm 0,67$ балла, III группы — $7,03 \pm 0,54$ балла. Эти показатели соответствуют возрасту нормально слышащих детей — 4–5 мес.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий между показателями групп (H=0,65, p=0,72).

При этом большая часть из набранных баллов во всех группах состояла преимущественно из положительных ответов на вопросы из первой половины теста (с 1-го по 17-й) (табл. 2). Статистическая значимость этих различий между результатами этиологических групп не была выявлена (p=0,56).

Таким образом, общие суммы баллов первого анкетирования во всех группах формировались преимущественно за счет выявленных реакций детей на неречевые звуковые раздражители.

По результатам второго анкетирования средний результат у пациентов I группы составил $17,77 \pm 0,71$ балла, II группы — $16,93 \pm 1,13$ балла, III группы — $13,78 \pm 1,21$ балла. Эти показатели соответствуют возрасту 12–13 мес. для I и II групп и 9–10 мес. для III группы соответственно.

Данные результаты свидетельствуют о наличии статистической значимости различий между показателями исследуемых групп при повторном анкетировании — через 6 мес. после первичного подключения речевого процессора (H=27,42, p=0,011). Причем, по результатам использования апостериорного теста Данна, разница в показателях в последнем случае достигается за счет пациентов III группы (p=0,036).

Статистическая значимость различий при сравнении общей суммы баллов первого и второго анкетирования обнаруживается во всех группах (табл. 3).

Структура распределения баллов в зависимости от группы вопросов по результатам второго анкетирования также претерпела некоторые изменения по сравнению с итогами первого анкетирования (см. табл. 2). Из представленных данных видно, что средние показатели абсолютного коли-

Таблица 2. Распределение баллов в зависимости от группы вопросов по результатам анкетирования

Группа	Первое анкетирование		Второе анкетирование	
	Средний балл из первой половины теста (вопросы 1–17)	Процент баллов из первой половины теста от общей суммы баллов	Средний балл из первой половины теста (вопросы 1–17)	Процент баллов из первой половины теста от общей суммы баллов
I	6,21±0,25	88%	11,23±0,66	63%
II	6,42±0,4	87%	10,39±1,12	61%
III	6,37±0,32	91%	10,53±1,32	76%

чества баллов из первой половины теста (вопросы 1–17, реакция на незвуковые раздражители) при втором анкетировании минимально различаются между группами исследований, статистическая значимость различий не выявлена ($p=0,48$). Однако процентное отношение этих баллов к общей итоговой сумме баллов у детей из III группы (пациенты с врожденной цитомегаловирусной инфекцией) оказалось выше, чем в группах I и II, данные различия оказались статистически значимы ($p=0,026$).

Это означает, что общая сумма баллов при втором анкетировании у пациентов из III группы оказалась в среднем ниже, чем у пациентов I и II групп, за счет более низкого среднего показателя ответов из второй половины теста (вопросы 18–35, реакции на речевые раздражители).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анкетирование «Оценка слухового поведения ребенка раннего возраста» (LittLEARS) продемонстрировало себя как удобный метод оценки слухоречевого развития пациентов с врожденной глухотой, доступный для применения в реальной клинической практике.

Спустя 6 мес. обнаружено, что дети, у которых причиной тугоухости выступала врожденная цитомегаловирусная инфекция, продемонстрировали в среднем более низкие показатели тестирования по сравнению с детьми с генетическими нарушениями слуха за счет более низкого процента среднего количества реакций на речевые раздражители.

Данное обстоятельство можно объяснить патогенным влиянием цитомегаловируса, способного длительное время персистировать в центральной нервной системе и негативно влиять на развитие не только слуха, но и когнитивных способностей [5, 6]. В то же время у пациентов с несиндромальной наследственной глухотой этиологический фактор не приводит к каким-либо значимым изменениям в нервной системе, а глухота при этом является единственной клинически значимой патологией [7]. Среди пациентов с врожденной синдромальной тугоухостью нарушение слуха не является изолированным. Однако в большинстве случаев сопутствующая патология, как правило, не связана напрямую или опосредованно через жизненно важные системы органов (кровообращения, дыхания) с нарушением развития нервной системы, за исключением синдрома Фейнгольда и CHARGE-синдрома (2 пациента из 14). Последние состояния являются исключительно редкими [8, 9].

Таблица 3. Сравнение показателей первого и второго анкетирования (тест Вилкоксона для зависимых выборок)

Группа	Количество наблюдений	Сумма рангов	Критическое число	p
I	44	990	353	<0,05
II	14	105	25	<0,05
III	37	703	241	<0,05

Так или иначе, для более полной оценки влияния этиопатогенетических аспектов развития глухоты на итоговые результаты слухоречевой реабилитации детей необходимо более длительное наблюдение за пациентами на последующих этапах их развития и педагогических занятий. Внедрение более сложных тестов и методик оценки слухоречевой и поведенческих функций нервной системы ребенка должно позволить более детально и достоверно выявить факторы, влияющие на успешность реабилитации.

Литература

1. Королева И.В. Введение в аудиологию и слухопротезирование. СПб.: КАРО; 2012. [Koroleva I.V. Introduction to audiology and hearing aids. SPb.: Karo; 2012 (in Russ.).]
2. Coninx F., Weichbold V., Tsiapkini L. et al. Validation of the LittLEARS ((R)) Auditory Questionnaire in children with normal hearing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(12):1761–1768. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.09.036.
3. Королева И.В. Реабилитация глухих детей и взрослых после кохлеарной и стволового имплантации. СПб.: КАРО; 2018. [Koroleva I.V. Rehabilitation of deaf children and adults after cochlear implantation and brainstem implantation SPb.: Karo; 2018 (in Russ.).]
4. Tsiapkini L., Weichbold V., Kuehn-Inacker H. et al. LittLEARS Auditory Questionnaire. MED-EL. Innsbruck; 2004.
5. Преображенская Ю.С., Дроздова М.В. Герпес-вирусная инфекция у детей с сенсоневральной тугоухостью высокой степени. *Медицинский совет.* 2018;20:46–49 [Preobrazhenskaya Y.S., Drozdova M.V. Herpes-virus infection in children with severe to profound sensorineural hearing loss. *Medical council.* 2018;20:46–49 (in Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-20-46-49.
6. Вихнина С.М., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С. Значимость динамического аудиологического обследования детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. *Российская оториноларингология.* 2018;2(93):19–24. [Vikhnina S.M., Boboshko M.Y., Garbaruk E.S. The importance of dynamic audiological examination of children with congenital cytomegalovirus infection. *Russian otorynolaryngology.* 2018;2(93):19–24 (in Russ.).] DOI: 10.18692/1810-4800-2018-2-19-24.
7. Коноплев О.И., Кузовков В.Е., Сугарова С.Б. и др. Этиологические аспекты врожденной тугоухости. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019;14(1.1):122–127. [Konoplev O.I., Kuzovkov V.Y., Sugarova S.B. et al. Etiological aspects of congenital hearing loss. *Medical News of the North Caucasus.* 2019;14(1.1):122–127 (in Russ.).] DOI: 10.14300/mnnc.2019.14067.
8. Koçak H., Ozyaydin E., Köse G. et al. A Feingold syndrome case with previously undescribed features and a new mutation. *Genet Couns.* 2009;20(3):261–267. PMID: 19852433.
9. Hsu P., Ma A., Wilson M. et al. CHARGE syndrome: a review. *J Paediatr Child Health.* 2014;50(7):504–511. DOI: 10.1111/jpc.12497.

Современные подходы к диагностике и лечению острого риносинусита

Д.м.н. И.М. Кириченко^{1,2}, Н.С. Козлова²

¹Российский университет дружбы народов, Москва

²ООО «Он Клиник Арбат», Москва

РЕЗЮМЕ

Острый риносинусит — распространенное заболевание в большинстве стран мира, часто возникающее на фоне вирусных инфекций. При острой вирусной инфекции полости носа и околоносовых пазух мерцательный эпителий теряет свои реснички и утрачивает способность к очищению и защите, в результате этого развивается отек и воспаление слизистой оболочки. Застой отделяемого является питательной средой для бактерий, что приводит к возникновению острого бактериального риносинусита (ОБРС). Назначение антибиотиков при легкой и средней степени тяжести ОБРС не является оправданным и способствует повышению антибиотикорезистентности. Использование местных препаратов, уменьшающих отек слизистой и улучшающих отток воспалительного секрета из пазух носа, способствует купированию симптомов воспаления и улучшению состояния пациентов. Препарат Синуфорте на основе экстракта цикламена вызывает рефлекторную гиперсекрецию в слизистой оболочке. Выделение слизи улучшается за счет прямого осмотического действия компонентов препарата, стимуляции гиперсекреции в совокупности с противоотечным действием, благодаря этому облегчается носовое дыхание и эвакуация секрета из синусов. Проведенные в России и за рубежом исследования применения Синуфорте при остром риносинусите показали, что препарат способствует разрешению симптомов, позволяет уменьшить время прогрессирования заболевания, необходимость в антибиотиках или усилить их действие.

Ключевые слова: слизистая оболочка, околоносовые пазухи, острый риносинусит, мукоцилиарный транспорт, антибиотикорезистентность.

Для цитирования: Кириченко И.М., Козлова Н.С. Современные подходы к диагностике и лечению острого риносинусита. РМЖ. 2021;3:34–38.

ABSTRACT

Modern methods to the diagnosis and treatment of acute rhinosinusitis

I.M. Kirichenko^{1,2}, N.S. Kozlova²

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

²ON CLINIC Arbat LLC, Moscow

Acute rhinosinusitis is quite a common disease in most countries, which generally occurs in the setting of viral infections. In acute viral infection of the nasal cavity and paranasal sinuses, the ciliated epithelium loses its cilia and its ability to purify and protect. As a result, mucous membrane gets swelling and inflammation. Discharge congestion is an appropriate growing medium for bacteria, which leads to the occurrence of acute bacterial rhinosinusitis (ABRS). Prescribing antibiotics for mild to moderate ABRS is not justified and contributes to increased antibiotic resistance. The use of topical medication that reduces mucosal swelling and improve the outflow of inflammatory secretions from the nasal sinuses, helps to relieve the symptoms of inflammation and improve the patients' condition. Sinuforte based on cyclamen europaeum extract causes reflex hypersecretion in the mucous membrane. Mucus secretion is improved due to the direct osmotic action of the drug components, as well as due to the stimulation of hypersecretion, in combination with decongestant effect, thereby facilitating nasal breathing and secretion evacuation from the sinuses. Studies conducted in Russia and abroad on the use of Sinuforte in acute rhinosinusitis have shown that the drug contributes to the symptoms' resolution, reduces the time of disease progression and the need for antibiotics or increases their effect.

Keywords: mucosa, paranasal sinuses, acute rhinosinusitis, mucociliary clearance, antibiotic resistance.

For citation: Kirichenko I.M., Kozlova N.S. Modern methods to the diagnosis and treatment of acute rhinosinusitis. RMJ. 2021;3:34–38.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух (ОНП) на современном этапе сохраняют лидирующую позицию среди всех заболеваний верхних дыхательных путей. Острый риносинусит (ОРС) — одно из самых распространенных заболеваний в большинстве стран мира и наиболее частая причина необоснованного назначения антибиотиков, что становится чрезвычайно актуальным

в контексте глобального нарастания антибиотикорезистентности и борьбы с биопленками [1].

В случаях сезонных заболеваний ОРВИ в большинстве случаев ОНП также вовлекаются в воспалительный процесс. При ОРВИ полости носа и околоносовых пазух мерцательный эпителий теряет свои реснички и утрачивает способность к очищению и защите, в результате этого развивается отек и воспаление слизистой оболочки. Наруше-

ние транспортной функции в полости носа и ОНП приводит к застою секрета, закислению среды и нарушению дренажной функции в ОНП. Длительная экспозиция патогенной флоры способствует развитию поствирусного острого бактериального риносинусита (ОБРС) [2, 3].

Обычно динамика заболеваемости ОРС и ОРВИ сходна, нарастает осенью, зимой и ранней весной. Взрослые переносят в среднем от 1 до 3 эпизодов ОРВИ (т. е. фактически вирусного ОРС) в год, однако только у 12% таких пациентов диагностируют ОРС, несмотря на то, что при использовании различных методик визуализации (КТ, МРТ, рентгенография пазух носа) выявляют патологические изменения в ОНП при ОРВИ более чем в 90% случаев [4].

