



Российская оториноларингология

Медицинский научно-практический журнал

Том 23, № 6, 2024

Russian Otorhinolaryngology

Medical scientific and practical journal

Vol. 23, No. 6, 2024



Российская оториноларингология

Медицинский научно-практический журнал

ISSN 1810-4800 (print)

ISSN 2413-4309 (online)

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
оториноларингологии ФМБА России»
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Издатель:

ООО «Полифорум Групп», Санкт-Петербург, Шпалерная ул.,
д. 22/24.

Главный редактор

Юрий Константинович Янов — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Заместитель главного редактора

Николай Аркадьевич Дайхес — доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, директор, Федеральный научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Владимир Владимирович Дворянчиков — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заместитель главного редактора

Сергей Валентинович Рязанцев — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь

Игорь Иванович Чернушевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии наружного, среднего и внутреннего уха, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ответственные за выпуск: С. В. Рязанцев,
С. М. Ермольчев

Выпускающий редактор: С. С. Высоцкая
Компьютерная верстка: Т. М. Каргапольцева

Адрес редакции:

Россия, 190013, Санкт-Петербург,
ул. Бронницкая, д. 9.
Тел./факс: (812) 316-29-32,
e-mail: text@pfco.ru
сайт: <http://entru.org>

Журнал зарегистрирован Государственным комитетом РФ по печати.

Регистрационное свидетельство ПИ № 77-13147 от 15 июля 2002 г.

Журнал издается по согласованию с Министерством здравоохранения Российской Федерации и Российской академией наук.

Все права на данное издание зарегистрированы. Перепечатка отдельных статей и журнала в целом без разрешения издателя запрещена.

Ссылка на журнал «Российская оториноларингология» обязательна.

Редакция и издатель журнала не несут ответственности за содержание и достоверность рекламной информации.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобразования РФ для публикации основных результатов докторских диссертаций

Подписка: по каталогу АО «Почта России» — № ПН196.
Журнал выходит каждые 2 месяца.

Подписано в печать 17.12.2024 г.
Формат: 60×90¹/₈. Объем: усл. печ. л. 17,0.
Тираж: 3000 экз. (1-й завод — 500 экз.)
Отпечатано с готовых диапозитивов
в типографии «ИПЦ «Измайловский».
Санкт-Петербург, Измайловский пр., 18-д.
Заказ 2358.

© СПбНИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России, учредитель, 2024

© Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России, учредитель, 2024

© ООО «Полифорум Групп», подготовка оригинал-макета, 2024

Редакционная коллегия

- Абдулкеримов Хийир Тагирович**, докт. мед. наук, проф., Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия
- Аникин Игорь Анатольевич**, докт. мед. наук, проф., Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- Арефьева Нина Алексеевна**, докт. мед. наук, проф., Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия
- Артишкин Сергей Анатольевич**, докт. мед. наук, проф., Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- Баумгартнер Вольф-Дитер**, докт. мед. наук, проф., Венский медицинский университет, Вена, Австрия
- Блоцкий Александр Антонович**, докт. мед. наук, проф., Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия
- Бобошко Мария Юрьевна**, докт. мед. наук, проф., Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- Бойко Наталья Владимировна**, докт. мед. наук, проф., Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия
- Вахрушев Сергей Геннадиевич**, докт. мед. наук, проф., Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия
- Вичева Диляна**, проф., докт. мед. наук, проф. каф. оториноларингологии, Медицинский университет, Пловдив, Болгария
- Волков Александр Григорьевич**, докт. мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
- Гарашенко Татьяна Ильинична**, докт. мед. наук, проф., Федеральный научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, Москва, Россия
- Егоров Виктор Иванович**, докт. мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия
- Камесваран Мохан**, докт. мед. наук, проф., Исследовательский фонд Мадрас ЛОР (MERF), Индия
- Карнеева Ольга Витальевна**, докт. мед. наук, проф., Федеральный научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, Москва, Россия
- Карпищенко Сергей Анатольевич**, докт. мед. наук, проф., Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- Карпова Елена Петровна**, докт. мед. наук, проф., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия
- Коркмазов Мусос Юсуфович**, докт. мед. наук, проф., Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия
- Кочеровец Владимир Иванович**, докт. мед. наук, проф. по специальности «микробиология» и старший научный сотрудник по специальности «аллергология и иммунология», профессор, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия
- Кротов Юрий Александрович**, докт. мед. наук, проф., Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия
- Крюков Андрей Иванович**, докт. мед. наук, проф., Московский научно-практический центр оториноларингологии им. Л. И. Свержевского ДЗМ, Москва, Россия
- Кузовков Владислав Евгеньевич**, докт. мед. наук, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- Кунельская Наталья Леонидовна**, докт. мед. наук, проф., Московский научно-практический центр оториноларингологии им. Л. И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия
- Лавренова Галина Владимировна**, докт. мед. наук, проф., Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- Лиленко Сергей Васильевич**, докт. мед. наук, профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- Лопатин Андрей Станиславович**, докт. мед. наук, проф., Поликлиника № 1 Управления делами Президента РФ, президент Российского общества ринологов, Москва, Россия
- Мальцева Галина Семеновна**, докт. мед. наук, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- Мюллер Йоахим**, докт. мед. наук, проф., клиника и поликлиника оториноларингологии, Университет Вюрцбурга, Вюрцбург, Германия
- Накатис Яков Александрович**, докт. мед. наук, проф., Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия
- Носуля Евгений Владимирович**, докт. мед. наук, проф., Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва, Россия
- Нуров Убайдулло Ибодуллаевич**, докт. мед. наук, проф., Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан
- Оссама Хамид**, засл. проф. каф. отоларингологии, больница Элдемердаш, Каир, Египет
- Панкова Вера Борисовна**, докт. мед. наук, проф., Всероссийский научно-исследовательский институт железнодорожной гигиены Роспотребнадзора, Москва, Россия
- Пискунов Геннадий Захарович**, докт. мед. наук, проф., член-корр. РАН, Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва, Россия
- Портенко Елена Геннадьевна**, докт. мед. наук, проф., Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Тверь, Россия
- Радциг Елена Юрьевна**, докт. мед. наук, проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия
- Рахимов Зокир Кайимович**, докт. мед. наук, проф., Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан
- Свиштушкин Валерий Михайлович**, докт. мед. наук, проф., Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия
- Семенов Федор Вячеславович**, докт. мед. наук, проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия
- Скаржиньски Хенрик**, докт. мед. наук, проф., Институт физиологии и патологии слуха, Варшава, Польша
- Степанова Юлия Евгеньевна**, докт. мед. наук, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- Таварткиладзе Георгий Абелович**, докт. мед. наук, проф., Российский научно-практический центр аудиологии и слухопротезирования ФМБА, Москва, Россия
- Шайхова Халида Эркиновна**, докт. мед. наук, проф., Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан
- Шахов Андрей Владимирович**, докт. мед. наук, Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия
- Юнусов Аднан Султанович**, докт. мед. наук, проф., заместитель директора по детству, Федеральный научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, Москва, Россия

Russian Otorhinolaryngology

Medical scientific and practical journal

ISSN 1810-4800 (print)

ISSN 2413-4309 (online)

Founders:

Federal State Institution
„National Medical Research Center Otorhinolaryngology
FMBA of Russia“
Federal State Institution „Saint Petersburg Research Institute of
Ear, Throat, Nose and Speech“ Ministry of Health of the Russian
Federation

Publisher:

Ltd. „Poliforum Group“, Saint Petersburg, Schpalernaya str.,
22-24

Chief Editor:

Yurii K. Yanov — MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, director of Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia

Deputy chief editor:

Nikolai A. Daikhes — MD, Professor, associate member of the Russian Academy of Sciences, director, Federal Scientific-Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Russian Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Deputy chief editor:

Vladimir V. Dvoryanchikov, MD, Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia

Deputy chief editor:

Sergey V. Ryazantsev — MD, Professor, deputy director for scientific and coordination work, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia

Executive Secretary:

Igor I. Chernushevich — MD, Senior Researcher, Department for the Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Responsible for the production: *S. Ryazantsev,
S. Ermolchev*

Commissioning Editor: *S. Vysotskaya*

Computer makeup: *T. Kargapoltsева*

Editorial address:

9, Bronnitskaya Str., Saint Petersburg,
190013, Russia.
Tel./Fax: (812) 316-29-32,
e-mail: text@pfco.ru
<http://entru.org>

The journal is registered by the State Press Committee of the Russian Federation.

Registration certificate N 77-13147 PI, July 15, 2002

The journal is published in coordination with the Ministry of Health of the Russian Federation and the Russian Academy of Medical Sciences.

All rights in this publication are registered. Reprinting of individual articles and journal without the permission of the publisher is prohibited.

Link to the journal «Russian otorhinolaryngology» is obligatory. The editors and publisher are not responsible for the content or accuracy of the advertisements.

The journal is included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education of the Russian Federation for the publication of the main results of doctoral dissertations

Subscription: according to the catalog of JSC Russian Post — No. PN196.

The magazine is published every 2 months.

Approved 17.12.2024.

Format: 60×90¹/₈. Conventional sheets: 17.0.

No of printed copies: 3000.

Printed in Publishing „Politechnika Servis“.

Saint Petersburg, Izmailovskii Ave., 18 d.

Заказ 2358.

© Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose and Throat and Speech, Ministry of Health of the Russian Federation, constitutor, 2024

© National Medical Research Center Otorhinolaryngology FMBA of Russia, constitutor, 2024

© Poliforum Group LLC, preparation of the original layout, 2024

Editorial board

- Khiir T. Abdulkerimov**, MD, Professor, Ural State Medical University Ministry of Healthcare of Russia, *Yekaterinburg, Russia*
- Igor' A. Anikin**, MD, Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech Ministry of Healthcare of Russia, *Saint Petersburg, Russia*
- Nina A. Aref'eva**, MD, Professor, Bashkir State Medical University, *Ufa, Russia*
- Sergei A. Artyushkin**, MD, Professor, Mechnikov North-Western State Medical University Ministry of Healthcare of Russia, *Saint Petersburg, Russia*
- Wolf-Dieter Baumgartner**, MD, professor, Medical University of Vienna, *Vienna, Austria*
- Aleksandr A. Blotskii**, MD, Professor, Amur State Medical Academy, *Blagoveshchensk, Russia*
- Mariya Yu. Boboshko**, MD, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Ministry of Healthcare of Russia, *Saint Petersburg, Russia*
- Natal'ya V. Boiko**, MD, Professor, Rostov State Medical University, *Rostov-on-Don, Russia*
- Sergei G. Vakhrushev**, MD, Professor, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University Ministry of Healthcare of Russia, *Krasnoyarsk, Russia*
- Dilyana Vicheva**, prof., MD, Prof. Department of Otorhinolaryngology, Medical University, Plovdiv, Bulgaria
- Aleksandr G. Volkov**, MD, Professor, Rostov State Medical University Ministry of Healthcare of Russia, *Rostov-on-Don, Russia*
- Tat'yana I. Garashchenko**, MD, Professor, Federal Scientific-Clinical Center of Otorhinolaryngology Russian Federal Medico-Biological Agency, *Moscow, Russia*
- Viktor I. Egorov**, MD, Professor, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, *Moscow, Russia*
- Mohan Kameswaran**, MD, professor, Madras ENT Research Foundation (MERF), *India*
- Ol'ga V. Karneeva**, MD, Professor, Federal Scientific-Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Russian Federal Medico-Biological Agency, *Moscow, Russia*
- Sergei A. Karpishchenko**, MD, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Ministry of Healthcare of Russia, *Saint Petersburg, Russia*
- Elena P. Karpova**, MD, Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, *Moscow, Russia*
- Musos Yu. Korkmazov**, MD, Professor, South Ural State Medical University, *Chelyabinsk, Russia*
- Vladimir I. Kocherovets**, MD, Professor of Microbiology and senior research associate of allergology and immunology, Professor, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Chair of Pharmaceutical Technology and Pharmacology, *Moscow, Russia*
- Yurii A. Krotov**, MD, Professor, Omsk State Medical University, *Omsk, Russia*
- Andrei I. Kryukov**, MD, Professor, Sverzhhevskii Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute of the Department of Healthcare of Moscow, *Moscow, Russia*
- Vladislav E. Kuzovkov**, MD, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia, *Saint Petersburg, Russia*
- Natal'ya L. Kunel'skaya**, MD, Professor, Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute of the Department of Healthcare of Moscow, *Moscow, Russia*
- Galina V. Lavrenova**, MD, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, *Saint Petersburg, Russia*
- Sergei V. Lilenko**, MD, Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia, *Saint Petersburg, Russia*
- Andrei S. Lopatin**, MD, Professor, Polyclinic No 1 of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, President of the Russian Society of Rhinologists, *Moscow, Russia*
- Galina S. Mal'tseva**, MD, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia, *Saint Petersburg, Russia*
- Joachim Müller**, MD, professor, Clinic and Polyclinic of Otorhinolaryngology, University of Würzburg, *Germany*
- Yakov A. Nakatis**, MD, Professor, L. G. Sokolov Clinical Hospital No 122 of the Russian Federal Medico-Biological Agency, *Saint Petersburg, Russia*
- Evgenii V. Nosulya**, MD, Professor, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Healthcare of Russia, *Moscow, Russia*
- Nurov Ubaidullo I.**, MD, Professor, Bukhara State Medical Institute, *Bukhara, Uzbekistan*
- Hamid Ossama**, Professor Emeritus, Department of Otorhinolaryngology, eldemerdash hospital, *Cairo, Egypt*
- Vera B. Pankova**, MD, Professor, All-Russian Scientific Research Institute of Railway Hygiene of Rospotrebnadzor, *Moscow, Russia*
- Gennadii Z. Piskunov**, MD, Professor, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Healthcare of Russia, *Moscow, Russia*
- Elena G. Portenko**, MD, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, *Tver, Russia*
- Elena Yu. Radtsig**, MD, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, *Moscow, Russia*
- Rakhimov Zokir K.**, MD, Professor, Bukhara State Medical Institute, *Bukhara, Uzbekistan*
- Valerii M. Svistushkin**, MD, Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, *Moscow, Russia*
- Fedor V. Semenov**, MD, Professor, Kuban State Medical University, *Krasnodar, Russia*
- Henryk Skarzynski**, MD, Professor, Institute of Physiology and Pathology of Hearing, *Warsaw, Poland*
- Yuliya E. Stepanova**, MD, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia, *Saint Petersburg, Russia*
- Georgii A. Tavartkiladze**, MD, Professor, Russian Scientific Practical Center of Audiology and Hearing Prosthetics of the Russian Federal Medico-Biological Agency, *Moscow, Russia*
- Shaikhova Khalida E.**, MD, Professor, Tashkent Medical Academy, *Tashkent, Uzbekistan*
- Andrei V. Shakhov**, MD, Nizhnii Novgorod State Medical Academy, *Nizhnii Novgorod, Russia*
- Adnan S. Yunusov**, MD, Professor, Federal Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Russian Federal Medico-Biological Agency, *Moscow, Russia*