Этиология и патогенез ОРС

По данным EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps — Рекомендации по лечению острого и хронического синусита и назальных полипов), вирусный ОРС развивается на фоне ОРВИ у большинства пациентов, но осложняется развитием ОБРС в 0,5–2% случаев у взрослых и до 5% случаев у детей. Частота вирусных ОРС у детей школьного возраста — до 10 эпизодов в год [5].

Причин, по которым может развиться поствирусный синусит, несколько. Ведущая роль в патогенезе ОРС принадлежит нарушению барьерной функции слизистой оболочки носа. Воздух, попадая в полости носа, очищается, согревается, увлажняется и только после этого поступает в нижние дыхательные пути. Нарушение процессов очищения слизистой и задержка на ее поверхности болезнетворных бактерий может быть причиной появления локального воспаления в ОНП, среднем ухе и его распространения на нижние дыхательные пути.

Развитию воспаления слизистой оболочки ОНП также способствует состояние индивидуальной реактивности, конституционные предпосылки, иммунодефицитные состояния, наличие генетической предрасположенности к развитию аллергии, системные заболевания, а также различные неблагоприятные факторы внешней среды.

Нарушения строения полости носа являются значимыми локальными факторами, нарушающими дренажную и вентиляционную функции ОНП: девиация носовой перегородки, *concha bullosa* — средних носовых раковин, вазомоторный, аллергический, гипертрофический ринит, наличие дополнительных соустьев в верхнечелюстных пазухах, опухоли носа и ОНП, кисты носоглотки, гипертрофия аденоидов.

В случаях нарушения вентиляции и газообмена в ОНП слизистая отекает, повышается секреция отделяемого, что приводит к блоку естественных соустьев пазух и застою в них секрета на фоне увеличения проницаемости сосудов и замедления транспортной функции реснитчатого эпителия. Появившийся экссудат является питательной средой для вирулентной микрофлоры, особенно у иммунокомпromетированных больных, и это ведет к развитию острого синусита. Таким образом, нарушение функционирования соустьев ОНП является одним из основных факторов развития ОРС.

Не меньший вклад в развитие патологических состояний полости носа и ОНП вносит нарушение мукоцилиарного транспорта, который благодаря синергичному взаимодействию реснитчатого эпителия обеспечивает транспорт секрета слизистой оболочки вместе с различными загряз-

няющими слизистую агентами из полости носа и ОНП по направлению к носоглотке. При ОРВИ клетки мерцательного эпителия десквамируются и теряют реснички, транспортная функция угнетается, что облегчает манифестацию микробного воспаления. Таким образом, вирусная инфекция вносит дисбаланс в функционирование слизистой, защитная функция носа утрачивается, это повышает возможность развития синусита и транслокации инфекции в нижние дыхательные пути.

Клиника и диагностические критерии ОРС

По определению EPOS 2020 [5], ОРС — это воспаление слизистой оболочки ОНП и полости носа длительностью <12 нед., сопровождающееся двумя или более симптомами, к которым относятся:

- + затруднение носового дыхания (заложенность носа) или выделения из носа;
- ± давление/боль в области лица;
- ± снижение или потеря обоняния;

а также:

риноскопические/эндоскопические признаки:

- слизисто-гнойное отделяемое, преимущественно в среднем носовом ходе

и/или

- отек / слизистая обструкция, преимущественно в среднем носовом ходе

и/или

изменения при проведении КТ:

- изменения слизистой в пределах остиомеатального комплекса и/или пазух;
- полное исчезновение симптомов не позднее 12 нед. от начала заболевания.

В EPOS 2020 также выделен рецидивирующий ОРС, который может возникать один раз или несколько раз за определенный период времени. Обычно он проявляется как ≥ 4 эпизодов ОРС в год с полным разрешением симптомов между эпизодами [6, 7].

В зависимости от локализации воспалительного процесса развивается верхнечелюстной синусит, сфеноидит, фронтит или этмоидит. Однако чаще ОРС протекает с одновременным поражением нескольких пазух (полисинусит). Вовлечение в воспалительный процесс всех ОНП с одной стороны называют гемисинуситом, одновременное двустороннее поражение всех ОНП — пансинуситом [1].

У детей развитие воспаления в ОНП зависит от возрастных особенностей анатомии. При рождении присутствуют только верхнечелюстные пазухи и пазухи решетчатого лабиринта, размер которых увеличивается к 14 годам. Сфеноидальная пазуха начинает развиваться в возрасте 2 лет и достигает постоянных размеров к 12 годам. Фронтальные синусы развиваются в 6–8 лет и достигают полного размера к 16 годам [8] в зависимости от этиологического фактора острые синуситы делятся на вирусные, поствирусные и бактериальные.

ОРС только в 2–10% случаев имеет бактериальную этиологию, а в 90–98% случаев вызывается вирусами [2]. Вирусный ОРС часто разрешается через 5–7 дней и требует только симптоматического лечения. Если заболевание продолжается более 10 дней или симптомы усиливаются после 5 дней течения болезни, то можно говорить о развитии поствирусного синусита. Пациенты с затянувшимся ОРВИ часто попадают на прием к врачам общей практики,

от которых зависит дальнейшая диагностика и тактика лечения. Этим специалистам важно знать критерии развития ОРС и предположить возможность развития ОБРС. Если пациент болеет ОРС три и более раз в год или перенес ОРС с развитием осложнений, врач общей практики должен направить такого пациента на консультацию к оториноларингологу.

Ключевыми точками в выборе тактики лечения ОРС являются своевременная диагностика ОБРС и решение вопроса о необходимости назначения антибиотиков [3].

Согласно критериям EPOS 2020 [5] можно говорить о развитии ОБРС при наличии как минимум 3 симптомов:

- ♦ бесцветные выделения (больше с одной стороны) и/или гнойный секрет в полости носа;
- ♦ выраженная боль в области лица (больше с одной стороны);
- ♦ лихорадка (>38 °С);
- ♦ повышение СОЭ / уровня С-реактивного белка;
- ♦ «две волны», т. е. ухудшение после исходно более легкой фазы заболевания.

В российских клинических рекомендациях течение ОРС подразделяют на степени тяжести, определяющие стратегию и тактику лечения и необходимость проведения антибактериальной терапии [3]. Обычно при легкой степени тяжести температура тела не повышается, головные боли и риск развития внутричерепных осложнений отсутствуют. Такие симптомы ОРС, как затруднение носового дыхания, ринорея, назальная обструкция, кашель, не приводят к значительному снижению качества жизни пациента и не оказывают выраженного влияния на циркадные ритмы жизнедеятельности человека, не отвлекают его от повседневных дел.

При средней степени тяжести появляются симптомы интоксикации, гипертермия до 38 °С, тяжесть в голове и боли в проекции ОНП, особенно при наклоне вперед и резких движениях головой. Симптомы ОРС более выражены и нарушают жизнь и активность пациента. В некоторых случаях ОРС осложняется катаральным или гнойным средним отитом и тугоухостью, без возникновения внутричерепных и орбитальных осложнений.

Тяжелое течение характеризуется гипертермией выше 38 °С и значимым нарастанием симптомов ОРС, приводящим к тяжелому состоянию пациента, на фоне которого возникают внутричерепные или орбитальные осложнения.

При оказании амбулаторной помощи в случаях ОРС легкой и средней степени тяжести, без угрозы развития внутричерепных и орбитальных осложнений пациенты с ОРС могут лечиться у врача общей практики.

По решению совета экспертов, заседание которого состоялось в 2020 г. в рамках образовательного курса, проводимого Российским обществом ринологов, был разработан документ «Актуализация клинических рекомендаций по острому риносинуситу и адаптация их к EPOS 2020», где даны рекомендации по диагностике и лечению ОРС, в т. ч. для врачей общей практики. Рекомендовано проведение диагностических исследований для оценки тяжести течения воспалительного процесса, таких как: общий анализ крови, СОЭ, уровень С-реактивного белка. Необходимо помнить, что ОРС может быть проявлением заболеваний крови, системных болезней и т. д.

При постановке диагноза врачу общей практики и педиатру следует оценить выраженность основных симптомов, таких как выделения и заложенность носа, а также кашель

у детей. Случаи повышения температуры тела более 38 °С, сильной головной или преимущественно односторонней лицевой боли, гнойных выделений из одной половины носа, наличие «двух волн» в течении болезни должны настораживать в отношении развития бактериального ОРС. Отягощает процесс и развитие сопутствующих заболеваний, таких как острый средний отит, бронхит, пневмония.

Если на фоне проводимой терапии нет положительной динамики в течение 10 дней или отмечается нарастание симптомов синусита, присоединяется острый средний отит, выраженные головные боли, неврологическая симптоматика, отек мягких тканей орбиты, необходима консультация оториноларинголога.

Такие симптомы, как односторонние периорбитальные изменения (гиперемия, отек), менингеальные симптомы, признаки сепсиса, припухлость кожи в проекции лобной пазухи, выраженные головные боли, не купирующиеся нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), нарушение подвижности и положения глазного яблока указывают на развитие осложнений и требуют срочного направления пациента в оториноларингологическое отделение стационара.

При ОБРС в мазках секрета из среднего носового хода и отделяемого из верхнечелюстных пазух, полученного во время пункции, чаще всего высевают *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (общая обсемененность — около 75%). Эти данные подтверждены исследованиями J.A. Hadley и M.A. Pfaller, которые отметили, что при ОБРС *S. pneumoniae* был высеян в 20–43% случаев у взрослых и в 25–30% случаев у детей. Доля *H. influenzae* составила 22–35% у взрослых, что 1,5 раза больше, чем у детей (15–20%) [9].

По результатам многоцентрового микробиологического исследования SSSR микрофлоры, проводившегося у пациентов с ОБРС в Смоленске, Москве и Санкт-Петербурге, *S. pneumoniae* был выделен в 42,0% случаев, а *H. influenzae* — в 25,4%. В меньшем количестве были идентифицированы гемолитические стрептококки (15,5%), *Streptococcus pyogenes* (6,9%), *Haemophilus parainfluenzae* (2,3%), *Staphylococcus aureus* (1,7%), *Moraxella catarrhalis* (1,1%) [10]. Отличительной особенностью этого исследования явилось выявление низкого процента *M. catarrhalis* в исследуемом материале, чего нельзя сказать о гемолитических стрептококках (в основном группы F), которые выявлялись у тяжелых пациентов с ОБРС, имеющих предположительно одонтогенную природу (рис. 1) [10].

Несмотря на различную степень тяжести течения ОРС, антибиотикотерапия назначается в 85–98% случаев. Это приводит к повышению антибиотикорезистентности и снижает эффективность лечения [7, 11].

По результатам проведенного в России многоцентрового проспективного исследования ПегАС, пневмококки, высеянные из верхнечелюстных пазух, обладали высокой резистентностью только к ко-тримоксазолу (32,4% резистентных штаммов) и тетрациклину (29,4% резистентных штаммов). Штаммы пневмококков, резистентные к пенициллину, выявлены примерно в 11% случаев, а к эритромицину — в 4,6%. Полученные результаты были обнадеживающими, т. к. устойчивость пневмококка к защищенным пенициллинам, цефалоспорином и фторхинолонам отсутствовала [12].

Однако при повторных исследованиях антибиотикорезистентности за последние годы прослеживается явная от-

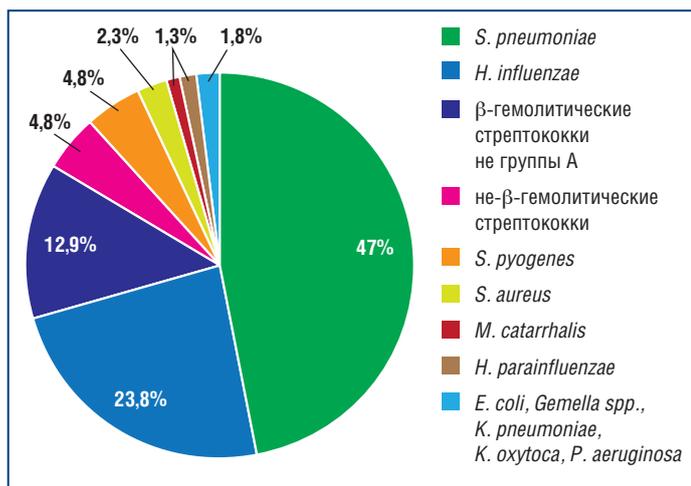


Рис. 1. Бактериальная флора, выделенная у пациентов с предположительно бактериальным риносинуситом [из 10]

рицательная динамика и нарастание резистентности штаммов пневмококков к группе макролидов (азитромицин) и цефалоспоринов, в том числе III поколения. Характерной особенностью являлось не только нарастание резистентности, но и увеличение бактерицидной дозы цефалоспоринов для достижения лечебного эффекта даже у чувствительных штаммов пневмококка [13].

Лечение ОРС

Согласно рекомендациям EPOS 2020 лечение ОРС у взрослых должно учитывать уровень доказательности эффективности применения лекарственных препаратов различных групп. В случаях вирусного ОРС важно воздействовать на патогенетические механизмы развития воспаления и предотвратить риск возникновения поствирусного и бактериального синусита.

При лечении пациента с вирусным ОРС врачи общей практики должны рекомендовать симптоматическое лечение простуды, применение парацетамола и НПВП, деконгестантов и антигистаминных препаратов у коморбидных пациентов с аллергией короткими курсами. Антибиотики и топические глюкокортикостероиды (ГКС) не рекомендуются к использованию [14, 15].

В случаях поствирусного ОРС важно создать благоприятные условия для улучшения оттока отделяемого из ОНП и наладить дренажную функцию соустьев. На первое место в лечении поствирусного ОРС по уровню доказательности выходят интраназальные и пероральные ГКС (Ia). Антибиотики также не рекомендуются. Деконгестанты, носовая ирригация, биорегуляторные препараты, по данным EPOS 2020, не имеют достаточной доказательной базы в лечении поствирусного ОРС.

При ОБРС взрослым назначаются антибактериальные препараты. Однако следует проводить тщательный отбор пациентов с ОБРС, которым необходимы антибиотики, чтобы избежать их ненужного применения и побочных эффектов. В этих случаях решение о назначении общей антибиотикотерапии стоит принимать после консультации с оториноларингологом, учитывая степень тяжести заболевания и угрозу развития осложнений.

Деконгестанты, носовая ирригация, биорегуляторные препараты, по данным EPOS 2020, также не имеют достаточной доказательной базы в лечении ОБРС.

Однако не нужно забывать, что на амбулаторном этапе лечения всех видов ОРС важно повлиять на ключевой этап патогенеза любого синусита — уменьшить отечность слизистой полости носа и улучшить дренажную функцию ОНП, снять блок соустьев.

С задачей улучшения дренажа ОНП при ОРС помогает справиться такой препарат, как Синуфорте. В основе механизма его действия лежит способность вызывать раздражение слизистой оболочки полости носа, за счет чего происходит стимуляция выработки отделяемого слизистой. Этот эффект обусловлен воздействием основного компонента препарата — сапонинов цикламена на клетки слизистой оболочки, в результате чего меняются реологические свойства слизи [16, 17].

Также отмечено рефлекторное воздействие Синуфорте на нейротрансмиттерную передачу и стимуляцию работы ветвей тройничного нерва, участвующих в чувствительной и парасимпатической иннервации полости носа, что увеличивает выработку слизи, улучшает кровоснабжение и лимфоотток.

В течение короткого времени после использования Синуфорте отмечается раздражение слизистых и выражено выделение слизи из носа сроком до 2 ч. Одновременно изменяется состав слизи, уменьшается ее вязкость и облегчается эвакуация слизи из носа и ОНП. Еще одной немаловажной характеристикой препарата является отсутствие генерализованного действия на организм, т. к. сапонины цикламена не абсорбируются со слизистой оболочки и постепенно элиминируются из полости носа по мере прогрессирования ринореи [18–20].

Ряд проведенных в России в 2006–2012 гг. многоцентровых рандомизированных клинических исследований ОРС легкой и средней степени тяжести в разных возрастных группах, в т. ч. у детей с ОРС в возрасте от 7 до 15 лет, показали, что Синуфорте способствует разрешению симптомов ОРС, позволяет уменьшить время прогрессирования заболевания, необходимость в антибиотиках или усилить их действие, а также может рассматриваться в качестве альтернативы инвазивным методам санации околоносовых пазух. Препарат использовался как в качестве монотерапии, так и в комплексной терапии ОРС, в т. ч. осложненных развитием экссудативного среднего отита [21–23, 27, 28].

В зарубежных источниках также есть данные о применении Синуфорте как монопрепарата в стартовой терапии пациентов с ОРС легкой и средней степени тяжести. Эффективность лечения, по результатам исследований, достигала более 90%, что сопоставимо с эффективностью множества традиционных препаратов, назначаемых пациенту с ОРС. Это позволяет рекомендовать использование Синуфорте при воспалительных процессах в ОНП и тем самым избегать полипрагмазии [24, 25].

Клиническое наблюдение

Пациент Т., 18 лет. Жалобы на затруднение носового дыхания, заложенность и гнойные выделения из полости носа. Со слов пациента, жалобы появились на фоне ОРВИ на 6-й день болезни. Лечится сосудосуживающими каплями и жаропонижающими препаратами с кратковременным положительным эффектом. При эндоскопии полости носа эндоскопом Karl Storz 0 гр (Германия) визуализировались воспаленная и отечная слизистая, вязкое слизисто-гнойное

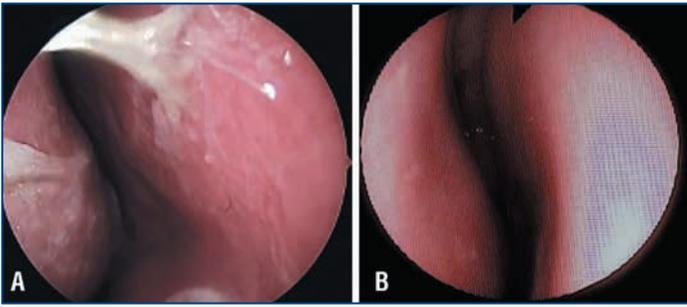


Рис. 2. Правая половина носа: А — общий носовой ход до лечения, В — общий носовой ход после лечения

отделяемое в умеренном количестве, преимущественно в области среднего носового хода справа, носовая перегородка девирует вправо, в носоглотке и ротоглотке отмечено затекание отделяемого в ротоглотку с явлениями фарингита.

Необходимо учитывать, что эндоскопическое исследование полости носа проводится оториноларингологом. Врачи общей практики и педиатры должны руководствоваться диагностическими критериями ОРС.

Пациенту была назначена комплексная топическая терапия, включающая промывание полости носа нормализованным раствором морской соли, Синуфорте по 1 впрыску 1 р/сут в каждую половину носа в течение 7 дней. На фоне проводившейся терапии отмечен регресс симптомов и значительная положительная динамика при осмотре через 7 дней (рис. 2).

Выздоровление пациента наступило на фоне монотерапии, без использования антибактериальных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, своевременная диагностика и адекватное лечение острого вирусного и поствирусного риносинусита улучшает дренажную функцию носа и ОНП, что уменьшает вероятность развития ОБРС на фоне вирусных инфекций, а следовательно, профилактирует хронизацию воспалительного процесса.

Улучшение дренажной функции ОНП на этапе начальных проявлений ОРС создает условия для разрешения воспалительного процесса без назначения антибиотиков, а следовательно, снижает уровень развития антибиотикорезистентности и способствует сохранению целостности микробиома человека, повышая естественные механизмы иммунной защиты слизистых оболочек верхних дыхательных путей.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «ООО «ЭГИС-РУС» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

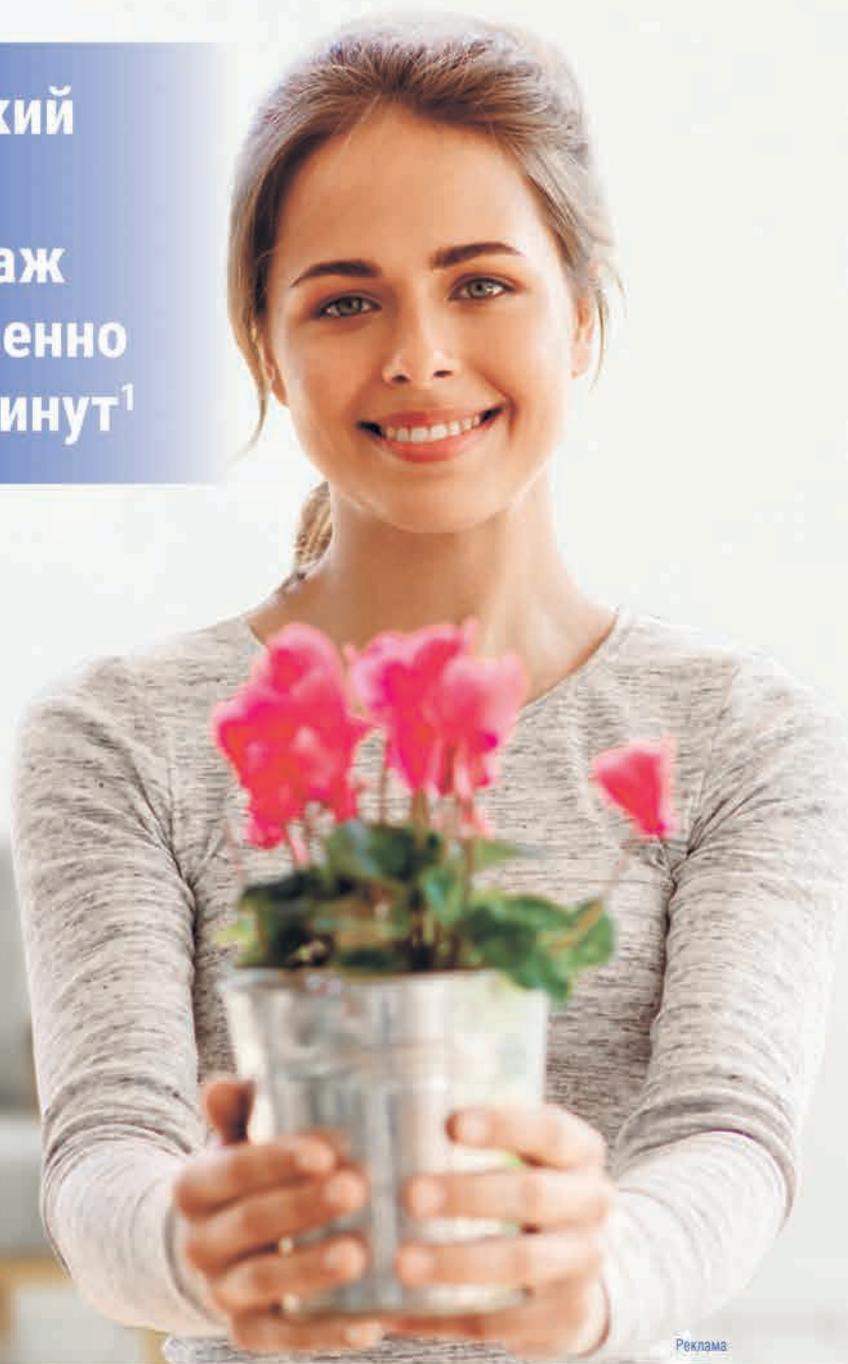
Литература

1. Острый риносинусит: клинические рекомендации. Под ред. А.С. Лопатина. Российское общество ринологов. М.: 2017. [Acute rhinosinusitis: clinical guidelines. Ed. A.S. Lopatin. Russian Society of Rhinologists. M.; 2017 (in Russ.).]
2. Гарашенко Т.И., Кириченко И.М. Синупрет в лечении острого синусита у детей на фоне вирусной инфекции. Медицинский совет. 2017;1:08–114. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-108-114. [T.I. Garashchenko, I.M. Kirichenko. Sinupret in the treatment of acute sinusitis in children with a viral infection. Medical advice. 2017;1:08–114 (in Russ.).]
3. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.; 2014. [Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis. Clinical guidelines. National Medical Association of Otorhinolaryngologists, Ministry of Health of the Russian Federation. M.; 2014 (in Russ.).]