Содержание

Общие вопросы оториноларингологии

А. А. Корнеев, Ю. К. Янов, Е. Э. Вяземская, А. Ю. Медведева

Вопросы интеграции медицинских биоинформатических технологий в оториноларингологию: проблемы и программные решения 8

Вопросы ринологии

Е. Г. Портенко, Р. А. Тригубенко, К. Б. Добрынин

Иммунные механизмы в инфекционно-зависимом аллергическом рините: роль цитокинов и хемокинов. . . 20

В. И. Егоров, О. М. Курбачева, Е. Ю. Савушкина, Г. Р. Сетдикова, М. Е. Дынева, И. П. Шиловский, Е. Д. Тимофеевич, В. И. Ковчина, А. А. Никольский, М. У. Магомедов, М. Р. Хаитов

Роль эпителиальных аларминов в ремоделировании слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при разных фенотипах полипозного риносинусита 24

В. В. Педдер, В. М. Свистушкин, Е. В. Хрусталева, С. И. Щукин, С. В. Морозова, Т. В. Соломатина, В. К. Косенок, Ж. Массард, М. В. Свистушкин, А. В. Педдер, С. П. Попов

Профилактика и лечение Covid-19 и подобных ей инфекций отечественными методами биологической и медицинской инженерии. 33

С. Г. Вахрушев, Е. А. Ермайкина, А. С. Смбалян

Современный взгляд на анатомию и физиологию обонятельного анализатора 45

Заболевания лимфоэпителиального глоточного кольца и шеи

Я. А. Накатис, М. А. Рымша, В. С. Исаченко, Т. М. Шишкунова

Современные подходы к амбулаторному лечению больных с хроническим тонзиллитом. 54

Е. Е. Корень, Ю. Е. Степанова

Коморбидная патология в клинической практике врача-фониатра 60

И. А. Осипова, В. В. Вавин, П. И. Новиков

Клинические варианты поражения гортани и трахеи при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера). Оригинальные исследования 68

Отиатрия

Н. Е. Кузнецова, А. П. Ястремский, А. И. Извин, М. Н. Пономарева, И. М. Вешкурцева, Е. А. Сухова, К. А. Кукин, О. Ю. Вакух

Отогенные внутричерепные осложнения: Методы прогнозирования у детей 90

В. Е. Кузовков, А. С. Лиленко, С. Б. Сугарова, П. А. Лунтовская, П. Р. Харитонов, Ю. С. Корнева

Опыт проведения кохlearной имплантации у пациентов с хроническим гнойным средним отитом 98

Обзоры

Х. М. Диаб, О. А. Пашинина, П. А. Лагиева, О. С. Панина, А. Е. Михалевич

Возможности эндоскопической ассистенции в хирургии холестеатомы пирамиды височной кости. 106

О. М. Игнатова, О. В. Карнеева, А. С. Юнусов, Д. П. Поляков, П. И. Белавина

Современный обзор предикторов развития и тяжести течения ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза 116

В. Г. Миронов, Р. Г. Макиев, И. В. Миронов, П. М. Шешегов, Л. П. Сливина, В. Н. Зинкин

Особенности контузионной взрывной травмы в современных боевых условиях: этиопатогенез, клиника, военно-врачебная экспертиза 125

Contents

General questions of otolaryngology

- A. A. Korneenkov, Yu. K. Yanov, E. E. Vyazemskaya, A. Yu. Medvedeva**
Issues of integrating medical bioinformatics technologies into otorhinolaryngology: challenges and software solutions 8

Rhinology issues

- E. G. Portenko, R. A. Trigubenko, K. B. Dobrynin**
Immune mechanisms in infection-dependent allergic rhinitis: role of cytokines and chemokines 20
- V. I. Egorov, O. M. Kurbacheva, E. Yu. Savushkina, G. R. Setdikova, M. E. Dyneva, I. P. Shilovskii, E. D. Timotievich, V. I. Kovchina, A. A. Nikol'skii, M. U. Magomedov, M. R. Khaitov**
Role of epithelial alarmins in remodeling of mucous membrane of nasal cavity and paranasal sinuses in different phenotypes of polypous rhinosinusitis 24
- V. V. Pedder, V. M. Svistushkin, E. V. Khrustaleva, S. I. Shchukin, S. V. Morozova, T. V. Solomatina, V. K. Kosenok, Zh. Massard, M. V. Svistushkin, A. V. Pedder, S. P. Popov**
Prevention and treatment of covid-19 and similar infections by domestic methods of biological and medical engineering 33
- S. G. Vakhrushev, E. A. Ermaikina, A. S. Smbatyan**
Modern view on anatomy and physiology of olfactory analyzer 45

Diseases of the lymphoepithelial pharyngeal ring and neck

- Ya. A. Nakatis, M. A. Rymsha, V. S. Isachenko, T. M. Shishkunova**
Modern approaches to outpatient treatment of patients with chronic tonsillitis 54
- E. E. Koren', Yu. E. Stepanova**
Comorbid pathology in clinical practice of phoniatriest 60
- I. A. Osipova, V. V. Vavin, P. I. Novikov**
Clinical variants of laryngeal and tracheal lesions in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Original research 68

Otiology

- N. E. Kuznetsova, A. P. Yastremskii, A. I. Izvin, M. N. Ponomareva, I. M. Veshkurtseva, E. A. Sukhova, K. A. Kukin, O. Yu. Vakukh**
Otogenic intracranial complications: prediction methods in children 90
- V. E. Kuzovkov, A. S. Lilenko, S. B. Sugarova, P. A. Luntovskaya, P. R. Kharitonova, Yu. S. Korneva**
Experience of cochlear implantation in patients with chronic suppurative otitis media 98

Reviews

- Kh. M. Diab, O. A. Pashchinina, P. A. Lagieva, O. S. Panina, A. E. Mikhalevich**
Advantages of endoscopic assistance surgery of petrous bone cholesteatoma 106
- O. M. Ignatova, O. V. Karneeva, A. S. Yunusov, D. P. Polyakov, P. I. Belavina**
Modern review of predictors of development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. 116
- V. G. Mironov, R. G. Makiev, I. V. Mironov, P. M. Sheshegov, L. P. Slivina, V. N. Zinkin**
Features of contusion blast injury in modern combat conditions: etiopathogenesis, clinical picture, military medical examination 125

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

Научная статья

УДК 575.112:004.43:616.21

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-8-19>

Вопросы интеграции медицинских биоинформатических технологий в оториноларингологию: проблемы и программные решения

А. А. Корнеенков¹, Ю. К. Янов², Е. Э. Вяземская³, А. Ю. Медведева⁴

^{1,3,4} Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

¹ korneyenkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5870-8042>

² 9153864@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9195-128X>

³ vyazemskaya.elena@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4141-2226>

⁴ smandtafo@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6921-5299>

Реферат. Цель исследования состоит в том, чтобы на основе анализа перспектив развития биоинформатики и омиксных технологий обосновать и предложить воспроизводимую вычислительную среду для реализации типовых задач работы с генетическими последовательностями и результатами их анализа в научных исследованиях и клинической практике. **Материалами и методами исследования** послужили данные литературных источников, описания известных технологий работы с генетическими последовательностями, учебные материалы мировых авторитетных образовательных организаций, а также собственный опыт внедрения воспроизводимых исследований в научную деятельность и медицинское образование. Анализ литературных источников указывает, что оториноларингология хотя и не находится в основном фокусе исследований генофенотипических ассоциаций и внедрения технологий персонализированной (прецизионной) медицины, однако в этих исследованиях и технологиях есть объективная потребность. Реализация этих потребностей ограничена объективным недостатком актуальных компетенций медицинских специалистов в области информатики и биомедицинской статистики, невозможностью освоить новые, постоянно развивающиеся омиксные технологии в условиях ограниченности временных ресурсов, а также высокими требованиями к вычислительным мощностям. Кроме этого, в некоторых случаях, существенное значение для распространенности этих технологий в клинической практике имеет низкая статистическая достоверность генофенотипических ассоциаций, которая ожидаемо станет приемлемой по мере увеличения объемов и масштабов исследований. **Результаты.** В исследовании предложена модель, воспроизводящая основные элементы и функции работы с генетической информацией, предложены интегрированная программная среда и содержание типовых вычислительных задач: от простых операций с генетическими последовательностями ДНК, РНК и аминокислот до клинической интерпретации вариантов генетических последовательностей индивидуума. Предложена образовательная модель процесса, по которой последовательно изучаются решения типовых задач или «рецепты» обработки генетических данных. В ней используются единая терминология и данные. Для реализации этой модели в оториноларингологии предложены программная среда R и проект Bioconductor, предоставляющий множество отдельных пакетов для исследований в области биоинформатики. Он включает набор инструментов для анализа и понимания геномных данных, аннотации биологических последовательностей, а также сами экспериментальные данные. В ходе исследования разработан обучающий пакет `mbioinf`, содержащий материалы и типовые решения по операциям с генетическими последовательностями в среде R: создание R-объектов генетических последовательностей; статистический анализ; парное и множественное выравнивание; поиск мотивов и закономерностей; работа с ресурсами генетических аннотаций; обнаружение вариантов генетических последовательностей; прогноз влияния вариантов на аминокислотные последовательности и их клиническая интерпретация. Полученные с помощью этих рецептов знания и навыки обеспечивают понимание причин и следствий вариации генетических последовательностей, выявление генофенотипических ассоциаций при ЛОР-заболеваниях и их практическое применение в создании биоинформатических диагностических технологий.

Ключевые слова: генофенотипические ассоциации, биоинформатика, программа R, Bioconductor, биоинформатический конвейер

Для цитирования: Корнеенков А. А., Янов Ю. К., Вяземская Е. Э., Медведева А. Ю. Вопросы интеграции медицинских биоинформатических технологий в оториноларингологию: проблемы и программные решения. *Российская оториноларингология*. 2024;23(6):8–19. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-8-19>

GENERAL QUESTIONS OF OTOLARYNGOLOGY

Science article

Issues of integrating medical bioinformatics technologies into otorhinolaryngology: challenges and software solutions**A. A. Korneenkov¹, Yu. K. Yanov², E. E. Vyazemskaya³, A. Yu. Medvedeva⁴**

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

¹ korneenkov@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0001-5870-8042>

² 9153864@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9195-128X>

³ vyazemskaya.elena@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4141-2226>

⁴ smandtafo@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6921-5299>

Abstract. Objective. To justify and propose a reproducible computing environment for implementing typical tasks of working with genetic sequences and the results of their analysis in scientific research and clinical practice based on the analysis of the prospects for the development of bioinformatics and omics technologies. **Materials and methods.** The study used data from literary sources, descriptions of known technologies for working with genetic sequences, educational materials from authoritative global educational organizations as well as our own experience in implementing reproducible research in scientific activities and medical education. The analysis of literary sources indicates that although otolaryngology is not the main focus of research on genotypic associations and the implementation of personalized (precision) medicine technologies, there is an objective need for these studies and technologies. The implementation of these needs is limited by an objective lack of relevant competencies of medical specialists in the field of informatics and biomedical statistics, the inability to master new, constantly developing omics technologies in the context of limited time resources as well as high requirements for computing power. In addition, in some cases, the low statistical reliability of genotypic associations is of significant importance for the prevalence of these technologies in clinical practice, which is expected to become acceptable as the volume and scale of studies increase. **Results.** The study proposes a model that reproduces the main elements and functions of working with genetic information, an integrated software environment and the content of typical computational tasks are proposed: from simple operations with genetic sequences of DNA, RNA, and amino acids to clinical interpretation of variants of an individual's genetic sequences. An educational model of the process by which solutions to typical problems or «recipes» for processing genetic data are consistently studied is proposed. It uses a single terminology and data. To implement this model in otolaryngology, the R software environment and the Bioconductor project, which provides many separate packages for research in the field of bioinformatics, are proposed. It includes a set of tools for analyzing and understanding genomic data, annotations of biological sequences as well as the experimental data itself. During the study, a training package «mbioinf» was developed, containing materials and typical solutions for operations with genetic sequences in the R environment: creation of R-objects of genetic sequences, statistical analysis; paired and multiple alignment; search for motifs and patterns; working with resources of genetic annotations; detection of variants of genetic sequences, forecast of the influence of variants on amino acid sequences, and their clinical interpretation. The knowledge and skills obtained with the help of these recipes provide an understanding of the causes and consequences of variation in genetic sequences, identification of genotypic associations in ENT diseases and their practical application in the creation of informative diagnostic technologies.