4. Абдулкеримов Х.Т., Гарашенко Т.И., Кошель В.И. и др. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. Под ред. С.В. Рязанцева. Москва — Санкт-Петербург: Полифорум Групп; 2015. [Abdulkerimov Kh.T., Garashchenko T.I., Koshel V.I. et al. Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis: guidelines. Ed. S.V. Ryazantsev. Moscow — St. Petersburg: Poliforum Group; 2015 (in Russ.).]
5. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1–464.
6. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6: S3–S21. DOI: 10.1002/alr.21694.
7. Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S. et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152:S1–S39. DOI: 10.1177/0194599815572097.
8. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медицина; 2001. [Bogomilsky M.R., Chistyakova V.R. Children's otorhinolaryngology. M.: GEOTAR-Medicine; 2001 (in Russ.).]
9. Hadley J.A., Pfaller M.A. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(3 Suppl.):47S–54S. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.018.
10. Стрauchунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального риносинусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR. *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия*. 2005;7(4):337–349. [Strachunsky L.S., Tarasov A.A., Kryukov A.I. and other causative agents of acute bacterial rhinosinusitis. Results of a multicenter microbiological study of SSSR. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2005;7(4):337–349 (in Russ.).]
11. Крюков А.И., Рязанцев С.В., Сединкин А.А. и др. Эффективность и безопасность Амоксициллина® у больных острым бактериальным синуситом. *РМЖ*. 2003;11(15):870–871. [Kryukov A.I., Ryazantsev S.V., Sedinkin A.A. et al. Efficiency and safety of Amoxiclav® in patients with acute bacterial infections. *RMJ*. 2003;11(15):870–871 (in Russ.).]
12. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС). *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия*. 2010;12(4):329–341. [Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I. et al. Dynamics of resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antibiotics in Russia for the period 1999–2009. (Results of a multicenter prospective study PEGAS). *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2010;12(4):329–341 (in Russ.).]
13. Козлов Р.С., Дехнич А.В. Цефдиторен пивоксил: клинико-фармакологическая и микробиологическая характеристика. *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия*. 2014;6(2):111–129. [Kozlov R.S., Dekhnichev A.V. Cefditoren pivoxil: clinical, pharmacological and microbiological characteristics. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2014;6(2):111–129 (in Russ.).]
14. Карпищенко С.А., Фаталиева А.Ф. Современная концепция лечения острого риносинусита. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;9(II):93–96. [Karpishchenko S.A., Fatalieva A.F. Modern concept of acute rhinosinusitis treatment. *RMJ. Medical Review*. 2019;9(II):93–96 (in Russ.).]
15. Марьяновский А.А. Особенности комплексной терапии риносинуситов препаратами на основе натуральных компонентов. *РМЖ*. 2016;3:140–142. [Maryanovsky A.A. Features of the complex therapy of rhinosinusitis with drugs based on natural ingredients. *RMJ*. 2016;3:140–142 (in Russ.).]
16. Хечинашвили С.Н., Гоцадзе К.Т. Эффективность стимулятора салпингопараназальной секреции Синуфорте при острых средних отитах. *Медицинские новости Грузии*. 2004;11:25–27. [Khechinashvili S.N., Gotsadze K.T. The effectiveness of the salpingoparanasal secretion stimulant Sinuforte in acute otitis media. *Georgia Medical News*. 2004;11:25–27 (in Russ.).]
17. Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Тимчук Л.Э. Исследование эффективности Синуфорте в режиме монотерапии при лечении больных острым и хроническим риносинуситом в стадии обострения. *Вестник оториноларингологии*. 2007;4:49–51. [Yanov Yu.K., Ryazantsev S.V., Timchuk L.E. Study of the efficacy of sinuforte in monotherapy mode in the treatment of patients with acute and chronic rhinosinusitis in the acute stage. *Otorhinolaryngology Bulletin*. 2007;4:49–51 (in Russ.).]
18. Гедеванишвили М.Д., Гогитидзе Н.М., Сихарулидзе И.С. Рефлекторные механизмы назопараназальной секреции в условиях применения препарата синуфорте. *Вестник оториноларингологии*. 2007;3:54–56. [Gedevanishvili M.D., Gogitidze N.M., Sikharulidze I.S. Reflex mechanisms of nasoparanasal secretion in conditions of using the drug Sinuforte. *Otorhinolaryngology Bulletin*. 2007;3:54–56 (in Russ.).]
19. Пискунов С.З., Должиков А.А., Калинин А.А. Количественное гистологическое и гистохимическое исследование реакции желез слизистой оболочки полости носа и верхнечелюстной пазухи на введение препарата Синуфорте. *Российская ринология*. 2008;1:17–22. [Piskunov S.Z., Dolzhikov A.A., Kalinkin A.A. Quantitative histological and histochemical study of the reaction of the glands of the mucous membrane of the nasal cavity and maxillary sinus to the introduction of the drug Sinuforte. *Russian rhinology*. 2008;1:17–22 (in Russ.).]
20. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Синуфорте. (Электронный ресурс.) URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d767863c-3a7f-4677-9572-d19ce16cced7&t=. (дата обращения: 15.01.2021). [Instructions for the use of a medicinal product for medical use Sinuforte. (Electronic resource.) URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d767863c-3a7f-4677-9572-d19ce16cced7&t=.](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d767863c-3a7f-4677-9572-d19ce16cced7&t=) (access date: 15.01.2021).

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Современный топический
фитопрепарат,
обеспечивающий дренаж
всех синусов одновременно
уже через несколько минут¹



Реклама

Уникальный тройной механизм очистки пазух:

- ✓ Изменение реологических свойств секрета
- ✓ Восстановление мукоцилиарного транспорта
- ✓ Снятие отека слизистой



Удобное для пациента
применение 1 раз в день
в течение 7 дней



Включен в **Рекомендации**
Российского Общества Ринологов
и обзор **EPOS2020**

1. Инструкция по медицинскому применению Синуфорте.
2000000887012-03.11.2020



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Местная терапия верхнечелюстных пазух после эндоназального удаления включений костной плотности

Профессор С.А. Карпищенко^{1,2}, к.м.н. Е.В. Болознева¹, Е.С. Карпищенко¹

¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Верхнечелюстная пазуха — это полость пирамидальной формы в верхней челюсти, имеющая различные функции. В полости синуса возможно формирование патологических костных образований и возникших в результате операции «синус-лифтинг». Аугментация альвеолярного отростка проводится пациентам с дефицитом высоты костной ткани для постановки дентального имплантата. В результате операции уменьшается объем верхнечелюстной пазухи, что не влияет на субъективную и объективную оценку дыхательной функции пациента. Остеома — доброкачественная опухоль костной ткани. Встречаемость остеом верхнечелюстной пазухи среди всех остеем параназальных синусов — всего 2%. Наиболее часто остеома не проявляются клиническими симптомами, а являются случайной находкой при применении лучевых методов исследования, таких как конусно-лучевая компьютерная томография, мультисрезовая компьютерная томография, телерентгенография, ортопантомография.

Приведен клинический пример хирургического удаления остеомы верхнечелюстной пазухи эндоскопическим трансназальным подходом под контролем навигационного оборудования. Образование представлено смешанной остеомой. В послеоперационном периоде для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений применялась ирригация полости носа солевыми растворами и обработка препаратом, содержащим пропиленгликоль, декспантенол, гидроксипропилцеллюлозу и октенидина дигидрохлорид.

Ключевые слова: верхнечелюстная пазуха, остеома, костная пластика, синус-лифтинг, эндоскопическая хирургия.

Для цитирования: Карпищенко С.А., Болознева Е.В., Карпищенко Е.С. Местная терапия верхнечелюстных пазух после эндоназального удаления включений костной плотности. РМЖ. 2021;3:40–42.

ABSTRACT

Topical therapy of the maxillary sinuses after endonasal removal of bone density inclusions

S.A. Karpishchenko^{1,2}, E.V. Bolozneva¹, E.S. Karpishchenko¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

²Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg

The maxillary sinus is a pyramidal cavity in the maxilla that has various functions. In the sinus cavity, the pathological bone masses and human-induced ones are possible as a result of the sinus augmentation surgery. Alveolar ridge augmentation is performed in patients with a lack of bone height for the dental implant placement. As the surgery result, the maxillary sinus volume decreases, which does not affect the subjective and objective respiratory assessment of a patient. Osteoma is a benign tumor of bone tissue. The incidence of maxillary sinus osteomas among all paranasal sinus osteomas is only 2%. Commonly, osteomas do not manifest clinical symptoms, but are a random finding during radiation detection methods, such as cone-beam computed tomography, multi-section computed tomography, teleroentgenography, orthopantomography.

A clinical case of maxillary sinus osteoma surgical removal by endoscopic transnasal approach under the navigation system control is shown. The mass is represented by a mixed osteoma. In the postoperative period, irrigation of the nasal cavity with saline solutions and treatment with a drug containing propylene glycol, dexpanthenol, hydroxyethylcellulose and octenidine dihydrochloride were used to prevent infectious and inflammatory complications.

Keywords: maxillary sinus, osteoma, bone grafting, sinus augmentation surgery, endoscopic surgery.

For citation: Karpishchenko S.A., Bolozneva E.V., Karpishchenko E.S. Topical therapy of the maxillary sinuses after endonasal removal of bone density inclusions. RMJ. 2021;3:40–42.

ВВЕДЕНИЕ

Верхнечелюстная пазуха (ВЧП) — полость пирамидальной формы в верхней челюсти, выстланная однослойным многоядным реснитчатым эпителием. Безусловно, она играет роль в улучшении носового дыхания, но, вопреки расхожему мнению, по данным H.L. Sieron et al., не участвует в движении вдыхаемого воздуха [1]. Кроме того, доказана значительная иммунная функция синуса в продукции монооксида азота (NO). Не последнюю роль она

играет в защите орбиты и головного мозга в случае перелома лицевого черепа, а также в уменьшении массы черепа. Иммунная функция пазухи выполняется в случае адекватной работы мукоцилиарного транспорта. Работа реснитчатого эпителия может быть нарушена в связи с врожденными нарушениями, попаданием в полость синуса инородного предмета и дальнейшим развитием воспалительного процесса, дисфункцией естественного соустья и образованием порочного круга, наличием новообразования и т. д.

ВЧП не участвует в циркуляции вдыхаемого воздуха, поэтому появление в ее полости различных плотных включений, находящихся под слизистой оболочкой, зачастую не проявляется клиническими симптомами. Так, после проведения операции «синус-лифтинг» большинство пациентов не отмечают изменений носового дыхания, а остеомы максиллярного синуса — нередко случайная находка.

Операция «синус-лифтинг» (или аугментация альвеолярного отростка) проводится пациентам с недостаточной высотой альвеолярного отростка для установки дентальных имплантатов в области моляров и/или премоляров верхней челюсти. Операция проводится путем создания трапециевидного слизисто-надкостничного лоскута в области верхнего свода преддверия, формирования костного «окна» в области латеральной части верхней челюсти. Через «окно» выполняется отслаивание слизистой оболочки дна пазухи от кости челюсти в проекции планируемой дентальной имплантации. В полученное пространство вносится костный материал, «окно» закрывается коллагеновой мембраной, лоскут укладывается на место, рана наглухо ушивается [2]. В результате оперативного лечения создается дополнительный объем альвеолярного отростка за счет уменьшения объема ВЧП.

По данным различных авторов, отсроченные осложнения в области проведенной аугментации альвеолярного отростка в виде синуситов возникают крайне редко [3]. Воспалительные осложнения чаще относятся к ранним послеоперационным. Наиболее подвержены риску интра- и послеоперационных осложнений пациенты с хроническими риносинуситами в анамнезе, а также с толстой слизистой оболочкой ВЧП.

Остеома ВЧП — редкая патология. Встречаемость остеом ВЧП среди всех остеом параназальных синусов — всего 2% [4], среди всех опухолей этой области — 5% [5]. Остеома представляет собой доброкачественную опухоль, происходящую из костной ткани. В опухоли может преобладать компактный или губчатый компонент, также они могут быть смешанного характера. Особенностью остеомы является неконтролируемый, но медленный рост. Бессимптомное течение заболевания — наиболее частый вариант. Клинические проявления возникают через длительный промежуток времени после начала роста патологической ткани, когда опухоль достигает определенного размера и приобретает особое расположение по отношению к близлежащим органам и структурам. Остеомы отличаются экстенсивным ростом и обычно расположены на широком или узком основании, произрастающем из неизмененной костной ткани. Широкое основание остеомы не является однозначным признаком ее злокачественности.

Диагностировать заболевание можно при помощи лучевых методов исследования. Распознать остеому можно на плоскостных снимках, таких как телерентгенография в различных проекциях, ортопантомография и даже прицельные снимки. Методики позволяют лишь увидеть патологический процесс, но не дают представления о степени распространения опухоли, ее расположении по отношению к соседним полостям и структурам. Наиболее полное представление о топографии остеомы синуса дает компьютерная томография — конусно-лучевая (КЛКТ) и мультиспиральная (МСКТ). Преимуществом МСКТ является возможность оценки плотностных характеристик костной опухоли в единицах Хаунсфилда. Кроме того, при использовании данных КТ в хирургической навигационной

станции МСКТ создаст меньше «шумов», нежели КЛКТ, что в значительной степени повысит точность интраоперационного навигирования [6].