Keywords: genotypic associations, bioinformatics, R program, Bioconductor, bioinformatics pipeline

For citation: Korneenkov A. A., Yanov Yu. K., Vyazemskaya E. E., Medvedeva A. Yu. Issues of integrating medical bioinformatics technologies into otorhinolaryngology: challenges and software solutions. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(6):8-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-8-19>

Введение

Взрывной рост объемов, разнообразия данных о человеке и его здоровье, которые стали доступны для обработки и всестороннего анализа, открывает широкие перспективы для соз-

дания новых методов диагностики и лечения. Генетическая информация о человеке становится все более доступной для изучения, анализа и практического использования. Хотя становится все больше клинических исследований, в ко-

торых используется генетическая информация о человеке и ее детали для врача-клинициста представляют интерес, серьезно ограниченный его знаниями. Как правило, существует некий определенный порог детализации генетической информации, ниже которого врач обычно не опускается, — слишком много чужих (как может показаться) терминов, технологий, чтобы понять которые необходимо потратить драгоценное время. В силу скорости, с которой развиваются современные вычислительные технологии, современный врач все время находится в роли догоняющего: ежедневно публикуются результаты исследований, которые могут улучшить качество медицинской помощи, помочь использовать более информативные диагностические методы и эффективные средства лечения и профилактики. Из-за ограниченности времени эти публикации могут быть не прочитаны, а из-за отсутствия специфических знаний — не поняты.

Вышеуказанные достижения уже оказали большое влияние на медицинскую практику и область отоларингологии. Отоларингология — это узкая специальность, которая фокусируется на нескольких врожденных, воспалительных, иммунологических, инфекционных и неопластических заболеваниях, и открытия в биологии, почерпнутые из современных подходов биоинформатики, окажут влияние на способ диагностики и лечения некоторых из этих заболеваний в ближайшем будущем. Вопросы биоинформатики для практикующих отоларингологов и исследователей освещены во многих обзорах и публикациях [1, 2]. Ежегодно в систему PubMed попадает несколько сотен статей с объединенной тематикой по биоинформатике и отоларингологии.

В среде биологов часто можно слышать, что человек — это машина, которая создается по определенной инструкции, генетической программе. Эта инструкция может быть испорчена или давать сбой при своем воплощении. Понимание основ генетического кода человека, как он реализуется в здорового или больного человека невозможно без информатики, точнее биоинформатики — междисциплинарной области, которая объединяет широкий спектр предметов, включая информатику, математику, статистику и биологию, в целях оптимизации сбора, хранения, анализа, интерпретации и применения биологических данных.

Однако за этим следует очень важный вопрос: насколько врач-исследователь или практикующий врач должны быть погружены в вопросы биоинформатики? Примеров, когда сложность технологии не мешает ее использовать врачами-специалистами, много. Сегодня травматолог сам интерпретирует снимки от компьютерного томографа, а невролог проводит УЗИ-исследование,

и таких примеров «диффузии» сложных технологий в обычную практику врачей множество. Можно ли врачу не опираться в своем клиническом решении исключительно на заключение генетической лаборатории или медицинского генетика, решая относительно простые вычислительные задачи по работе с генетическими последовательностями, которые он может выполнить и интерпретировать сам? В этом контексте были определены цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Обоснованно предложить вычислительную среду воспроизводимых задач для изучения объектов генетической информации пациента и популяции, обеспечивающую типовые научные и образовательные задачи поиска и интерпретации генофенотипических ассоциаций в диагностике ЛОР-болезней.

Для достижения цели исследования были изучены перспективы клинического приложения медицинской биоинформатики, актуальные задачи, с которыми сталкивается медицинский специалист при работе с генетическими данными (медицинскими заключениями в генетическом исследовании), программные среды для работы с генетической информацией и ее описание в контексте ЛОР-заболеваний.

Материалы и методы исследования

Материалами и методами исследования послужили данные литературных источников, описания известных технологий работы с генетическими последовательностями, учебные материалы мировых авторитетных образовательных организаций, а также собственный опыт внедрения воспроизводимых исследований в научную деятельность и медицинское образование.

Для достижения цели исследования были изучены перспективы клинического приложения медицинской биоинформатики, актуальные задачи, с которыми сталкивается медицинский специалист при работе с генетическими данными (медицинскими заключениями и генетическим исследованием). Мы рассматриваем генетические исследования в едином комплексе оказания медицинской помощи, где границы знаний и ответственности между биоинформатиками, медицинскими генетиками, врачами-специалистами постоянно мигрируют или размываются из-за постоянного развития технологий и автоматизации операций с генетической информацией пациента. И не только как медицинские технологии диагностики, но и в будущем — как медицинские технологии лечения. Тенденция формирования различных технологий вокруг клинического процесса известная как клиническая информатика (clinical informatics) и сегодня объединяет

разные направления и подходы: информационные системы (ИС) здравоохранения (англ. health information system — хранилища информации о здоровье субъекта оказания медицинской помощи); системы поддержки принятия клинических (врачебных) решений; информатика (наука о данных) и аналитика. В идеале врач, который оказывает медицинскую помощь, должен понимать и контролировать всю систему и весь процесс, а рутинные операции должны выполняться автоматически.

В данной работе мы последовательно рассматриваем несколько аспектов общей вычислительной среды генофенотипических исследований: 1) место врача-специалиста (клинициста) в ИС; 2) общие представления о биоинформатических конвейерах (пайплайнах) для вычислительных задач диагностики на основе генетической информации; 3) какая именно часть биоинформатических конвейеров (пайплайнов) может быть воспроизведена в доступной для клинициста вычислительной среде; 4) программные среды и примеры решения задач в R.

Результаты исследования

Место врача-специалиста (клинициста) в ИС как участника генетических и генофенотипических исследований

Вся информация пациента, как известно, должна сохраняться в виде структурированной информации и неструктурированных электронных документов в электронных медицинских кар-

тах. Требования к содержанию этой информации подробно описаны в документах, собранных в разделе «Материалы» Портала оперативного взаимодействия участников ЕГИСЗ (единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения Минздрава России) [3]. Основным источником клинически значимой генетической информации о пациенте является клиническое геномное секвенирование, которое выполняется специализированными лабораториями по секвенированию. Для обеспечения единства подходов к обмену информации между всеми участниками/потребителями принят ГОСТ Р 58505–2019, идентичный международному документу ISO/TS 20428:2017 «Информатизация здоровья. Элементы данных и их метаданные для описания структурированной информации о клиническом геномном секвенировании в электронных медицинских картах» [4, 5]. Этот стандарт определяет элементы данных и необходимые для них метаданные для выполнения структурированного отчета о клиническом геномном секвенировании для занесения в медицинскую информационную систему. Он охватывает геномные данные, созданные посредством технологии секвенирования нового поколения.

Упрощенный вариант использования для составления отчета по клиническому геномному секвенированию показан на рис. 1. Вначале клиницист размещает заказ на проведение геномного секвенирования с применением медицинской информационной системы (шаг 1 на рис. 1).

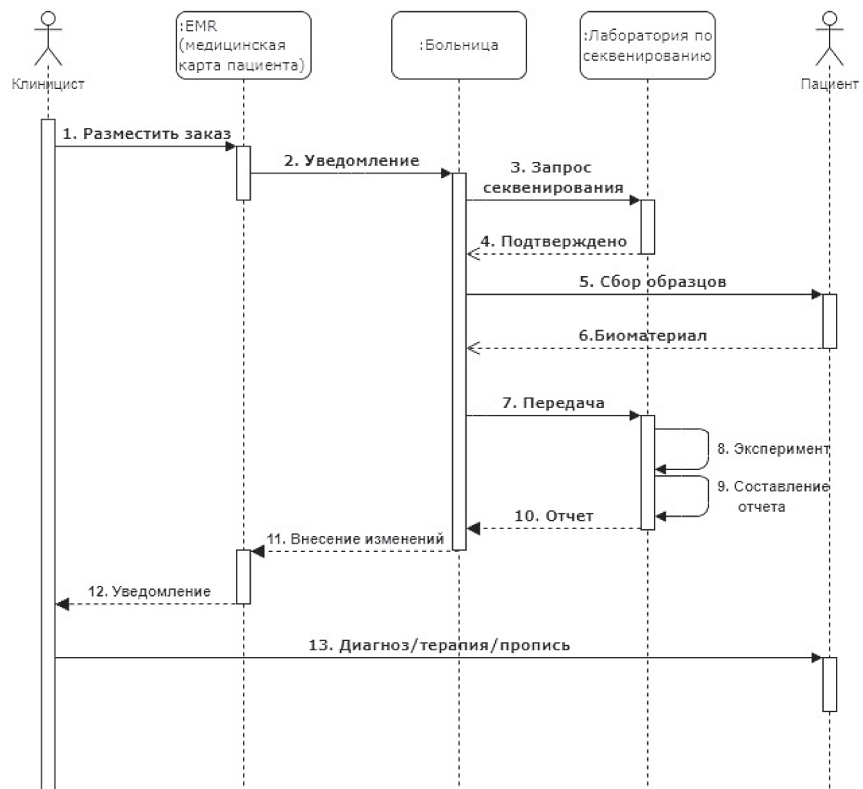


Рис. 1. Упрощенный вариант использования для составления отчета по клиническому геномному секвенированию (ГОСТ Р 58505–2019/ISO/TS 20428:2017)

Fig. 1. Simplified use case for reporting on clinical genomic sequencing (State Standard GOST R 58505–2019/ISO/TS 20428:2017)

После размещения заказа ответственное отделение выполняет запрос на секвенирование ДНК в службу секвенирования (шаг 2). Указанная служба секвенирования может находиться внутри больничного учреждения или представлять собой лабораторию за пределами больничного учреждения (шаг 3). При подтверждении заказа служба секвенирования запрашивает образец от пациента (шаг 4). Больничное отделение берет образец у пациента (шаги 5, 6). Можно также использовать предварительно взятые образцы, например образец из биобанка, образцы, взятые по предыдущим заказам на лабораторные или патологические исследования. Биоматериал пациентов доставляют в лабораторию (шаг 7). После его получения служба секвенирования проводит анализ данных секвенирования (шаг 8) и подготавливает отчет (шаг 9). Указанный отчет направляют в запросившее его лечебное учреждение (шаг 10) и вносят в медицинскую информационную систему (шаг 11). В результате направивший заказ клиницист ставит диагноз или проводит соответствующее лечение (шаг 13). Пациент может получить копию заключения.

Сценарий получения ответа на диагностическое генетическое исследование основан на использовании известных, доказанных ранее, генофенотипических ассоциаций в ходе GWAS — полногеномного поиска ассоциаций (англ. genome-wide association studies). Хотя GWAS идентифицировал тысячи генетических вариантов, связанных с человеческими признаками, эти варианты объясняют лишь небольшую долю наследуемости этих признаков. Это означает, что, хотя есть статистические доказательства ассоциации, эти варианты не могут использоваться для прогнозирования риска заболевания или понимания механизмов заболевания. Для изучения этих ассоциаций необходимо гораздо больше исследований и фенотипических описаний.

Необходимо отметить, что во многих биоинформатических конвейерах (пайплайнах, от англ. bioinformatic pipeline) анализа генетической информации результаты клинической интерпретации пополняют медицинские базы знаний. Учитывая это, целесообразно в этот упрощенный сценарий добавить несколько процессов: пункт (от пациента к клиницисту) «Получение от пациента информации о здоровье» и пункт [от клинициста к EMR (медицинская карта пациента)] «Описание фенотипа».

Как известно, генотип очень важен, но в конечном итоге фенотип важнее. Если генотип — это совокупность всех генов организма, унаследованных от родителей, то фенотип — это видимые характеристики, проявляющиеся в результате взаимодействия генотипа с окружающей средой. И когда один и тот же генотип подвергается воз-

действию различных сред, он может производить широкий спектр фенотипов [6]. В отличие от генотипа, фенотипическую информацию очень сложно собрать. Фенотип трудно описать объективно или количественно, а его оценка часто бывает неоднозначной. Большую часть времени при приеме пациента врач тратит на сбор фенотипической информации. Хотя сейчас появляются инструменты (в том числе на основе искусственного интеллекта), которые или облегчают, или берут на себя большую часть работы по описанию фенотипической информации, роль врача в этом процессе не уменьшается. Постепенно развиваются проекты и стандарты в этой области, обеспечивающие единство понимания фенотипических терминов, например в рамках проекта «Онтология фенотипа человека» (HPO, от англ. The Human Phenotype Ontology) [7].

Общие представления о биоинформатических конвейерах (пайплайнах) для вычислительных задач диагностики на основе генетической информации

Этапы поиска генетических вариаций и генофенотипических ассоциаций последовательно связаны друг с другом, их легко представить в виде биоинформатического (биоинформационного) конвейера — пайплайна (от англ. pipeline). Пайплайны, как способ решения конкретных задач по обработке данных, при котором программы или пакеты программ объединяются в цепочку так, чтобы информация, выдаваемая одной программой, попадала на вход следующей, используются биоинформатиками для автоматизации своих задач.