Схожие с остеомой ВЧП рентгенологические проявления имеет фиброзная дисплазия. Отличительной особенностью фиброзной дисплазии является повторение ею контура вовлеченной в патологический процесс кости [7]. Рост остеомы обычно экстенсивный, не следующий контурам анатомических структур.

Как любая опухоль, остеома ВЧП подлежит обязательному хирургическому удалению, прежде всего для получения морфологического результата. В связи с активным развитием эндоскопических технологий в наши дни стало возможно иссечение остеомы максиллярного синуса эндоскопическим трансназальным доступом. В зависимости от расположения опухоли применяются следующие доступы к пазухе: через нижний носовой ход, через область естественного соустья и комбинация доступов. При обширном разрастании костной опухоли, выраженности клинических проявлений и отсутствии в клинике эндоскопической техники возможно применение доступа через переднюю стенку ВЧП. Сочетание трансназального и трансорального подходов также находит применение в практической хирургии синусов. Максимально точно определить границу резекции опухоли интраоперационно позволяет навигационное оборудование.

Навигационные станции максимально точно (по данным некоторых авторов, погрешность — 0,6 мм [8]) позволяют визуализировать кончик навигируемого инструмента в просвете пазухи. Прибор при помощи электромагнитного или инфракрасного излучения сопоставляет расположение кончика инструмента и данные предоперационного КЛКТ или МСКТ, загруженные в систему. Кроме того, в некоторых навигаторах возможно использование навигируемых боров. Необходимо помнить, что изменения интраоперационно происходят только в операционном поле, на изображении КТ в навигаторе структуры остаются нетронуты. Использование указанного оборудования возможно только в руках опытного хирурга, в совершенстве знающего анатомию максиллярного синуса и владеющего эндоскопической методикой его оперативного лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

На прием к оториноларингологу обратилась пациентка К., 39 лет, с жалобами на дискомфорт в проекции левой ВЧП, рецидивирующие левосторонние синуситы на протяжении последних 5 лет. По данным КЛКТ, в левой ВЧП определяется образование костной плотности с неоднородной структурой, размером примерно 5×11,5 мм (рис. 1А).

При осмотре лицо симметрично, без патологических высыпаний. Дыхание через нос свободное, свободно отделяемого из носа нет. Слизистая оболочка полости носа бледно-розовая. Пальпация в проекции левой ВЧП безболезненна.

Пациентке выполнено *оперативное лечение*. В условиях общего обезболивания под контролем электромагнитной навигационной станции и эндоскопов 0, 30, 45, 70 градусов выполнен доступ к левой ВЧП через нижний носовой ход. Визуализирована полость синуса. В области альвеолярной бухты синуса визуализировано образование костной плотности. При помощи изогнутых алмазных боров выполнена редукция опухоли до основания. Фрагменты

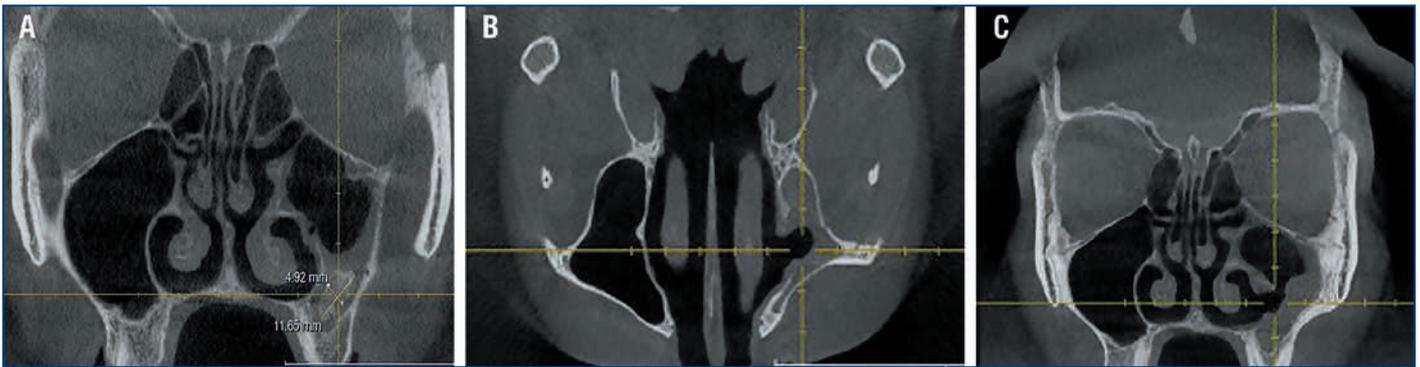


Рис. 1. КЛКТ пациентки К.: до оперативного лечения (А) — сагиттальный срез (в области перекрестья — образование костной плотности); после оперативного лечения — трансверсальный (В) и коронарный (С) срезы (в области перекрестья — зона удаленного образования)

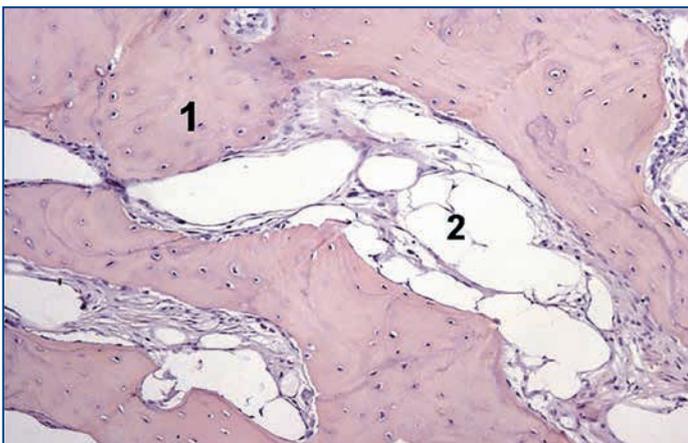


Рис. 2. Результат гистологического исследования: переплетенные костные балки (1) и соединительная ткань (2). Образование представлено смешанной остеомой

образования направлены на гистологическое исследование. Операционное «окно» закрыто. Выполнена латерализация нижней носовой раковины. Передняя тампонада носа кровоостанавливающими тампонами. Кровопотеря минимальна.

С целью профилактики возможных послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений последовательно выполнялись ирригация полости носа солевыми растворами и использование назальных капель МестаМидин-нос. Это средство обладает хорошим антисептическим эффектом в отношении в том числе мультирезистентных микроорганизмов [9]. Кроме того, средство способствует более быстрой регенерации слизистой оболочки носа [10]. МестаМидин-нос удобен в применении, поэтому пациент может самостоятельно выполнять обработку полости носа. Антибактериальная терапия в послеоперационном периоде не потребовалась.

Через 7 дней после операции пациентке К. выполнена контрольная КЛКТ (рис. 1В, С). По данным исследования: визуализируется оперативный доступ в области нижнего носового хода, признаков наличия образования в просвете левой ВЧП нет.

Результат гистологического исследования: переплетенные костные балки и соединительная ткань. Образование представлено смешанной остеомой (рис. 2).

Большая амбулаторно наблюдается на протяжении 2 лет с момента оперативного лечения. Признаков роста остеомы, верхнечелюстных синуситов нет.

Выводы

1. Наиболее объективным способом диагностики плотных объемных образований ВЧП является компьютерная томография (КЛКТ или МСКТ).
2. При обнаружении в полости ВЧП признаков остеомы необходимо рекомендовать пациенту хирургическое иссечение образования. Обязательна морфологическая верификация удаленного материала.
3. Сочетание эндоскопического трансназального подхода и навигационного оборудования в удалении остеом ВЧП — наиболее современный и оптимальный вариант лечения патологии.
4. МестаМидин-нос хорошо зарекомендовал себя в местной терапии как средство для профилактики возможных послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений. Применение МестаМидин-нос позволяет избежать проведения курса системной антибактериальной терапии.

Публикация осуществлена при поддержке компании Solorpharm в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ.

Литература

1. Sieron H.L., Sommer F., Hoffmann T.K. et al. Funktion und Physiologie der Kieferhöhle [Function and physiology of the maxillary sinus]. HNO. 2020;68(8):566–572. DOI: 10.1007/s00106-020-00869-2.
2. Danesh-Sani S.A., Loomer P.M., Wallace S.S. A comprehensive clinical review of maxillary sinus floor elevation: anatomy, techniques, biomaterials and complications. Br J Oral Maxillofac Surg. 2016;54(7):724–730. DOI: 10.1016/j.bjoms.2016.05.008.
3. Manor Y., Mardinger O., Bietlitum I. et al. Late signs and symptoms of maxillary sinusitis after sinus augmentation. Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod. 2010;110(1):e1–e4. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.02.038.
4. Viswanatha B. Maxillary sinus osteoma: two cases and review of the literature. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2012;32(3):202–205.
5. Moretti A., Croce A., Leone O., D'Agostino L. Osteoma of maxillary sinus: case report. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2004;24(4):219–222.
6. Карпищенко С.А., Ярёмченко А.И., Болознева Е.В. и др. Особенности компьютерной томографии для применения в навигационном оборудовании при операциях в челюстно-лицевой области. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2019;25(1):34–49. [Karpishchenko S.A., Yaremenko A.I., Bolozneva E.V. et al. Use of navigation system in cases of pathology of maxillary sinus. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2019;25(1):34–49 (in Russ.)]. DOI: 10.33848/foiorl23103825-2019-25-4-50-58.
7. Грачев Н.С., Костоусова А.И., Ворожцов И.Н. и др. Ювенильная оссифицирующая фиброма синоназальной области. Российская ринология. 2020;28(2):65–72. [Grachev N.S., Kostousova A.I., Vorozhtsov I.N. et al. Juvenile ossifying fibroma in sinonasal region. Rossiiskaya rinologiya. 2020;28(2):65–72 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/rosrino20202802165.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Алгоритм хирургического лечения пациента с тяжелой формой тотального полипозного полисинусита

К.м.н. Е.В. Болознева¹, профессор С.А. Карпищенко^{1,2}, к.м.н. В.Е. Павлов¹

¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Хроническая патология носа и околоносовых пазух является довольно распространенной, ее удельный вес среди всех заболеваний увеличивается с каждым годом. Лечение хронического полипозного риносинусита зависит от стадии патологического процесса, тяжести состояния больного, поражения окружающих анатомических структур. В случаях распространенного полипозного процесса (тотальной или субтотальной обтурации носовой полости, заполнения двух и более околоносовых пазух полипозными массами, блокировкой единичным полипом области естественного соустья, хоаны, носового хода) рекомендовано хирургическое лечение. Современным способом оперативного лечения патологии околоносовых пазух является функциональная эндоскопическая риносинусохирургия. В статье представлен клинический пример составления и применения алгоритма хирургического лечения пациента с тотальным деструктивным ринополисинуситом. Тяжесть состояния больного была обусловлена наличием сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни, ожирения 2-й степени, хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких. Правильно разработанный алгоритм дообследования в предоперационном периоде позволил выявить значимые для оперативного вмешательства и анестезиологического пособия изменения околоносовых пазух и трахеобронхиального дерева. Интраоперационный контроль осуществлялся посредством эндоскопической техники и электромагнитной навигационной системы, что позволило провести пациенту хирургическое вмешательство в адекватном объеме и предотвратить возможные риски развития тяжелого, фатального кровотечения.

Ключевые слова: хронический полипозный полисинусит, деструктивный полипозный синусит, эндоскопическая эндоназальная ринохирургия, электромагнитная навигационная станция, эндотрахеальный наркоз.

Для цитирования: Болознева Е.В., Карпищенко С.А., Павлов В.Е. Алгоритм хирургического лечения пациента с тяжелой формой тотального полипозного полисинусита. РМЖ. 2021;3:43–47.