Типичный биоинформатический пайплайн для анализа вариации геномной последовательности условно состоит из нескольких стадий получения и обработки данных: I стадия — генерация последовательности (sequence production), II стадия — выравнивание прочтений последовательностей и обнаружение (вызова) вариантов (read alignment, variant calling), III стадия — интерпретация вариантов и отчетности (variant interpretation and reporting) и IV стадия, на которой данные от нескольких пациентов объединяются и используются для улучшения базы знаний различного назначения.

Отметим, что стадия I обычно выполняется на программно-аппаратных комплексах в составе оборудования для секвенирования. Так, основным результатом работы секвенатора — распознанные основания (A, C, T, G) — есть итог обработки сигналов. Для справки: распознавание (вызов) оснований (Base calling) — это процесс назначения азотистых оснований пикам хроматограммы, сигналам интенсивности света или изменениям электрического тока, возникающим в результа-

те прохождения нуклеотидов через нанопору. Шумы, которые неизбежно встречаются в сигнале, приводят к появлению и наследованию ошибок на остальных этапах биоинформатического конвейера. Уменьшение шума, фильтрация сигнала этого шума — очень сложная задача. В идеале генетическая последовательность должна быть однозначной, однако в реальности то, с чем мы имеем дело, имеет вероятностную природу и результат различных статистических допущений.

На стадиях II, III, IV пайплайна сырые данные программно обрабатываются. А эти стадии уже могут быть воспроизведены на офисных компьютерах без секвенатора.

Для реализации пайплайна используются скрипты — программы, написанные на интерпретируемом языке и не требующие специальной компиляции. В таких случаях используются языки программирования высокого уровня (например, Python, Perl, R, Matlab) для быстрой реализации и тестирования новых методик, а также для представления результатов другим исследовательским группам, в то время как языки со статической типизацией (например, C, C++, Java) обычно используются, когда важна производительность вычислений.

Для научных и образовательных целей вполне оправдано использовать язык R, который стал популярным среди специалистов по биоинформатике благодаря своей универсальности, обширной экосистеме пакетов и статистическим возможностям [8–22]. Программные инструменты, написанные на языке R, и, в частности, набор инструментов, доступных в репозитории Bioconductor, широко используются в исследовательской биоинформатике [23].

Чтобы научиться заниматься биоинформатикой, важно начать с изучения языка программирования, затем можно начать читать данные и вести статистику, а также создать цифровой проект, в котором объединяются исходные данные, методы и результаты.

Воспроизводимая часть биоинформатического конвейера (пайплайна) в модели процесса типовых задач клинициста

Как уже указывалось, изначально биоинформатические конвейеры (пайплайны) использовались для автоматизации задач биоинформатиков, а не клинических специалистов. Учитывая саму природу получения генетических последовательностей, как оцифровки биоматериала в сигналы путем обработки по сложным программно-аппаратным алгоритмам, из-за недостатка мощности и дороговизны аппаратной части весь процесс невозможно полностью воспроизвести на рабочем месте врача, клиницистов целесообразно обучать тем задачам, которые могут быть

воспроизведены на их рабочем месте. При таком подходе предлагаем начинать обучение с элементов программной обработки данных, таких как: статистическая сводка, частотный анализ, затем переходить к остальным этапам биоинформатического конвейера: выравниванию прочтений последовательностей, обнаружению (вызову) вариантов, их аннотации и интерпретации, формированию заключения (отчета) и последней статистической стадии, на которой данные от нескольких пациентов объединяются и используются для улучшения базы знаний различного назначения.

Этапы изучения и воспроизведения типовых операций с генетическими последовательностями при клинической интерпретации и изучения новых генофенотипических ассоциаций приведены на рис. 2.

Модель процесса изучения и использования включает различные типовые задачи, объединенные целью и единым набором данных, и состоит из пяти этапов (или вопросов, обозначенных «B1...», «B2...» и т. д.).

V1. Генетическая последовательность (ГП). Статистическая сводка по объекту генетической последовательности (ДНК, РНК, аминокислот), вычисление частот отдельных оснований, создание подмножества из генетической последовательности, загрузка и сохранение файлов.

V2. Выравнивание ГП. Проведение выравнивания (сопоставления) последовательностей различного типа, получение консенсусной последовательности, оценка консервативности участков в выравниваемых последовательностях, построение филогенетического дерева, отражающего эволюционные взаимосвязи.

V3. Поиск мотивов и закономерностей в ГП. Поиск интересующих мотивов и закономерностей в последовательностях.

V4. Ресурсы генетической информации. Получение аннотации (описания) об объектах генетической последовательности в базах генетической информации (в онлайн репозиториях или в локальных пакетах).

V5. Поиск и интерпретация вариантов ГП. Вызов (обнаружение) вариантов генетической последовательности по сравнению с референтным геномом, определение прогноза влияния варианта на синтез белка, клиническая интерпретация.

Программные среды и примеры решения задач в R

Учитывая, что современная медицина приобретает черты точной науки (точная, прецизионная, персонализированная медицина), вычислительные технологии, алгоритмизация и программирование активно внедряются для эффективного управления клиническим процессом. Для различных курсов повышения квалификации в области медицинской генетики, онкологии на-

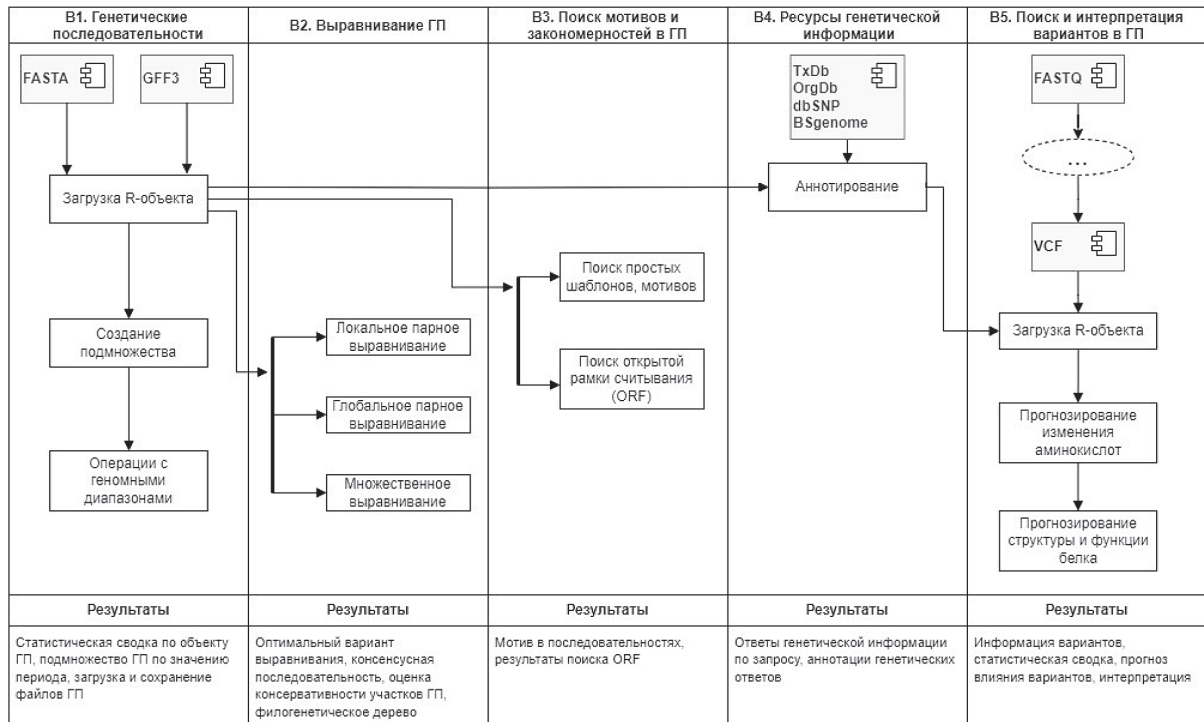


Рис. 2. Этапы изучения и воспроизведения типовых операций с генетическими последовательностями при клинической интерпретации и изучения новых генофенотипических ассоциаций

Fig. 2. Stages of studying and reproducing typical operations with genetic sequences in clinical interpretation and studying new genotypic associations

стоятельно рекомендуется начальное знание языков программирования Python, R. Эти языки для изучения имеют достаточно низкий порог вхождения и крутую кривую обученности. И если Python является более универсальным языком программирования, то язык R специально создан для реализации различных статистических концепций, которые широко используются в доказательной медицине и биологии. Как уже отмечалось, среди специалистов по биоинформатике язык программирования R стал популярным средством автоматизации благодаря своей универсальности, обширной экосистеме пакетов и статистическим возможностям.

В ходе исследования разработан пакет `mbioinf`, представляющий собой интерактивное пособие на основе технологии `shiny` по некоторым операциям с генетическими последовательностями при клинической интерпретации и изучении новых генофенотипических ассоциаций в среде R (рис. 2). Для разработки этого пакета были изучены различные аспекты создания вычислительной среды решения типовых научных и образовательных задач поиска и интерпретации генофенотипических ассоциаций в диагностике ЛОР-болезней.

На рис. 3 приведена схема выполнения одной из типовых вычислительных задач в среде R (из последнего этапа на рис. 2, обозначенного «V5. Поиск и интерпретация вариантов ГП»). Остановимся на этом подробнее.

В биоинформатике для хранения последовательностей генов или вариантов последовательностей ДНК используется формат VCF (англ. Variant Call Format). Файлы с расширением `.vcf` в некоторой степени соответствуют формату VCF. В среде R загруженный файл `.vcf` становится R-объектом `vcf`. После некоторых операций с символьными данными этого объекта `vcf` создается R-объект `rd`, используемый для облегчения сопоставления вариантов с идентификаторами однонуклеотидных полиморфизмов (Single-nucleotide polymorphism, сокр. SNP), описанными (аннотированными) в пакете аннотаций `SNPlocs.Hsapiens.dbSNP144.GRCh37`. Объект `rd` дополняется сопоставленной информацией идентификаторов SNP — `snp_ID`, образуя объект с именем `rdS`. Также в эту таблицу добавляется очень важный идентификатор — `rsID` — это метка референтного SNP (`rs`, от Reference SNP, с числом — ID), используемый исследователями и базами данных для уникальной идентификации конкретного SNP.

Параллельно с помощью функции `predictCoding` из пакета `VariantAnnotation` и ее аргументов (объект `vcf` и данных из пакета аннотаций `TxDb.Hsapiens.UCSC.hg19.knownGene`) прогнозируется изменение аминокислотной последовательности и создается объект `rdA` с переменной-описанием этих изменений. Затем таблицы `rdS` и `rdA` объединяются, и на основе пакета аннотаций для описания фенотипов `PolyPhen.Hsapiens.dbSNP131` дается прогноз структуры и функции белков.

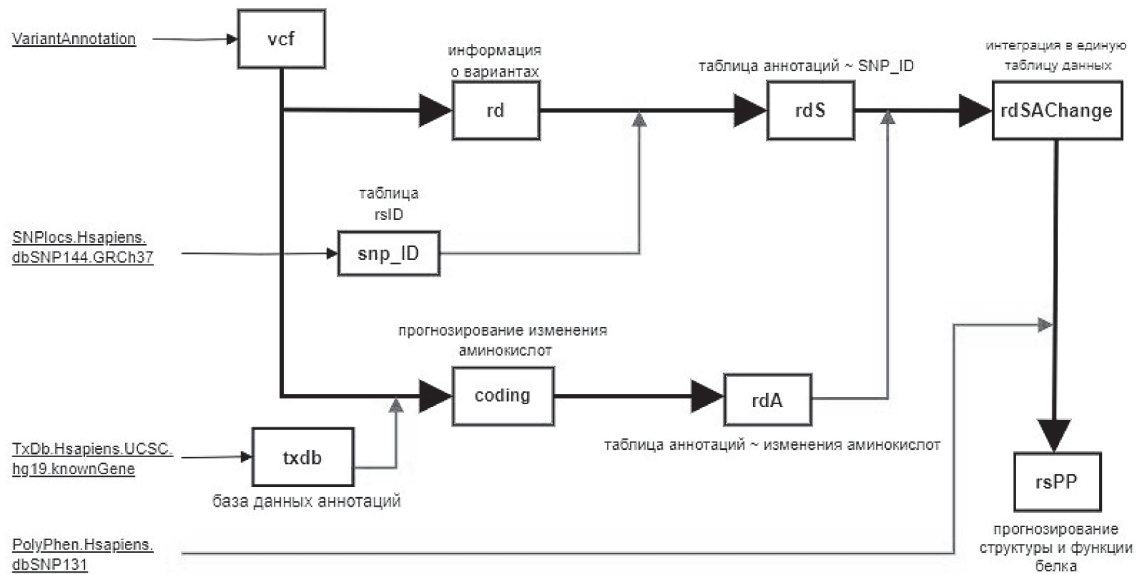


Рис. 3. Программное решение в среде R по статистическому анализу вариантов и их аннотации в среде R: vcf — R-объект, используемый для представления генетических вариаций, в частности геномных вариаций, обнаруженных во время анализа данных секвенирования ДНК; rd — R-объект формата VRange, содержащий информацию о вариантах; snp_ID — R-объект, содержащий информацию о SNP для создания референсного фрейма данных, который включает положение SNP и идентификатор (ID); txdb — R-объект, содержащий базу данных аннотаций; coding — R-объект, содержащий информацию о прогнозировании изменения аминокислот по TxDb; rdA — R-объект, который определяет взаимосвязи между таблицей аннотаций и изменения аминокислот (варианты и прогнозируемые последствия); rdS — R-объект, который определяет взаимосвязи между таблицей аннотаций и SNP_ID; rdSACChange — R-объект, который интегрирован из таблиц rdA и rdS в единую таблицу данных; rsPP — R-объект, содержащий информацию о прогнозировании структуры и функции белка

Fig. 3. Solution in the R software environment for statistical analysis of variants and their annotation in R: vcf — R-object used to represent genetic variations, in particular genomic variations detected during the analysis of DNA sequencing data; rd — R-object of VRange format containing information about variants; snp_ID — R-object containing SNP information for creating a reference data frame, which includes the SNP position and identifier (ID); txdb — R-object containing the annotation database; coding — R-object containing information about the prediction of amino acid changes according to TxDb; rdA — R-object that defines the relationships between the annotation table and amino acid changes (variants and predicted consequences); rdS — R-object that defines the relationships between the annotation table and SNP_ID; rdSACChange — R-object that is integrated from the rdA and rdS tables into a single data table; rsPP — R-object containing information about the prediction of protein structure and function.