ABSTRACT

Surgical treatment algorithm of a patient with severe form of total rhinosinusitis with nasal polyps

E.V. Bolozneva¹, S.A. Karpishchenko^{1,2}, V.E. Pavlov¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

²Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg

Chronic pathology of the nose and paranasal sinuses is quite common, its proportion among all diseases increases every year. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and without polyps depends on the stage of the pathological process, the patient's condition severity, and the damage to adjacent anatomical formations. Surgical treatment is recommended in cases of a widespread polyposis process (total or subtotal obstruction of the nasal cavity, filling two or more paranasal sinuses with polyps, blocking with a single polyp of the following areas: natural ostium, choana, nasal passage). A modern method of surgical treatment concerning paranasal sinus pathology is functional endoscopic sinus surgery. The article presents a clinical case of the compilation and application of the surgical treatment algorithm for a patient with total destructive rhinosinusitis with polyps. The severity of the patient's condition was due to the presence of concomitant diseases: hypertension, grade 2 obesity, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease. A correctly formulated algorithm of pre-examination in the pre-operative period made it possible to identify changes in the paranasal sinuses and tracheobronchial tree significant for surgical intervention and anesthetic support. Intraoperative monitoring was carried out using endoscopic techniques and electromagnetic navigation system, which allowed the patient to provide an adequate amount of surgery and prevent the possible risks of severe fatal bleeding.

Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, destructive rhinosinusitis with polyps, endoscopic endonasal rhinosurgery, electromagnetic navigation system, endotracheal anesthesia.

For citation: Bolozneva E.V., Karpishchenko S.A., Pavlov V.E. Surgical treatment algorithm of a patient with severe form of total rhinosinusitis with nasal polyps. RMJ. 2021;3:43–47.

ВВЕДЕНИЕ

Полипы полости носа представляют собой доброкачественную дегенерацию подслизистого слоя слизистой оболочки носовой полости и околоносовых пазух, вызванную интерстициальным отеком соединительной ткани. Ведущими причинами развития такого патологического состояния

являются инфекционные процессы и аллергические реакции. Как правило, полипозно-гиперпластические процессы в полости носа и его придаточных пазух развиваются вследствие острых и хронических вирусных/бактериальных/грибковых инфекций, имеющих риногенную природу. Также немалую роль в развитии, особенно односторонних

патологических изменений слизистой оболочки, играют одонтогенные воспалительные изменения [1]. Хроническое воспаление провоцирует и раздражает мерцательный эпителий, запускает механизмы его перерождения и формирования участков полипозной дегенерации. Конечно, нельзя не упомянуть об аллергическом механизме развития последней. Существуют различные теории патологической анатомии и физиологии этого процесса: нарушение метаболизма арахидоновой кислоты, IgE-зависимая аллергическая реакция, формирование эозинофильного воспаления. Основными клетками, содержащимися в полипозно-измененной слизистой, являются эозинофилы при любом механизме развития этого патологического состояния [2].

По данным отечественных и зарубежных авторов, распространенность полипозного риносинусита неуклонно растет с каждым годом [3]. Вероятно, это связано с изменениями окружающей среды: загрязнением воздуха, урбанизацией городов, изменением стиля жизни людей. В связи с наличием значимого количества окружающих аллергенов (частицы промышленной пыли, биологические фрагменты различных привычных домашних и экзотических животных, табачный дым, смолы, синтетические интраназальные и ингаляционные наркотические препараты) существует большое количество провокационных факторов развития полипозно-гиперпластических изменений слизистой оболочки, т. е. риск заболеть полипозным риносинуситом имеет каждый индивидуум, особенно в больших населенных пунктах.

Полипозный процесс, поражающий внутриносовые структуры, можно разделить, помимо этиологических механизмов, по расположению: полость носа, верхнечелюстная, лобная, клиновидная пазухи, решетчатый лабиринт. Также полипы полости носа могут быть солитарными и множественными, располагаться с одной и с обеих сторон. Односторонний полипозный синусит всегда должен насторожить врача в отношении опухолевых изменений [4]. При визуальном осмотре полипы не просто отличить от доброкачественных неоплазий, таких, например, как инвертированная папиллома. Также полипы часто покрывают новообразования, выступая в роли «плаща», «маски» доброкачественных или злокачественных новообразований. Поэтому во время проведения хирургического лечения пациентов с полипозной дегенерацией синусов не стоит ограничиваться забором материала для гистологического исследования только из передних отделов патологической массы, требуется морфологическая верификация нескольких фрагментов измененной слизистой оболочки из различных участков полости носа и околоносовых пазух.

Диагностика полипозного процесса не составляет большого труда. При передней риноскопии можно увидеть патологические изменения в области среднего и общего носовых ходов, застойную гиперемию и отек слизистой оболочки, наличие слизистого или гнойного содержимого. При осмотре ригидными эндоскопами помимо указанных изменений можно визуализировать локализацию роста полипов, точку прикрепления солитарного образования. Рентгенологическое исследование на современном этапе развития оториноларингологии не является достаточным и адекватным для верификации полипозного процесса. Методом выбора лучевой диагностики является компьютерная томография (КТ) [5]. И мультиспиральная, и конусно-лучевая томограммы позволяют точно оценить степень,

стадию, распространенность патологического процесса, поражение окружающих анатомических структур, атрофические изменения костных границ. Такое исследование позволяет проанализировать этиологическую причину развития полипозных изменений слизистой оболочки, к примеру, оценить наличие зубочелюстной патологии.

Собственно полипозный процесс является доброкачественным, но при отсутствии должного лечения может приводить к сдавлению окружающих структур, вызывая их нейроатрофическую дегенерацию, вплоть до деформаций лицевого скелета и основания черепа вследствие миолипокомпрессии. Такую форму полипоза называют деформирующей или деструктивной (синдром Вакеза).

На ранних стадиях заболевания лечение полипозного риносинусита *консервативное*. К местным способам относят орошение носовой полости солевыми растворами, топические стероиды, при обострении воспалительного процесса — деконгестанты и антимикробные препараты. К системным способам лечения относятся внутривенные инфузии гормональных препаратов (преднизолона, дексаметазона). Хорошим эффектом обладают курсы пероральных антигистаминных, антилейкотриеновых и гормональных таблетированных препаратов. Длительность курсов такой терапии зависит от тяжести состояния пациента, его сопутствующих заболеваний (бронхиальная астма, патология надпочечников, сердечно-сосудистые заболевания, поражения ЖКТ). Современными препаратами для лечения полипов и предотвращения их рецидивирования в послеоперационном периоде являются моноклональные антитела. Схемы консервативной терапии хронического полипозного риносинусита можно варьировать различным образом, основываясь на выраженности процесса, сопутствующей патологии и индивидуальной реакции пациента на проводимый курс лечения [6].

При тотальной / почти тотальной обтурации носовой полости, заполнении полипозными массами более 2 пазух, появлении деформаций лицевого скелета черепа и поражении соседних анатомических областей рекомендуется *хирургическое лечение*.

Солитарные полипы могут быть удалены обычной режущей петлей, радиочастотным инструментом, лазерным волокном под контролем налобного осветителя, в условиях местной анестезии. Современным методом хирургического лечения пациентов с полипозной дегенерацией синусов является *функциональная эндоскопическая риносинусохирургия*. Эндоскопический эндоназальный способ широко используется во всем мире более 70 лет с момента внедрения в практику Мессерклингером и Кеннеди эндоскопической техники. Такой способ лечения обладает достаточной эффективностью и адекватностью, позволяет восстановить носовое дыхание и обеспечить доступ лекарственных препаратов (назальных стероидов) в пазухи, что, в свою очередь, предоставляет возможность пролонгировать период ремиссии [7]. Широкое эндоназальное вскрытие околоносовых синусов выполняется в условиях общей анестезии с обеспечением управляемой гипотонии. Такое состояние позволяет минимизировать кровопотерю и обеспечивает максимально «сухое» операционное поле, что крайне ценно для оториноларинголога-хирурга.

Пациенты с хроническим полипозным риносинуситом часто страдают и легочной патологией: бронхиальной астмой, хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что определяет особенности

выполнения анестезиологического пособия таким пациентам. Основными проблемами у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой являются развитие обструкции дыхательных путей и гиперсекреция слизи, усугубляемые вторичными вирусными и бактериальными инфекциями. В сочетании с выраженным тотальным полипозом полости носа ХОБЛ в большинстве случаев приобретает тяжелое течение. У таких больных на этапе подготовки к оперативному вмешательству оценивают толерантность к физической нагрузке, особенно относительно подъемов по лестницам [8].

Проблема обеспечения проходимости верхних дыхательных путей и адекватного газообмена всегда актуальна: от правильного и своевременного предупреждения (устранения) критической гипоксии напрямую зависит качество и конечный результат оказания помощи пациентам [9]. Сочетание ряда выраженных патологических процессов у больного, связанных с поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем, всегда формирует повышенный риск периоперационных осложнений, нарушения проходимости верхних дыхательных путей еще больше усугубляют ситуацию. Для обеспечения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в интраоперационном периоде может быть применена стандартная эндотрахеальная трубка или ларингеальная маска. Выбор между эндотрахеальной трубкой и гибкой ларингеальной маской зависит от опыта анестезиолога, продолжительности оперативного вмешательства и факторов, связанных с пациентом [10]. Известно, что применение ларингеальной маски у больных с заболеваниями бронхолегочной системы предпочтительнее из-за меньшей инвазивности и малой выраженности рефлекторных ответов, однако повышается риск аспирационных осложнений. Ринобронхиальный рефлекс осуществляется через волокна сенсорной порции тройничного нерва к ядру пятой пары в стволе мозга, далее к *n. ambiguous* и в составе волокон блуждающего нерва к переднему и заднему легочному сплетению. Симпатические влияния со слизистой оболочки полости носа передаются через симпатические волокна назального ганглия в составе *n. vidianus* к *plexus caroticus*, *g. stellatum* к симпатическим волокнам легких [11]. Выраженный рефлекс, возникающий интраоперационно, может вызывать развитие бронхоспазма и повышение внутрилегочного сопротивления. Применение ларингеальной маски в таком случае может быть затруднительно и вызовет интраоперационную гипоксию.

Клиническое наблюдение

Пациент И., 55 лет, обратился в клинику оториноларингологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России в феврале 2019 г. с жалобами на полное



Рис. 1. Внешний вид пациента с тотальным деструктивным полипозным полисинуситом: деформация наружного носа, полипозные массы, пролабирующие из преддверия носа

отсутствие носового дыхания, слабость, головную боль, слизисто-гнойные выделения из носа, деформацию наружного носа (рис. 1).

Из анамнеза известно, что носовое дыхание отсутствует полностью в течение 10 лет. Курит более 20 лет по 1–2 пачки сигарет в день. Страдает гипертонической болезнью, ожирением 2-й степени, хроническим бронхитом, ХОБЛ. У профильных специалистов не наблюдается. В 2009 г. пациент обращался к оториноларингологу, ему было рекомендовано оперативное лечение наружным доступом с предварительной энуклеацией глазного яблока. От предложенного хирургического лечения больной отказался. Последние 3 мес. стал отмечать нарастание интенсивности головной боли, слабости, появление слизисто-гнойных выделений из носа. При визуальном осмотре определялся двусторонний экзофтальм, деформация наружного носа, полипозные массы, пролабирующие наружу из преддверия полости носа. На КТ околоносовых пазух с внутривенным контрастированием выявлено: тотальное затенение всех околоносовых пазух и полости носа мягкотканым однородным содержимым, множественные дефекты стенок всех околоносовых пазух, основания черепа, гиперостоз структур лицевого скелета черепа, разрушение стенок клиновидных пазух с дистопией стволов сонных артерий в полость основных синусов, «готическое небо» (рис. 2).

Было принято решение о выполнении эндоскопической эндоназальной полисинусотомии, удалении полипов полости носа под контролем ригидных эндоскопов и электромагнитной навигационной системы. Навигаци-



Рис. 2. Компьютерная томография околоносовых пазух: 1 — деструкция стенок околоносовых пазух, 2 — расположение сонных артерий в проекции клиновидных пазух, 3 — «готическое небо»

онное оборудование предоставляет дополнительный контроль визуализации операционного поля, возможность хирургу более свободно манипулировать на внутриносовых структурах при отсутствии стандартных ориентиров. Такая система позволила эффективно и безопасно удалить весь патологический контент, контролировать состояние клиновидных пазух (т. е. предотвратить риск повреждения стволов сонных артерий).

При выполнении фиброоптической интубации технических трудностей, осложнений не возникло. Была установлена эндотрахеальная трубка 9 мм, выполнена санация трахеобронхиального дерева. Интраоперационно проводилась общая комбинированная анестезия с ИВЛ в режиме контроля объема и давления, нарушений газообмена не было. Непрерывно контролировалась сатурация артериальной крови, содержание углекислоты на выдохе. Под контролем ригидных эндоскопов 0°, 30° и 70° и электромагнитной навигационной системы полипозные массы, расположенные в полости носа, верхнечелюстных пазухах, решетчатом лабиринте, носолобном кармане, были удалены при помощи шейвера, щипцов Блэксли и антральных щипцов. Выполнена передняя тампонада носа гемостатическими тампонами. Операция прошла без осложнений. Кровопотеря составила 100 мл.