На рис. 4 приведен пример вывода таблицы rdS, в которой содержится описание варианта переменная Variant (номер хромосомы, позиция варианта, референтный/альтернативный аллель), идентификатора референтного SNP — rsID и типа мутации: nonsense — мутации, вызывающей появление стоп-кодона, nonsynonymous —

мутации, вызывающей изменения аминокислот, и synonymous — мутации, не вызывающей изменений аминокислот (рис. 4).

Последней таблицей на рис. 3 является таблица «rsPP» — прогноз структуры и функции белков. Содержание этой таблицы представлено на рис. 5. Таблица rsPP является результатом анно-

```

rds
Description: df [22 x 5]

```

	Variant <chr>	ref_allele <chr>	alt_allele <chr>	rsID <chr>	Type <fctr>
256	chr1:12907379_T/C	T	C	rs74055698	nonsynonymous
257	chr1:12907380_C/A	C	A	rs141207681	nonsynonymous
258	chr1:12907385_G/A	G	A	rs150590256	nonsynonymous
1385	chr1:142826427_C/T	C	T	rs200473767	nonsynonymous
2048	chr1:144014051_G/A	G	A	rs1884147	nonsynonymous
2049	chr1:144014068_T/C	T	C	rs1884146	nonsynonymous
2355	chr1:144877176_C/T	C	T	rs2762875	nonsynonymous
2358	chr1:144882823_C/T	C	T	rs1698647	nonsynonymous
2377	chr1:144922583_G/A	G	A	rs1359300	nonsynonymous
2979	chr1:145109583_C/A	C	A	rs2794053	nonsynonymous

1-10 of 22 rows Previous 1 2 3 Next

Рис. 4. Пример вывода таблицы rdS, в котором содержится описание варианта, идентификатора rsID и типа мутации

Fig. 4. Example output of the rdS table. The output describes variants, identifiers rsIDs, and mutation types

	RSID <chr>	TRAININGSET <chr>	AA1 <chr>	AA2 <chr>	PREDICTION <chr>	PPH2PROB <chr>
1	rs74055698	humdiv	D	G	possibly damaging	0.706
2	rs74055698	humvar	D	G	possibly damaging	0.508
8	rs2762875	humdiv	R	Q	benign	0
9	rs2762875	humvar	R	Q	benign	0
10	rs1698647	humdiv	A	T	benign	0.123
11	rs1698647	humvar	A	T	benign	0.089
12	rs1359300	humdiv	S	L	possibly damaging	0.419
13	rs1359300	humvar	S	L	possibly damaging	0.379
17	rs10910779	humdiv	S	P	benign	0.063
18	rs10910779	humdiv	S	P	benign	0.021

Рис. 5. Пример таблицы rsPP с результатами описания прогноза повреждающего воздействия на фенотип обнаруженных вариантов (SNP)

Fig. 5. Example of the rsPP table with the results of the description of the prediction of the damaging effect on the phenotype of the detected variants (SNP)

тирования идентифицированных референтных однонуклеотидных полиморфизмов SNP (в таблице rsPP они обозначены переменной RSID) пакета аннотаций PolyPhen.Hsapiens.dbSNP131. Этот пакет основан на модели прогнозирования фенотипов PolyPhen-2, которая предсказывает функциональную значимость замены аллеля. Для нее используются технологии машинного обучения по базе данных UniProtKB по двум моделям HumDiv и HumVar, отражающим особенности обучения модели для разных генетических вариантов: редких или, наоборот, многочисленных вариантов, вызывающих изменения фенотипа. Переменные AA1 и AA2 — референтная и альтернативная аминокислота как результат действия варианта. Кроме того, в этой таблице приведена переменная PPH2PROB — вероятность того, что вариант будет иметь вредное, повреждающее (damaging) воздействие.

Обсуждение

В этой работе предлагается лишь один из вариантов выбора вычислительной среды и решения сложной междисциплинарной проблемы — повышения точности диагностических методов на основе генофенотипических исследований и ассоциаций. Хотя современный врач выступает часто только потребителем этой узкоспециализированной информации, но его знания и мнение о болезни могут и должны использоваться для получения новых закономерностей и развития клинических баз знаний. Поэтому выработка компетенции у врачей-специалистов по проведению генофенотипических исследований и пониманию их технологий в концепции доказательной медицины должна осуществляться параллельно с ростом омиксных знаний. Мы ожидаем, что «доказательная генетика» или «медицинская биоин-

форматика» будут так же привычны, как и доказательная радиология, эпидемиология и т. д.

Предлагаемая модель изучения и воспроизведения типовых операций с генетическими последовательностями при клинической интерпретации и изучении новых генофенотипических ассоциаций исходит из нескольких предпосылок.

1. Рынок полногеномного секвенирования (whole genome sequencing, WGS) быстро растет благодаря снижению затрат, развитию технологий секвенирования и осознанию потенциальных преимуществ использования генетических данных для диагностики и лечения заболеваний. WGS становится более доступным для ученых и медицинских специалистов. Деятельность в области исследований и разработок также стимулируется партнерством между образовательными учреждениями, фармацевтическими компаниями и медицинскими организациями.

2. Имеется и успешно используется система стандартов, позволяющая эффективно интегрировать информацию данных секвенирования с электронной медицинской картой [3, 4].

3. Прикладное применение языков программирования в медицине активно стимулируется стратегиями цифровой трансформации здравоохранения, высшего образования, национальными программами и проектами (например, в рамках Национального проекта «Приоритет 2030»). Во многих образовательных учреждениях в образовательный процесс уже введены вопросы алгоритмизации профессиональных задач и программирования на языках R, Python, а именно: воспроизводимых научных исследований, цифровых проектов, моделирования, диагностических систем на основе искусственного интеллекта, анализа данных и пр.

4. Исходные генетические последовательности и их аннотации в форматах FASTA, FASTQ,

VCF уже сейчас доступны для скачивания из различных баз генетической информации (NCBI, Ensembl, UCSC и другие), исследовательских проектов. Развитие получает отечественная Государственная информационная система в области генетической информации «Национальная база генетической информации».

5. Открытость профессионального сообщества, наличие многочисленных обучающих ресурсов, форумов, блогов, доступных для всех, независимо от степени подготовки. Доступность интеллектуального поиска информации из стандартных браузеров и поисковых систем. Доступность воспроизведения задач по сценарию сразу с другими (своими) данными дает возможность, обучаясь, «поиграться» с алгоритмом и данными. Программные технологии развиваются, среды программирования становятся все более универсальными, а положительный опыт внедрения дополнительно стимулирует к изучению.

Как нам видится, актуальная задача медицины — не сделать врача биоинформатиком, а сделать его еще большим специалистом в своей области, дать возможность понимать и осознанно описывать состояние (фенотип) пациента так, чтобы его можно было использовать для дальнейшего совершенствования этих методов. Единая программная среда воспроизводимых задач анализа генофенотипических ассоциаций позволяет изучать их подробно, на основе новых и известных программных сценариев.

Насколько врачу-специалисту необходимы насыщенные специализированными терминами знания по биоинформатике? При опросе о перспективах научной карьеры и о том, кто будет заниматься биоинформатикой, у авторитетных специалистов по биоинформатике на страницах электронного ресурса журнала Science в 2001 году [24] Грэм Кэмерон, соруководитель Европейского института биоинформатики, предрек: «Вы все будете, так что вам лучше поторопиться». Этот прогноз в настоящее время реализуется в полной мере.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Imani F. Bioinformatics in otolaryngology. *Otolaryngol Clin North Am.* 2005 Apr;38(2):321-332, vii. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2004.10.007>
2. Моисеева Ю. П., Пискунов Г. З. Влияние полиморфизмов гена ИЛ-33 на формирование клинических фенотипов полипозного риносинусита. *Российская ринология.* 2020;28(4):205–210. <https://doi.org/10.17116/rosrino202028041205>
Moiseeva Yu. P., Piskunov G. Z. Influence of IL-33 gene polymorphisms on formation of clinical phenotypes of polyposis rhinosinusitis. *Russian Rhinology.* 2020;28(4):205-210. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202028041205>
3. Портал оперативного взаимодействия участников ЕГИСЗ. «Материалы» <https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/materials>
Portal for operational interactions of participants of the Unified State Health Information System. „Materials“ (In Russ.) <https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/materials>
4. ГОСТ Р 58505-2019/ISO/TS 20428:2017. Элементы данных и их метаданные для описания структурированной информации о клиническом геномном секвенировании в электронных медицинских картах (ISO/TS 20428:2017, IDT). М: Стандартинформ, 2019. <https://base.garant.ru/74764308/>
GOST R 58505-2019/ISO/TS 20428:2017. Health informatics. Data elements and their metadata for describing structured clinical genomic sequence information in electronic health records (ISO/TS 20428:2017, IDT). Moscow: Standartinform, 2019. (In Russ.) <https://base.garant.ru/74764308/>
5. Ryu B., Shin S. Y., Baek R. M., Kim J. W., Heo E., Kang I., Yang J. S., Yoo S. Clinical Genomic Sequencing Reports in Electronic Health Record Systems Based on International Standards: Implementation Study. *Journal of medical Internet research.* 2020;22(8):e15040. <https://doi.org/10.2196/15040>
6. Baye T. M., Abebe T., Wilke R. A. Genotype-environment interactions and their translational implications. *Personalized medicine.* 2011;8(1):59-70. <https://doi.org/10.2217/pme.10.75>
7. Köhler S., Gargano M., Matentzoglou N., Carmody L. C., Lewis-Smith D., Vasilevsky N. A., Danis D., Balagura G., Baynam G., Brower A. M., Callahan T. J., Chute C. G., Est J. L., Galer P. D., Ganesan S., Griese M., Haimel M., Pazmandi J., Hanauer M., Harris N. L., Hartnett Michael J., Hastreiter M., Hauck F., He Y., Jeske T., Kearney H., Kindle G., Klein C., Knoflach K., Krause R., Lagorce D., McMurry J. A., Miller J. A., Munoz-Torres M. C., Peters R. L., Rapp Christina K., Rath Ana M., Rind S. A., Rosenberg A. Z., Segal Mi. M., Seidel M. G., Smedley D., Talmy T., Thomas Y., Wiafe S. A., Xian J., Yüksel Z., Helbig I., Mungall C. J., Haendel M., Robinson P. N. The Human Phenotype Ontology in 2021. *Nucleic Acids Research.* 2021; 8 January; vol. 49, is. D1, pp. D1207–D1217. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1043>
8. Корнеенков А. А., Овчинников П. А., Вяземская Е. Э., Медведева А. Ю., Янов Ю. К. Моделирование «ковидного провала» плановой госпитализации в период разгара пандемии COVID-19: анализ и оценка потерь использованной коечной мощности специализированного оториноларингологического стационара. *Российская оториноларингология.* 2024;23(1):13-24. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-1-13-24>
Korneenkov A. A., Ovchinnikov P. A., Vyazemskaya E. E., Medvedeva A. Yu., Yanov Yu. K. Modeling the „Covid failure“ of planned hospitalization during the height of the COVID-19 pandemic: analysis and assessment of losses of used bed capacity of a specialized otolaryngology hospital. *Russian Otorhinolaryngology.* 2024;23(1):13-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-1-13-24>