В послеоперационном периоде у больного в операционной восстановилось спонтанное дыхание, мышечный тонус. Самостоятельное дыхание осуществлялось через интубационную трубку, показатели газообмена — удовлетворительные. Экстубация проведена через 20 мин после восстановления самостоятельного дыхания, без осложнений. Больной переведен в палату послеоперационного пробуждения. Сатурация при дыхании атмосферным воздухом — 96%, ЧДД — 10–12/мин.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Растампониrowание полости носа выполнено в 1-е сутки послеоперационного периода. За время нахождения в стационаре пациент получил курс системной антибактериальной и гормональной терапии, проводился ежедневный туалет полости носа (орошение солевыми раство-



Рис. 3. Внешний вид пациента на 3-и сутки послеоперационного периода: уменьшение экзофтальма, деформации наружного носа

рами, удаление корочек, обработка слизистой оболочки антимикробными мазями). Восстановление носового дыхания, уменьшение экзофтальма и деформации наружного носа было отмечено сразу после удаления тампонов из носовой полости (рис. 3).

На контрольной КТ на 5-е сутки послеоперационного периода визуализируется восстановление пневматизации носовой полости, верхнечелюстных пазух, появление пневматизации лобных и клиновидных пазух (рис. 4).

Пациент выписан из стационара на 7-е сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии. В амбулаторном порядке ему рекомендован туалет носа солевыми растворами, топические назальные стероиды, наблюдение оториноларинголога, пульмонолога, терапевта по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом жалоб, анамнеза и данных объективного осмотра в ходе подготовки к оперативному лечению в усло-

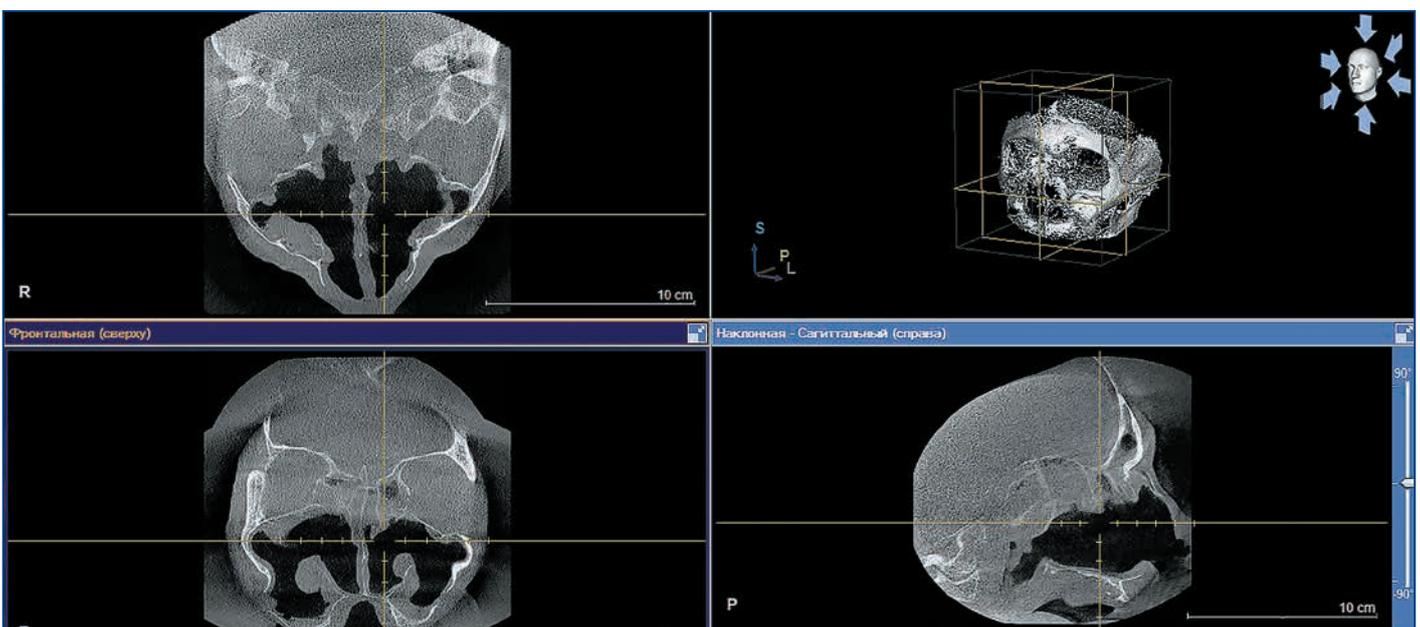


Рис. 4. Компьютерная томография околоносовых пазух через 5 дней после хирургического лечения: восстановление пневматизации полости носа и околоносовых пазух

виях общей анестезии были выполнены оценка функции внешнего дыхания (ФВД), фибробронхоскопия, проведены консультации пульмонологом, терапевтом. Заключение пульмонолога по результатам инструментального обследования: ХОБЛ II стадии по GOLD 2019 (среднетяжелая), группа риска В (низкий риск обострений, симптомы выражены), рекомендована предоперационная подготовка, абсолютных противопоказаний для планового оперативного лечения нет. По данным фибробронхоскопии выявлено образование нижней 1/3 трахеи с переходом на правый и левый главные бронхи, двусторонний диффузный катаральный эндобронхит, рубцово-пигментные изменения слизистой бронхиального дерева. Принято решение о предоперационной подготовке больного в объеме 3 санационных бронхоскопий в течение 6 дней, назначены ингаляционные глюкокортикостероиды и бронходилататоры, системная антибактериальная терапия. В ходе подготовки к оперативному вмешательству при повторном осмотре, аускультации легких и по данным ФВД наблюдалась положительная динамика. Новообразование нижней трети трахеи после биопсии *in toto* и проведенного лечения полностью регрессировало.

Данное клиническое наблюдение с позиции выполнения анестезиологического пособия квалифицировано как «осложненный пациент с трудными дыхательными путями» вследствие наличия измененной анатомии верхних дыхательных путей, деформации наружного носа, полного отсутствия носового дыхания, выраженной сопутствующей сочетанной соматической патологии, включая ожирение 2-й степени. Для обеспечения проходимости дыхательных путей запланирована фиброоптическая интубация трахеи в сознании.

С учетом хронической патологии бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем были оценены риски развития послеоперационной дыхательной недостаточности и нарушения работы сердечно-сосудистой системы. При наличии ХОБЛ чаще возникает необходимость в незапланированной послеоперационной интубации, развиваются эпизоды умеренной или тяжелой гипоксемии, острого повреждения легких. Ожирение является независимым фактором риска периоперационных осложнений: повышено потребление кислорода, продукция углекислого газа, в 2–4 раза увеличена работа дыхания, на фоне ИВЛ происходит раннее закрытие дыхательных путей на выдохе. Повышение внутрибрюшного давления при ожирении приводит к повышенному давлению на нижнюю полую вену и снижению венозного возврата, к механической компрессии сердца и магистральных сосудов и, как следствие, к повышению давления в системе малого круга кровообращения. Высокий уровень внутрибрюшного давления является неблагоприятным фактором и сочетается с риском развития в ближайший послеоперационный период острого респираторного дистресс-синдрома.

У курильщиков возникает гиперреактивность дыхательных путей и увеличивается риск бронхоконстрикции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КТ околоносовых пазух с контрастированием и применение навигационного оборудования способствовали адекватному и безопасному пошаговому планированию этапов операции. Адекватная подготовка дыхательных путей позволила провести общую анестезию с минимальными рисками развития возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Уход за полостью носа в послеоперационном периоде максимально увеличил сроки ремиссии полипозного процесса. В целом слаженная работа оториноларинголога и анестезиолога с соблюдением всех этапов алгоритма лечения (предоперационной подготовки, планирования этапов хирургического вмешательства и анестезиологического пособия, лечение в послеоперационном периоде) привела к успешному результату оперативного вмешательства и значительному повышению качества жизни пациента.

Литература

1. Карпищенко С.А., Зубарева А.А., Шавгулидзе М.А. Клинико-лучевая характеристика разных клинических форм хронического полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2013;5(66):43–52. [Karpishchenko S.A., Zubareva A.A., Shavgulidze M.A. Clinical-ray characterization of different clinical forms of chronic polypoid rhinosinusitis. 2013;5(66):43–52 (in Russ.).]
2. Оториноларингология. Учебник. Под ред. Карпищенко С.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Otorhinolaryngology. Textbook. Ed. Karpishchenko S.A. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).]
3. Vickery T.W., Ramakrishnan V.R., Suh J.D. The role of *Staphylococcus aureus* in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(4):21.
4. Kucuksezzer U.C., Ozdemir C., Akdis M., Akdis C.A. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, therapy options, and more. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(16):1805–1815.
5. Jankowski R., Rumeau C., Gallet P., Nguyen D.T. Nasal polyposis (or chronic olfactory rhinitis). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018;135(3):191–196.
6. Каляпин Д.Д. Разнообразие подходов при лечении хронического полипозного риносинусита. *PMJ*. 2018;26(3–2):67–70. [Kalyapin D.D. Diversity of approaches in treatment of chronic polyposis rhinosinusitis. *RMJ*. 2018;26(3–2):67–70 (in Russ.).]
7. 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. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(3):253–258.
8. Олман К., Уилсон А. Оксфордский справочник по анестезии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2009. [Olman K., Wilson A. Oxford handbook of anesthesia. M.: BINOM. Laboratory of knowleges; 2009 (in Russ.).]
9. Клинические рекомендации. Анестезиология-реаниматология. Под ред. Заболотских И.Б., Шифмана Е.М. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Clinical recommendations. Anesthesiology-resuscitation. Ed. Zabolotskih I.B., Shifman E.M. M.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russ.).]
10. Местная и общая анестезия в оториноларингологии. Под ред. Колотилова Л.В., Филимонова С.В., Павлова В.Е. и др. СПб.: Диалог; 2017. [Local and general anesthesia in otorhinolaryngology. Ed. Kolotilov L.V., Filimonov S.V., Pavlov V.E. et al. SPb.: Dialog; 2017 (in Russ.).]
11. Рябова М.А. Комбинированное лечение гнойно-полипозных риносинуситов у больных аспиринотриадой. *Folia Otorhinolaryngologica*. 2009;15(1):18–22. [Ryabova M.A. Combined treatment of purulent rhinosinusitis with polyps in patients with an aspirin triad. 2009;15(1):18–22 (in Russ.).]



XIII ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ



МЕДИЦИНСКАЯ
ДИАГНОСТИКА

2021

25-27 МАЯ

МЕСТО
ПРОВЕДЕНИЯ

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»,
3 ПАВИЛЬОН, 4 ЭТАЖ, 20 ЗАЛ,
МЕТРО МЯКИНИНО

КОНТАКТЫ

Регистрация участников
и загрузка тезисов
Николай Скибин
reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (111)
+7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,
заказ авиа и ж/д билетов,
экскурсии
Елена Лазарева
hotel@medievent.ru
+7 (495) 721-88-66 (119)
+7 (926) 095-29-02

Участие компаний в выставке
«МедФармДиагностика – 2021»
Менеджер проекта
Светлана Ранская
svetlana@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (108)
+7 (926) 610-23-74

Аккредитация СМИ
Менеджер по рекламе и PR
Ольга Еремеева
pr@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (125)
+7 (926) 611-23-59

Конгресс-оператор
ООО «МЕДИ Экспо»
expo@mediexpo.ru
mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66



В РАМКАХ ФОРУМА

XV ЮБИЛЕЙНЫЙ
ВСЕРОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
ЛУЧЕВЫХ ДИАГНОСТОВ И ТЕРАПЕВТОВ
«РАДИОЛОГИЯ - 2021»



ОЧНО

10-й МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КУРС
ПОД ЭГИДОЙ ISUOG И РАСУДМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
ДИАГНОСТИКИ В МЕДИЦИНЕ МАТЕРИ И ПЛОДА»



ОНЛАЙН

XIV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ОНКОРАДИОЛОГОВ



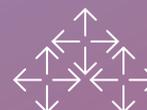
ОЧНО

XIII ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА - 2021»



ОЧНО

XIII МЕЖДУНАРОДНАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
«МЕДФАРМДИАГНОСТИКА - 2021»



ОЧНО

Организационный комитет национального конгресса
лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2021»
(по вопросам участия в научной программе)
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Кафедра лучевой диагностики и терапии
119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 6/1
+7 (499) 248-77-91,
+7 (499) 248-75-07
radiolog@inbox.ru

По вопросам научной программы, тезисов и докладов
конференции «Функциональная диагностика – 2021»
Зав. отделом кардиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
проф. Геннадий Георгиевич Иванов
lvgen2004@mail.ru

Секретарь конференции
«Функциональная диагностика – 2021»
Фоменко Евгения Васильевна
+7 (925) 357-94-43

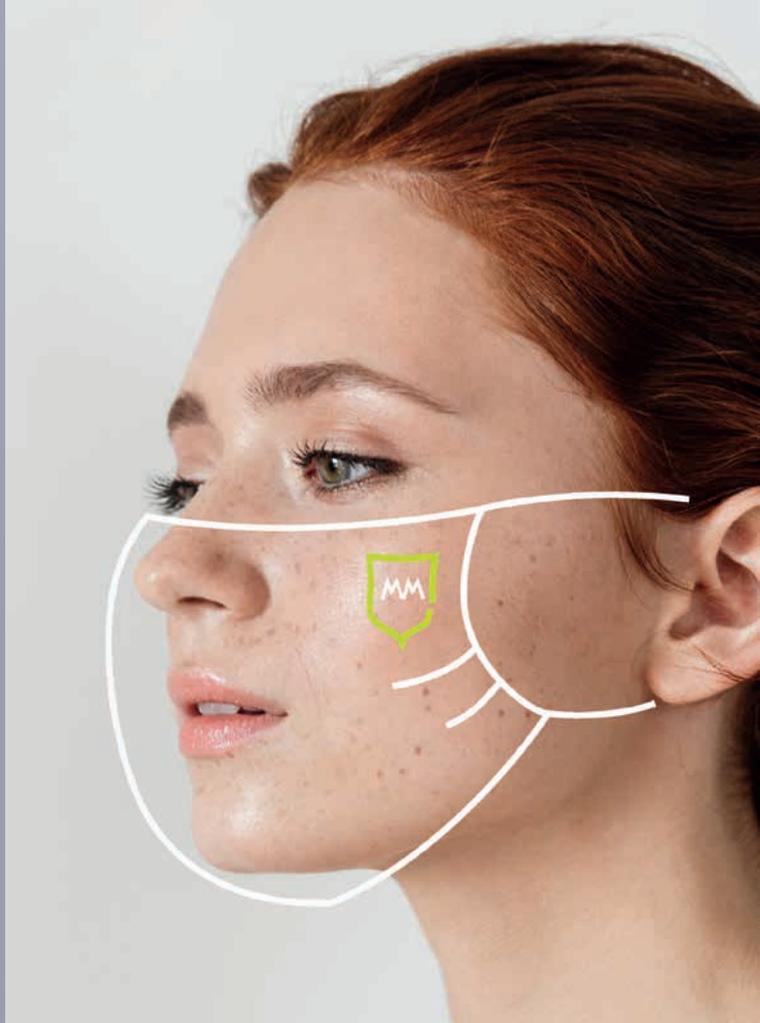
- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России
- Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена
- ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России
- ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- Общество интервенционных онкорadiологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики

МестаМидин® - НОС

[Октенидина дигидрохлорид +
Декспантенол]

**ДЛЯ ЗАЩИТЫ ОТ ВИРУСНЫХ
ИНФЕКЦИЙ В ПЕРИОД ВЫСОКОЙ
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ**

1+



Создает защитный антисептический барьер

на слизистой оболочке
полости носа, подавляя
жизнедеятельность
микробов



Усиливает устойчивость слизистой оболочки носа

к вирусам и болезнетворным
микробам за счет
восстановления ее функций

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Свидетельство о гос.регистрации
№РЗН-2020/12010

SOLOPHARM

Реклама



-  **100% активность против основных возбудителей респираторных инфекций в условиях роста резистентности^{1-9*}**
-  **Широкий выбор форм для удобства каждого пациента⁹**
-  **Амоксициллин® доступен для пациентов¹⁰**

Литература:

1. Koslov P.S. и др. Клин. микробиол. антимикробиол. химиотер. 2010. Т. 12. № 4. С. 329-341. По результатам исследования штаммов *S. pneumoniae*: резистентных штаммов 0%, условно-резистентных 0,4%. 2. Согласно данным проспективного многоцентрового микробиологического исследования ПеГАС-III (2006-2009 гг. 9 медицинских центров в 8 городах), включавшего 691 штамм *H. influenzae*, была показана активность амоксициллина/клавуланата в отношении 100% штаммов *H. influenzae*. Сивая О.В. и др. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС // Клин. микробиол. антимикробиол. химиотер. 2014. Т. 16. № 1. С. 57-69. 3. M. salarthalis — активность не менее 99%. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents // J Antimicrob Chemother. 2003; 52(2):229-46. 4. *S. pneumoniae* (в 30-50% случаев причина инфекционных респираторных заболеваний), *H. influenzae* (в 10-20% случаев причина инфекционных респираторных заболеваний), *Legionella* С.В. Выбывающие инфекции нижних дыхательных путей: выбор оптимального антибактериального препарата // С.В. Яковлев // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11. № 18. С. 12-14. 5. *M. salarthalis* (в 10% случаев причина инфекционных респираторных заболеваний), Мурты Т.Т., Вайнер А.Л., Грант Б.И., Сейтс С. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response // Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172(2):195-9. 6. Сочетание *S. pneumoniae* и *H. influenzae* (в 50-80% случаев, причина инфекционных респираторных заболеваний) — Заплатников А.П., Коржик Н.В., Гириня А.А., Нейма И.В. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного тракта у детей // Вопросы современной педиатрии. Выпуск № 2. Т. 11. 2012. 7. Зайцев А.А., Синюкович А.И. Защищенные ампициллины: эпоха ренессанса β -лактамов // РМЖ (Болезни дыхательных путей. Антибиотики). 2007. Т. 15. № 7. С. 572. 8. Biedenbach DJ, Badal RE, Huang M-Y, et al. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study // Infect Dis Ther. 2016. 5:139-53. 9. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. December 2014. Available from: <http://amr-review.org/>. Пер. номера П N012124/03, П N012124/01, ЛСР-005243/08. 10. Источник: данные ООО «АЙКБЮВИА Солюшнс», полученные из базы данных: «Розничная аудит ГПС и БАД в РФ», январь 2019 года. Средняя розничная цена лекарственного препарата Амоксициллин® составила 352 руб/пробирку 35 колец, лекарственного препарата Амоксициллин® Квиктаб® составила 407 руб/пробирку 78 колец.

* *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Амоксициллин®. Амоксициллин® Квиктаб. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** П N012124/03; ЛП-004109. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** амоксициллин + клавулановая кислота. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** порошок для приготовления суспензии для приема внутрь — 125 мг + 31,25 мг/5 мл; 250 мг + 62,5 мг/5 мл; 400 мг + 57 мг/5 мл; таблетки диспергируемые 125 мг + 31,25 мг; 250 мг + 62,5 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к амоксициллину/клавулановой кислоте микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей и лор-органов (в том числе острый и хронический синусит, острый и хронический средний отит, заглоточный абсцесс, тонзиллит, фарингит); инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит с бактериальной суперинфекцией, обострение хронического бронхита, пневмония); инфекции мочевыводящих путей (например, цистит, уретрит, пиелонефрит); инфекции в гинекологии и акушерстве; инфекции кожи и мягких тканей, включая укусы человека и животных; инфекции костной и соединительной тканей (например, остеомиелит); инфекции желчных путей (холецистит, холангит); одонтогенные инфекции. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим компонентам препарата; тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) в анамнезе к другим β -лактамам антибиотикам (цефалоспорины, карбапенемы или монобактамы); холестатическая желтуха и/или другие нарушения функции печени, вызванные приемом амоксициллина/клавулановой кислоты, в анамнезе; детский возраст до 2 лет (для Амоксициллин® Квиктаб); инфекционный мононуклеоз; лимфолейкоз. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** при псевдомембранозном колите в анамнезе, заболеваниях ЖКТ, печеночной недостаточности, тяжелых нарушениях функции почек, беременности, в период лактации, при одновременном применении с антикоагулянтами. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Амоксициллин® — внутрь. Суточная доза суспензий 125 мг + 31,25 мг/5 мл и 250 мг + 62,5 мг/5 мл. Новорожденные и дети до 3 месяцев: 30 мг/кг (по амоксициллину) в сутки, разделенные на 2 приема (каждые 12 ч). Дети старше 3 месяцев: от 20 мг/кг при инфекциях легкой и средней тяжести течения до 40 мг/кг при тяжелом течении инфекции и инфекции нижних дыхательных путей, среднем отите, синусите (в пересчете на амоксициллин) в сутки, разделенные на 2 приема. Амоксициллин® Квиктаб® — внутрь, в начале еды. Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек пациента и степени тяжести инфекции. Таблетки необходимо растворить в половине стакана воды (минимум 30 мл) и тщательно перемешать, затем выпить, или подержать таблетки во рту до полного растворения, после чего проглотить. У детей в возрасте до 3 лет таблетки обязательно растворять в воде. Продолжительность лечения зависит от тяжести инфекции и не должна без особой необходимости превышать 14 дней. Для детей в возрасте от 2 до 12 лет суточная доза обычно составляет 125 мг/31,25 мг или 250 мг/62,5 мг 3 раза в сутки (из расчета 20-40 мг амоксициллина и 5-10 мг клавулановой кислоты на кг массы тела). Взрослым и детям 12 лет и старше или с массой тела 40 кг и более препарат назначают по 500 мг/125 мг 3 раза в сутки. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** часто (1/100, < 1/10) — потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, кандидоз кожи и слизистых оболочек. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** перед началом лечения необходимо опросить пациента для выявления в анамнезе реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие β -лактамы антибиотиков. У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками. При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кроветворения, печени, почек. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек требуется адекватная коррекция дозы или увеличение интервалов между приемом дозы. **ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Амоксициллин®. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** П N012124/01. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** амоксициллин + клавулановая кислота. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг + 125 мг; 875 мг + 125 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** инфекции, вызванные чувствительными штаммами микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей и лор-органов (в т.ч. острый и хронический синусит, острый и хронический средний отит, заглоточный абсцесс, тонзиллит, фарингит); инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. острый бронхит с бактериальной суперинфекцией, хронический бронхит, пневмония); инфекции мочевыводящих путей; инфекции в гинекологии; инфекции кожи и мягких тканей, а также раны от укусов человека и животных; инфекции костной и соединительной тканей; инфекции желчных путей (холецистит, холангит); одонтогенные инфекции. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; повышенная чувствительность в анамнезе к пенициллинам, цефалоспорином и другим β -лактамам антибиотикам; холестатическая желтуха и/или другие нарушения функции печени, вызванные приемом амоксициллина/клавулановой кислоты в анамнезе; инфекционный мононуклеоз и лимфолейкоз; детский возраст до 12 лет или с массой тела менее 40 кг. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** псевдомембранозный колит в анамнезе, заболевания желудочно-кишечного тракта, печеночная недостаточность, тяжелые нарушения функции почек, беременность, период лактации, при одновременном применении с антикоагулянтами. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь. Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек пациента, а также от степени тяжести инфекции. Препарат Амоксициллин® рекомендуется принимать в начале еды для оптимальной абсорбции и уменьшения возможных побочных эффектов со стороны пищеварительной системы. Курс лечения составляет 5-14 дней. Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. Лечение не должно продолжаться более 14 дней без повторного медицинского осмотра. Взрослые и дети 12 лет и старше или с массой тела 40 кг и более: для лечения тяжелых инфекций и инфекций органов дыхания — 1 таблетка 500 мг + 125 мг каждые 8 ч (3 раза в день) или 1 таблетка 875 мг + 125 мг каждые 12 часов (2 раза в день). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** часто (1/100, < 1/10) — тошнота, рвота, диарея, кандидоз кожи и слизистых оболочек. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** перед началом лечения необходимо опросить пациента для выявления в анамнезе реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие β -лактамы антибиотиков. У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками. При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кроветворения, печени, почек. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек требуется адекватная коррекция дозы или увеличение интервалов между приемом дозы.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ

RU1905687045

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3.
Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

SANDOZ A Novartis Division