9. Корнеенков А. А., Овчинников П. А., Вяземская Е. Э., Медведева А. Ю., Янов Ю. К. Информационные системы как источник значимой информации в условиях эпидемии: опыт и уроки восстановления плановой оториноларингологической помощи после пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2024;18(7):160–166. <https://doi.org/10.21518/ms2024-111>
Korneenkov A. A., Ovchinnikov P. A., Vyazemskaya E. E., Medvedeva A. Y., Yanov Y. K. Information systems as a source of meaningful information in an epidemic: experience and lessons in restoring routine otorhinolaryngology care after the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2024;18(7):160-166. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-111>
10. Корнеенков А. А., Овчинников П. А., Вяземская Е. Э., Медведева А. Ю., Янов Ю. К. География пациентов федерального ЛОР-стационара до и после пандемии COVID-19: изменение пространственных паттернов и характеристик. *Медицинский совет*. 2023;17(19):206–215. <https://doi.org/10.21518/ms2023-395>
Korneenkov A. A., Ovchinnikov P. A., Vyazemskaya E. E., Medvedeva A. Y., Yanov Y. K. Geography of patients in the federal ENT hospital before and after the COVID-19 pandemic: changing spatial patterns and characteristics. *Meditsinskiy sovets = Medical Council*. 2023;(19):206-215. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-395>
11. Корнеенков А. А., Рязанцев С. В., Левин С. В., Храмов А. В., Вяземская Е. Э., Скирпичников И. Н., Левина Е. А., Павлова С. С. Пространственно-статистический анализ данных о нарушениях слуха у жителей Челябинской области. *Российская оториноларингология*. 2021;20(3):39–50. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-3-39-50>
Korneenkov A. A., Ryazantsev S. V., Levin S. V., Khramov A. V., Vyazemskaya E. E., Skirpichnikov I. N., Levina E. A., Pavlova S. S. Spatial and statistical analysis of hearing impairment data of Chelyabinsk region residents. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(3):39-50. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-3-39-50> (In Russ.)]
12. Корнеенков А. А., Левина Е. А., Вяземская Е. Э., Левин С. В., Скирпичников И. Н. Пространственный кластерный анализ в моделировании доступности медицинской помощи пожилым пациентам с нарушениями слуха. *Российская оториноларингология*. 2021;20(6):8–19. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-8-19>
Korneenkov A. A., Levina E. A., Vyazemskaya E. E., Levin S. V., Skirpichnikov I. N. Spatial cluster modeling of access of elderly patients with hearing loss to medical services. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(6):8-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-8-19>
13. Корнеенков А. А., Янов Ю. К., Рязанцев С. В., Вяземская Е. Э., Астащенко С. В., Рязанцева Е. С. Метаанализ клинических исследований в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(2):26–30.
Korneenkov A. A., Yanov Yu. K., Ryazantsev S. V., Vyazemskaya E. E., Astashchenko S. V., Ryazantseva E. S. A meta-analysis of clinical studies in otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(2):26-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208502126>
14. Корнеенков А. А., Рязанцев С. В., Вяземская Е. Э., Будковая М. А. Меры информативности диагностических медицинских технологий в оториноларингологии: вычисление и интерпретация. *Российская оториноларингология*. 2020;19(1):46–55. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-46-55>
Korneenkov A. A., Ryazantsev S. V., Vyazemskaya E. E., Budkovaya M. A. The measures of informativeness of diagnostic medical technologies in otorhinolaryngology: calculation and interpretation. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(1):46–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-46-55>
15. Корнеенков А. А., Фанта И. В. Оценка размера эффекта клинического воздействия в оториноларингологии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):42–50. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-42-50>
Korneenkov A. A., Fanta I. V. Estimation of the effect size of clinical intervention in otorhinolaryngology. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(2):42-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-42-50>
16. Корнеенков А. А., Рязанцев С. В., Фанта И. В., Вяземская Е. Э., Левин С. В., Левина Е. А. Пространственный анализ данных в эпидемиологии сенсоневральной тугоухости. *Российская оториноларингология*. 2020;19(4):13–20. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-13-20>
Korneenkov A. A., Ryazantsev S. V., Fanta I. V., Vyazemskaya E. E., Levin S. V., Levina E. A. Spatial Data Analysis in epidemiology of sensorineural hearing loss. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(4):13-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-13-20>
17. Корнеенков А. А., Коноплев О. И., Фанта И. В., Левин С. В., Вяземская Е. Э., Левина Е. А. Статистический анализ и оценка клинического эффекта на основе фактора Байеса в оториноларингологии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(5):14–24. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-5-14-24>
Korneenkov A. A., Konoplev O. I., Fanta I. V., Levin S. V., Vyazemskaya E. E. Statistical analysis and estimation of clinical effect based on Bayes factor for otorhinolaryngology. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(5):14-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-5-14-24>
18. Корнеенков А. А., Кузьмин С. Г., Дергачев В. Б., Борисов Д. Н. Создание номограмм для оценки риска неблагоприятного клинического исхода. *Вестник Российской военной медицинской академии*. 2019(2):114–121. <https://elibrary.ru/xxhqul>
Korneenkov A. A., Kuz'min S. G., Dergachev V. B., Borisov D. N. Development of nomograms to assess the risk of clinical outcome. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019.(2):114-121. (In Russ.) <https://elibrary.ru/xxhqul>
19. Корнеенков А. А. Визуализация результатов метаанализа клинических исследований. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):8–15. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-8-15>
Korneenkov A. A. Visualization of the results of a meta-analysis of clinical studies. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(1):8-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-8-15>
20. Корнеенков А. А. Разработка скоринговой карты для прогнозирования клинического исхода в оториноларингологии. *Российская оториноларингология*. 2019;18(2):25–35. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-25-35>

- Korneenkov A. A. Development of a scorecard for predicting clinical outcome in otorhinolaryngology. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(2):25-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-25-35>
21. Корнеенков А. А., Фанта И. В., Вяземская Е. Э. Оценка динамики симптомов болезни методами анализа выживаемости. *Российская оториноларингология*. 2019;18(4):8-14. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-8-14>
Korneenkov A. A., Fanta I. V., Vyazemskaya E. E. The Assessment of disease symptom dynamics by using survival analysis methods. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(4):8-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-8-14>
 22. Корнеенков А. А., Рязанцев С. В., Вяземская Е. Э. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий. *Медицинский совет*. 2019;(20):45-51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-45-51>
Korneenkov A. A., Ryazantsev S. V., Vyazemskaya E. E. Calculation and interpretation of indicators of informativeness of diagnostic medical technologies. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):45-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-45-51>
 23. Sepulveda, Jorge L. Using R and Bioconductor in Clinical Genomics and Transcriptomics. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2019; vol. 22, issue 1, pp. 3-20. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.08.006>
 24. Taylor C. The Future of Bioinformatics. 8 Sep 2000. <https://doi.org/10.1126/article.63850>

Вклад авторов:

Концепция статьи, обзор литературы, утверждение окончательного варианта статьи — А. А. Корнеенков
 Концепция и дизайн исследования — А. А. Корнеенков, Е. Э. Вяземская
 Написание текста — А. А. Корнеенков, Е. Э. Вяземская
 Сбор и обработка материала — А. Ю. Медведева
 Перевод на английский язык — А. Ю. Медведева
 Анализ материала — А. А. Корнеенков, А. Ю. Медведева
 Статистическая обработка — А. А. Корнеенков, А. Ю. Медведева
 Редактирование — Ю. К. Янов, А. А. Корнеенков

Contribution of authors:

Concept of the article, literature review, approval of the final version of the article — A. A. Korneenkov
 Study concept and design — A. A. Korneenkov, E. E. Vyazemskaya
 Text development — A. A. Korneenkov, E. E. Vyazemskaya
 Collection and processing of material — A. Yu. Medvedeva
 Translation into English — A. Yu. Medvedeva
 Material analysis — A. A. Korneenkov, A. Yu. Medvedeva
 Statistical processing — A. A. Korneenkov, E. E. Vyazemskaya
 Editing — Yu. K. Yanov, A. A. Korneenkov

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Корнеенков Алексей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией клинической информатики и биостатистики, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); korneyenkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5870-8042>

Янов Юрий Константинович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры оториноларингологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6); 9153864@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9195-128X>

Вяземская Елена Эмильевна — инженер научно-исследовательской лаборатории клинической информатики и биостатистики, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); vyazemskaya.elena@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4141-2226>

Медведева Анна Юрьевна — инженер научно-исследовательской лаборатории клинической информатики и биостатистики, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); a.medvedeva@nilor.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6921-5299>

Information about authors

Alexei A. Korneenkov — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Clinical Informatics and Biostatistics, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); korneyenkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5870-8042>

Yurii K. Yanov — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Kirov Military Medical Academy (6, Academician Lebedeva str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044); 9153764@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9195-128X>

Elena E. Vyazemskaya — Engineer of the Research Laboratory of Clinical Informatics and Biostatistics, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); vyazemskaya.elena@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4141-2226>

Anna Yu. Medvedeva — Engineer of the Research Laboratory of Clinical Informatics and Biostatistics, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); a.medvedeva@nilor.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6921-5299>

Поступила / Received 22.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2024

Принята в печать / Accepted 29.10.2024

ВОПРОСЫ РИНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616.211-002.193-056.3-085:577.27:615.37
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-20-23>

Иммунные механизмы в инфекционно-зависимом аллергическом рините: роль цитокинов и хемокинов

Е. Г. Портенко¹, Р. А. Тригубенко², К. Б. Добрынин³

^{1,2,3} Тверской государственный медицинский университет, Тверь, 170100, Российская Федерация

¹ e.g.portenko@yandex.ru✉, <https://orcid.org/0000-0002-9985-9442>

² reginatgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4901-7340>

³ kbd67@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5959-4902>

Реферат. Инфекционно-зависимый аллергический ринит (ИЗАР) остается актуальной проблемой современной медицины из-за высокой распространенности и сложности патогенеза. Важнейшую роль в развитии заболевания играют цитокины и хемокины, модулирующие воспалительные процессы и иммунный ответ. Несмотря на активное применение кортикостероидов и антигистаминов, существующие методы лечения не устраняют проблему дисбаланса уровней этих молекул, индуцируемых инфекционными агентами. Необходимо дальнейшее изучение механизмов их воздействия на иммунную систему, что открывает новые терапевтические перспективы. **Цель исследования.** Анализируются ключевые аспекты роли цитокинов и хемокинов в патогенезе ИЗАР, а также механизмы изменения их уровней под влиянием инфекционных агентов. Обсуждаются современные терапевтические подходы, направленные на модуляцию активности цитокинов и хемокинов, включая использование кортикостероидов и биологических препаратов. Рассматриваются перспективы иммунотерапии, направленной на подавление активности ключевых молекул воспаления, а также новые методы, включающие применение TLR-агонистов и таргетных препаратов. **Заключение.** Цитокины и хемокины играют ключевую роль в патогенезе инфекционно-зависимого аллергического ринита, модулируя воспалительные процессы и иммунный ответ.

Ключевые слова: аллергический ринит, цитокины, хемокины, иммунные механизмы, инфекционные агенты, терапевтические мишени

Для цитирования: Портенко Е. Г., Тригубенко Р. А., Добрынин К. Б. Иммунные механизмы в инфекционно-зависимом аллергическом рините: роль цитокинов и хемокинов. *Российская оториноларингология*. 2024;23(6):20–23. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-20-23>

RHINOLOGY ISSUES

Science article

Immune mechanisms in infection-dependent allergic rhinitis: role of cytokines and chemokines

E. G. Portenko¹, R. A. Trigubenko², K. B. Dobrynin³

^{1,2,3} Tver State Medical University, Tver, 170100, Russian Federation

¹ e.g.portenko@yandex.ru✉, <https://orcid.org/0000-0002-9985-9442>

² reginatgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4901-7340>

³ kbd67@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5959-4902>

Abstract. Infectious-dependent allergic rhinitis (ISAR) remains an urgent problem in modern medicine due to the high prevalence and complexity of pathogenesis. Cytokines and chemokines that modulate inflammatory processes and the immune response play an important role in the development of the disease. Despite the active use of corticosteroids and antihistamines, existing therapies do not eliminate the problem of imbalances in the levels of these molecules induced by infectious agents. Further study of the mechanisms of their effect on

the immune system is needed, which opens up new therapeutic prospects. **Objective.** To analyze key aspects of the role of cytokines and chemokines in the pathogenesis of ISAR as well as the mechanisms of changing their levels under the influence of infectious agents. Current therapeutic approaches aimed at modulating cytokine and chemokine activity are discussed, including the use of corticosteroids and biologics. The prospects of immunotherapy aimed at suppressing the activity of key inflammatory molecules are considered, so are the new methods, including the use of TLR agonists and targeted drugs. **Conclusion.** Cytokines and chemokines play a key role in the pathogenesis of ISAR by modulating inflammatory processes and the immune response. **Keywords:** allergic rhinitis, cytokines, chemokines, immune mechanisms, infectious agents, therapeutic targets

For citation: Portenko E. G., Trigubenko R. A., Dobrynin K. B. Immune mechanisms in infection-dependent allergic rhinitis: role of cytokines and chemokines. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(6):20-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-20-23>

Введение

Инфекционно-зависимый аллергический ринит (ИЗАР) представляет собой хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, которое сопровождается развитием иммунного ответа на инфекционные агенты. Одним из ключевых факторов в патогенезе ИЗАР являются цитокины и хемокины, которые модулируют воспалительные процессы через активацию различных типов клеток иммунной системы. Наблюдается активное участие как адаптивного, так и врожденного иммунитета в регуляции уровня этих молекул при рините [1].

На сегодняшний день методы лечения ИЗАР сосредоточены на подавлении воспалительных процессов с использованием кортикостероидов и антигистаминов, однако эти подходы не решают проблемы изменения уровней цитокинов и хемокинов, индуцируемых инфекцией. Эти молекулы продолжают поддерживать воспаление даже при медикаментозном лечении [5]. Кроме того, инфекционные агенты могут модифицировать иммунный ответ через хемокины, что усиливает аллергическую реакцию [6].

Гипотеза исследования заключается в том, что инфекционные агенты могут существенно изменять уровни цитокинов и хемокинов в носовой полости, что способствует усилению аллергической реакции и развитию хронического воспаления. Изучение данных молекул может помочь выявить новые терапевтические мишени для подавления воспалительного процесса и коррекции иммунного ответа на инфекционные и аллергические стимулы.

Цель исследования

Анализ роли цитокинов и хемокинов в патогенезе ИЗАР, а также определение потенциальных терапевтических мишеней для модификации иммунного ответа.

Роль цитокинов и хемокинов в патогенезе ИЗАР. Иммунный ответ при инфекционно-зависимом аллергическом рините (ИЗАР) является сложным и многокомпонентным процессом, в ко-

тором ключевую роль играют цитокины и хемокины. Цитокины представляют собой небольшие белки, синтезируемые различными клетками иммунной системы для координации воспалительных процессов, тогда как хемокины участвуют в привлечении клеток в очаг воспаления, усиливая миграцию клеток иммунной системы в ткани. Исследования показывают, что в патогенезе ИЗАР ключевое значение имеют дисбаланс между Th1- и Th2-типами цитокинов и активация хемокиновых рецепторов [1].

Цитокины Th2-типа, такие как IL-4, IL-5 и IL-13, играют ведущую роль в индукции аллергического воспаления, способствуя активации эозинофилов и продукции IgE. Например, IL-4 стимулирует дифференцировку Th2-клеток и переключение синтеза иммуноглобулинов на IgE, что способствует развитию аллергического ответа [1]. Цитокины Th1-типа, такие как IFN- γ и IL-12, напротив, подавляют аллергическое воспаление, способствуя направлению иммунного ответа по пути клеточной иммунной защиты [2]. В исследовании также показано, что CXCL10 и CXCL9, являющиеся хемокинами, привлекающими Th1-клетки, оказывают значительное влияние на уменьшение воспалительных симптомов у пациентов с аллергическим ринитом.

Хемокины, такие как CCL11 (Эотаксин-1) и CCL24 (Эотаксин-2), активно привлекают эозинофилы в очаг воспаления, что способствует развитию хронического аллергического ринита. Повышенная экспрессия этих хемокинов обнаружена в слизистой носа пациентов с ИЗАР [3]. Кроме того, в исследованиях отмечено, что хемокины RANTES и MCP-1 усиливают привлечение моноцитов и макрофагов в зону воспаления, тем самым способствуя поддержанию хронического воспалительного процесса [4].

Механизмы изменения уровней цитокинов и хемокинов под воздействием инфекционных агентов. Инфекционные агенты, такие как вирусы и бактерии, активируют врожденный иммунитет через рецепторы распознавания патогенов, что усиливает продукцию проинфламаторных цито-

кинов, включая IL-1 β , IL-6, и IL-8, а также хемокинов, таких как RANTES и MCP-1 [11]. Это вызывает приток клеток иммунной системы, таких как эозинофилы и нейтрофилы, в зону воспаления, что способствует развитию и хронизации аллергического ринита.

Также обнаружено, что вирусные инфекции верхних дыхательных путей могут усиливать аллергическое воспаление через активацию хемокинов CXCL10 и CXCL9, которые привлекают Th1-клетки, что усугубляет воспалительную реакцию [1]. Эти молекулы усиливают продукцию других медиаторов воспаления и способствуют хронизации заболевания.

Цитокины и хемокины как мишени для терапии ИЗАР. Современная терапия ИЗАР направлена на подавление активности ключевых цитокинов и хемокинов с использованием различных лекарственных препаратов. Наиболее распространенными средствами являются кортикостероиды, которые подавляют продукцию как Th2-цитокинов, так и проинфламаторных хемокинов, таких как IL-8 и RANTES [5].

Биологические препараты, такие как антитела против IL-5 и IL-13, оказывают значительное влияние на уменьшение эозинофильного воспаления, снижая их уровни в крови и тканях. Например, моноклональные антитела против рецепторов IL-5 (меполизумаб) и IL-13 (лебрикизумаб) успешно применяются для лечения тяжелых форм аллергического ринита и астмы [7].

Дополнительно, антигистаминные препараты, такие как фексофенадин, снижают уровни хемокинов (RANTES, IL-8) и уменьшают хемотаксис эозинофилов, что приводит к уменьшению воспаления в слизистой носа [12].

Специфическая иммунотерапия (SIT) аллергенами также показала свою эффективность в модуляции иммунного ответа за счет снижения уровней IgE и повышения уровня IgG4, а также подавления хемокинов MCP-1 и эотаксина [8].

Перспективы иммунотерапии при ИЗАР. Дополнительные перспективы открываются в использовании специфических моноклональных антител, таких как REGN1908-1909, которые направлены на нейтрализацию аллергенов. Эти препараты продемонстрировали способность снижать уровни Th2-цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13) и хемокинов (RANTES), что привело к улучшению симптомов у пациентов с аллергическим ринитом [12].

Исследования также показывают, что использование антицитокиновых препаратов, таких как дупилумаб, может эффективно снижать воспаление у пациентов с аллергическим ринитом за счет блокировки рецепторов для IL-4 и IL-13 [9].

Заключение

Цитокины и хемокины играют ключевую роль в патогенезе инфекционно-зависимого аллергического ринита, модулируя воспалительные процессы и иммунный ответ. Инфекционные агенты усиливают продукцию этих молекул, что способствует хронизации воспаления. Таргетная терапия, направленная на подавление активности цитокинов и хемокинов, уже демонстрирует положительные результаты, а перспективные исследования в области иммунотерапии и применения TLR-агонистов могут открыть новые возможности для лечения ИЗАР. Эти направления исследований представляются перспективными для разработки эффективных методов контроля хронического аллергического воспаления.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mazzi V., Fallahi P. Role of CXCR3 chemokines in allergic rhinitis pathogenesis. *La Clinica Terapeutica*. 2017;168(1):e54-e58. <https://doi.org/10.7417/CT.2017.1983>
2. Melvin T., Ramanathan M. Role of innate immunity in the pathogenesis of allergic rhinitis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2012;20:194-198. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3283533632>
3. Shimanoe Y., Miyazaki Y., Hara H., Inokuchi A., Yoshida H. Amelioration of experimental allergic rhinitis with suppression of topical immune responses by lack of IL-27/WSX-1 signaling. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2009;102(3):223-232. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60085-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60085-3)
4. Inagaki M., Kanai K., Asano K., Suzaki H. Detection of chemokines in nasal secretions using filter paper in patients with pollinosis. *Japanese J. of Rhinology*. 2006;45(4):385-389. https://doi.org/10.7248/JJRHI1982.45.4_385
5. Weido A. J., Reece L., Alam R., Cook C. K., Sim T. Intranasal fluticasone propionate inhibits recovery of chemokines and other cytokines in nasal secretions in allergen-induced rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1996;77(5):407-415. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63340-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63340-6)
6. Jha A., Thwaites R., Tunstall T., Kon O., Shattock R., Hansel T., Openshaw P. Increased nasal mucosal interferon and CCL13 response to a TLR7/8 agonist in asthma and allergic rhinitis. *J of Allergy and Clinical Immunology*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.012>
7. Teng Y., Zhang R., Liu C., Zhou L., Wang H., Zhuang W., Hong Z. miR-143 inhibits interleukin-13-induced inflammatory cytokine and mucus production in nasal epithelial cells from allergic rhinitis patients by targeting IL13R-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015;457(1):58-64. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.12.058>
8. Gangur V., Birmingham N., Thanavorakul S., Joseph S. CCR3 and CXCR3 as drug targets for allergy: principles and potential. *Current Drug Targets. Inflammation and Allergy*. 2003;2(1):53-62. <https://doi.org/10.2174/1568010033344453>

9. Han X., Krempski J. W., Nadeau K. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation. *Allergy*. 2020;75:3100-3111. <https://doi.org/10.1111/all.14632>
10. Tsang M. S., Sun X., Wong C. The role of new IL-1 family members (IL-36 and IL-38) in atopic dermatitis, allergic asthma, and allergic rhinitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2020;20:1-8. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00937-1>
11. Abdelaziz M., Devalia J., Khair O., Bayram H., Prior A., Davies R. Fexofenadine reduces eosinophil-induced changes in permeability and release of cytokines by epithelial cells in allergic rhinitis. *J of Allergy and Clinical Immunology*. 1998;101(3):410-420. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70256-8](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70256-8)
12. Shamji M., Singh I., Layhadi J., Ito C., Karamani A., Kouser L., Sharif H., Tang J., Handijiev S., Parkin R., Durham S., Kostic A., Orengo J., Deveaux M., Kamal M., Stahl N., Yancopoulos G., Wang C. Q., Radin A. Passive prophylactic administration of a single dose of Fel d 1 monoclonal antibodies in cat-allergic subjects. *Am J of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;204(1):23-33. <https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4107OC>

Вклад авторов:

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors:

All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Портенко Елена Геннадьевна — доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, профессор, заведующая кафедрой оториноларингологии, Тверской государственный медицинский университет (170100, Российская Федерация, Тверь, Советская ул., д. 4); e.g.portenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9985-9442>

Тригубенко Регина Андреевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оториноларингологии, Тверской государственной медицинской университет (170100, Российская Федерация, Тверь, Советская ул., д. 4); reginatgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4901-7340>

Добрынин Кирилл Борисович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии, Тверской государственной медицинской университет (170100, Российская Федерация, Тверь, Советская ул., д. 4); kbd67@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5959-4902>

Information about authors

Elena G. Portenko — Doctor of Sciences (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Professor, Head of the Otolaryngology Department, Tver State Medical University (4, Sovetskaya str., Tver, Russian Federation, 170100); e.g.portenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9985-9442>

Regina A. Trigubenko — Candidate of Sciences (Med.), Assistant Professor, Otolaryngology Department, Tver State Medical University (4, Sovetskaya str., Tver, Russian Federation, 170100); reginatgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4901-7340>

Kirill B. Dobrynin — Candidate of Sciences (Med.), Associate Professor, Department of Otolaryngology, Tver State Medical University (4, Sovetskaya str., Tver, Russian Federation, 170100); kbd67@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5959-4902>

Поступила / Received 09.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2024

Принята в печать / Accepted 29.10.2024

ВОПРОСЫ РИНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616.211-002-006.5-031.81:577.27

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-24-32>

Роль эпителиальных аларминов в ремоделировании слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при разных фенотипах полипозного риносинусита

В. И. Егоров¹, О. М. Курбачева², Е. Ю. Савушкина³, Г. Р. Сетдикова⁴, М. Е. Дынева⁵,
И. П. Шиловский⁶, Е. Д. Тимотиевич⁷, В. И. Ковчина⁸, А. А. Никольский⁹,
М. У. Магомедов¹⁰, М. Р. Хаитов¹¹

^{1,3,4,10} Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, 129110, Российская Федерация

^{2,5,6,7,8,9,11} Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, 115522, Российская Федерация

¹ evi.lor-78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>

² kurbacheva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

³ galiya84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>

⁴ lizasavushkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9681-1304>

⁵ amanturliva.miramgul@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>

⁶ ip.shilovsky@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

⁷ ed0594@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9407-7054>

⁸ kvi-91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3134-5776>

⁹ aa.nikolskii@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4169-0760>

¹⁰ mmu.med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5790-281X>

¹¹ mr.khaitov@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Реферат. Полипозный риносинусит (ПРС) является хроническим заболеванием слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, этиология которого носит многофакторный характер. Полипы морфологически характеризуются стойким воспалением и необратимыми структурными изменениями в результате происходящих процессов ремоделирования слизистой оболочки. В их инициации принимают участие цитокины, которые запускают воспалительный процесс, структурную перестройку слизистой оболочки дыхательных путей. TSLP, IL-25 и IL-33 являются одними из первых цитокинов, которые продуцируются эпителиальными клетками дыхательных путей при контакте с антигеном. Все вышеперечисленное приводит к хроническому воспалению, на фоне чего полипозная ткань становится фиброзной, в связи с чем плохо поддается консервативной терапии (в том числе и таргетной), что требует хирургического вмешательства. Неоднократные операции на полости носа и околоносовых пазух могут привести к деформации лицевого скелета, что ухудшает качество жизни больных, их физическое и ментальное здоровье, социальную активность. **Цель исследования.** Определить экспрессию генов TSLP, IL-25, IL-33 в полипозной ткани и провести корреляционный анализ с морфологическими особенностями полипозной ткани, оценить их роль в ремоделировании слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при разных фенотипах полипозного риносинусита. **Заключение.** Изучение молекулярных и морфологических особенностей ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при разных фенотипах ПРС поможет в лечении данной категории больных, разработке новых препаратов для таргетной терапии.

Ключевые слова: ремоделирование слизистой оболочки, фенотипы ПРС, морфологические особенности ремоделирования, фиброзный процесс, цитокины, таргетная терапия

Для цитирования: Егоров В. И., Курбачева О. М., Савушкина Е. Ю., Сетдикова Г. Р., Дынева М. Е., Шиловский И. П., Тимотиевич Е. Д., Ковчина В. И., Никольский А. А., Магомедов М. У., Хаитов М. Р. Роль эпителиальных аларминов в ремоделировании слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология.* 2024;23(6):24–32. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-24-32>

© В. И. Егоров, О. М. Курбачева, Е. Ю. Савушкина, Г. Р. Сетдикова,
М. Е. Дынева, И. П. Шиловский, Е. Д. Тимотиевич, В. И. Ковчина,
А. А. Никольский, М. У. Магомедов, М. Р. Хаитов, 2024

Role of epithelial alarmins in remodeling of mucous membrane of nasal cavity and paranasal sinuses in different phenotypes of polypous rhinosinusitis

V. I. Egorov¹, O. M. Kurbacheva², E. Yu. Savushkina³, G. R. Setdikova⁴, M. E. Dyneva⁵, I. P. Shilovskii⁶, E. D. Timotievich⁷, V. I. Kovchina⁸, A. A. Nikol'skii⁹, M. U. Magomedov¹⁰, M. R. Khaitov¹¹

^{1,3,4,10} Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, 129110, Russian Federation

^{2,5,6,7,8,9,11} State Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, 115522, Russian Federation

¹ evi.lor-78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>

² kurbacheva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

³ galiya84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>

⁴ lizasavushkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9681-1304>

⁵ amanturliva.miramgul@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>

⁶ ip.shilovsky@nrcl.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

⁷ ed0594@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9407-7054>

⁸ kvi-91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3134-5776>

⁹ aa.nikolskii@nrcl.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4169-0760>

¹⁰ mmu.med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5790-281X>

¹¹ mr.khaitov@nrcl.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Abstract. Polypous rhinosinusitis (PRS) is a chronic disease of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses, the etiology of which is multifactorial. Polyps are morphologically characterized by persistent inflammation and irreversible structural changes as a result of ongoing mucosal remodeling processes. Cytokines take part in their initiation, which trigger the inflammatory process and restructuring of the mucous membrane of the respiratory tract. TSLP, IL-25, and IL-33 are among the first cytokines produced by respiratory tract epithelial cells upon contact with an antigen. All of the above leads to chronic inflammation, against which the polypous tissue becomes fibrous and, therefore, poorly responds to conservative therapy (including targeted therapy), which requires surgical intervention. Repeated operations on the nasal cavity and paranasal sinuses can lead to deformation of the facial skeleton, which worsens the quality of life of patients, their physical and mental health, and social activity. **Objective.** To determine the expression of the TSLP, IL-25, IL-33 genes in polypous tissue and conduct a correlation analysis with the morphological features of polypous tissue, evaluate their role in the remodeling of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses in different phenotypes of polypous rhinosinusitis. **Conclusion.** The study of the molecular and morphological features of remodeling of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses in different phenotypes of PRS will help in the treatment of this category of patients and the development of new drugs for targeted therapy.

Keywords: mucosal remodeling, PRS phenotypes, morphological features of remodeling, fibrotic process, cytokines, targeted therapy

For citation: Egorov V. I., Kurbacheva O. M., Savushkina E. Yu., Setdikova G. R., Dyneva M. E., Shilovskii I. P., Timotievich E. D., Kovchina V. I., Nikol'skii A. A., Magomedov M. U., Khaitov M. R. Role of epithelial alarmins in remodeling of mucous membrane of nasal cavity and paranasal sinuses in different phenotypes of polypous rhinosinusitis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(6):24-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-24-32>

Введение

Особенностью полипозного риносинусита является образование полипов вследствие выпячивания слизистой оболочки и подслизистой основы под воздействием факторов внешней и внутренней среды. При детальном изучении клеточного состава полипозной ткани выявлено, что полипы состоят из эпителиальных клеток, фибробластов, эозинофилов, CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток,

В-клеток, макрофагов, тучных и дендритных клеток. Гистологически полипы тоже имеют ряд особенностей: истончение или утолщение базальной мембраны, изменение плотности желез, стойкое воспаление слизистой оболочки, пролиферация сосудов и увеличение их проницаемости, аномальное отложение внеклеточного матрикса с локальным его отеком и деградацией, структурной перестройкой слизистой оболочки и подслизи-

стой основы [1]. Считается, что основными клетками в полипозной ткани являются эпителиальные клетки и фибробласты, а последние, в свою очередь, обеспечивают механическую прочность и опорный каркас для внеклеточного матрикса (ВКМ), а также играют важную роль в ремоделировании при многих патологических состояниях дыхательных путей, в том числе при полипозном риносинусите и бронхиальной астме [2, 3].

Стоит также отметить, что любой длительный воспалительный процесс, а также травматическое повреждение тканей в результате хирургических вмешательств завершаются структурной реорганизацией слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух благодаря привлечению к месту воспаления фибробластов [4]. Активация, поддержание и усиление воспаления при ПРС происходят благодаря цитокинам, которые обладают разными биологическими свойствами: генерируют и модулируют межклеточную коммуникацию в иммунологических реакциях, а также ответную реакцию организма на взаимодействие с антигенами. Со временем представление об патогенезе ПРС усложнилось, что позволило на основании современных данных об соотношении цитокинов в полипозной ткани выделить следующие эндотипы ПРС: а) преимущественно эозинофильные, обусловленные T2-воспалением; б) преимущественно нейтрофильные, обусловленные T1-воспалением; в) смешанные с преобладанием Th17- или Th22- маркеров воспаления. Представленные эндотипы обладают широким спектром воспалительных профилей, что сильно коррелирует с фенотипами ПРС [5].

Таким образом, это доказывает, что профиль цитокинов не только играет центральную роль в патогенезе ПРС, но и является ключевым фактором, влияющим на клиническую картину, течение заболевания и его прогноз. Одними из таких цитокинов являются эпителиальные алармины. Тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-25 и IL-33 составляют сложную сеть для регуляции функции местного иммунитета. Зарубежными исследователями было обнаружено, что сильная экспрессия генов IL-25, IL-33 и TSLP в слизистой оболочке при ПРС является важным маркером характера воспаления [6, 7]. Например, сверхэкспрессия гена IL-25 в ответ на взаимодействие с антигеном говорит о T2-доминантном характере иммунного ответа с преобладанием эозинофилов.

Кроме того, продукцию IL-33 активируют цитокины типа Th2 в наивных Т-клетках и Т-клетках памяти, что усиливает хронический воспалительный процесс при ПРС [8]. Также TSLP взаимодействует как с иммунными клетками, так и с эпителиальными, благодаря тому что большое количество типов клеток экспрессирует рецеп-

тор TSLPR [эозинофилы, базофилы, тучные клетки, гладкомышечные клетки дыхательных путей, врожденные лимфоидные клетки типа 2 (ILC2), лимфоциты, дендритные клетки, гемопоэтические клетки-предшественники и моноциты/макрофаги] [9, 10], а сам TSLP действует как посредник между клетками дыхательных путей [11, 12]. А так как ПРС очень часто сочетается с патологией нижних дыхательных путей, это может являться ключевой молекулярной особенностью в патогенезе обоих заболеваний [13, 14]. Поэтому изучение уровня экспрессии эпителиальных аларминов в полипозной ткани и морфологических изменений полипозной ткани поможет более детально изучить причины ремоделирования слизистой оболочки дыхательных путей при разных фенотипах ПРС на молекулярном уровне.

Цель исследования

Определить экспрессию генов TSLP, IL-25, IL-33 в полипозной ткани и провести корреляционный анализ с морфологическими особенностями полипозной ткани, оценить их роль в ремоделировании слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при разных фенотипах полипозного риносинусита.

Пациенты и методы исследования

В исследовании приняли участие 96 добровольцев. Для данного исследования отобрано 72 пациента с разными фенотипами ПРС, группу сравнения составили 24 участника, не имевших ПРС, атопии и БА.

Деление пациентов на группы проводилось после лабораторных и инструментальных методов исследования, в каждую группу входило по 24 участника. Постановка диагноза «полипозный риносинусит» происходила на основании данных эндоскопического осмотра полости носа, МСКТ околоносовых пазух, а также морфологического исследования, данных анамнеза и жалоб. Диагностика бронхиальной астмы и аллергических заболеваний проводилась совместно с врачом аллергологом-иммунологом на основе данных тщательного сбора анамнеза, клинической картины, стандартных клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. Для подтверждения или исключения атопии проводились кожные прик-тесты с использованием стандартизированных диагностических аллергенов.

I группа являлась группой сравнения («Норма»), во II группу входили пациенты с ПРС в сочетании с атопической формой бронхиальной астмы («ПРС+БА+IgE»), в III группу — пациенты с ПРС в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмы («ПРС + БА-IgE»), в IV группу — пациенты с ПРС без коморбидной патологии («ПРС»).

У пациентов из группы сравнения определяли экспрессию генов эпителиальных аларминов (IL-25, IL-33 и TSLP) методом ПЦР в режиме реального времени (РВ-ПЦР) в слизистой оболочке задних концов нижних носовых раковин (данный материал набирался во время проведения плановых хирургических вмешательств в целях улучшения носового дыхания).

Всем пациентам проводился забор полипозной ткани для морфологического исследования. Полученный материал помещали в 10%-ный забуференный раствор формалина, затем заливали в парафин и депарафинировали по стандартной схеме, в последующем окрашивали гематоксилином и эозином. Для получения цветного изображения с последующим морфометрическим анализом стеклопрепараты сканировали при помощи сканирующего микроскопа Leica Aperio AT2.

Методом РВ-ПЦР определили экспрессию генов IL-25, IL-33 и TSLP в полипозной ткани, а в качестве нормализующего гена использовали ген HВ-АСТIN. РВ-ПЦР осуществляли с использованием набора реактивов Синтол (Россия) и амплификатора IQ5 (BioRad, США).

Статистический анализ фактических данных проводили при помощи пакета статистических программ Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования было выявлено, что у больных из группы «ПРС+БА+IgE» повышена экспрессия IL-25 по

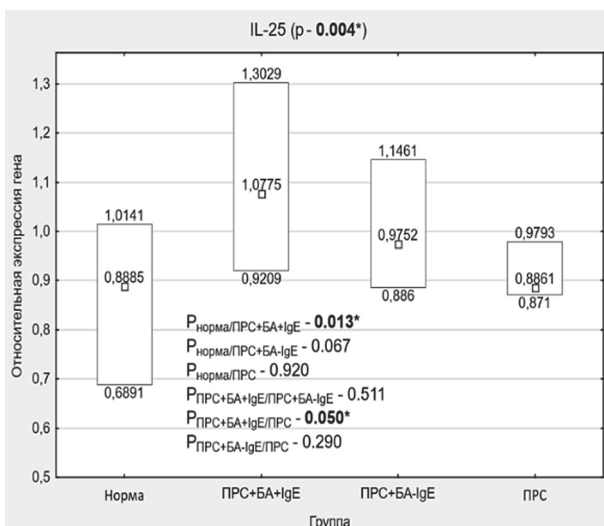


Рис. 1. Уровень экспрессии IL-25 в полипозной ткани и слизистой оболочке задних концов нижних носовых раковин, результаты представлены в виде Me [Q25%; Q75%] Min и Max значения

Fig. 1. IL-25 expression level in polyposis tissue and the "Normal" group, the results are presented as Me [Q25%; Q75%] Min and Max values

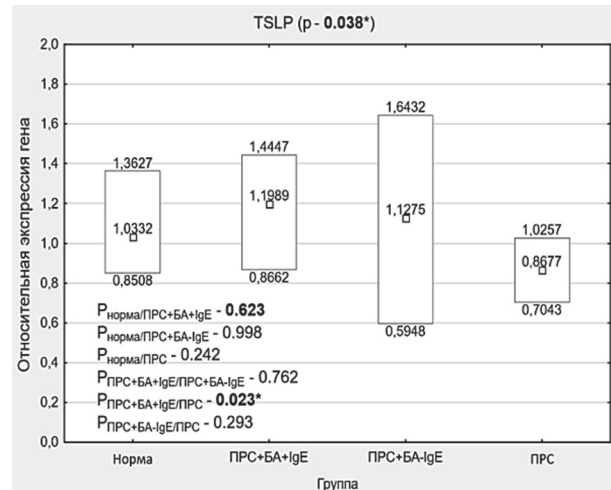


Рис. 2. Уровень экспрессии TSLP в полипозной ткани и слизистой оболочке задних концов нижних носовых раковин, результаты представлены в виде Me [Q25%; Q75%] Min и Max значения

Fig. 2. TSLP expression level in polyposis tissue and the "Normal" group, the results are presented as Me [Q25%; Q75%] Min and Max values

сравнению с группой «Норма» [p = 0,013], «ПРС» [p = 0,050] и «ПРС+БА-IgE» [0,511] (рис. 1).

Экспрессия TSLP преобладает в группе «ПРС+БА+IgE» по сравнению с группой «ПРС» [p = 0,023] и группой «ПРС+БА-IgE» [p = 0,762] (рис. 2).

Также обнаружено, что экспрессия IL-33 снижена в группе «ПРС+БА-IgE» по отношению к группе «ПРС+БА+IgE» [p = 0,027] (рис. 3), что подтверждает тот факт, что высокие показатели

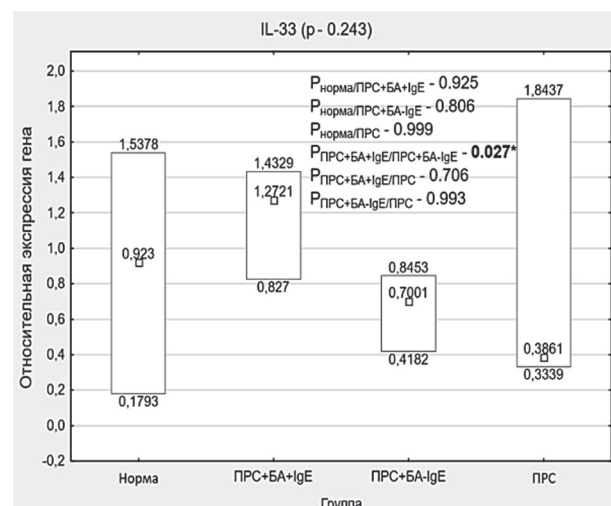


Рис. 3. Уровень экспрессии IL-33 в полипозной ткани и слизистой оболочке задних концов нижних носовых раковин, результаты представлены в виде Me [Q25%; Q75%] Min и Max значения

Fig. 3. IL-33 expression level in polyposis tissue and the "Normal" group, the results are presented as Me [Q25%; Q75%] Min and Max values

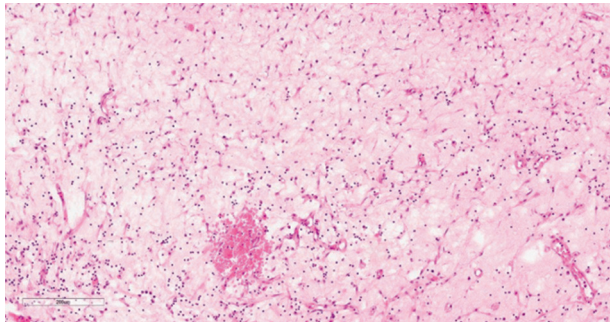


Рис. 4. Строма — тотальный отек. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

Fig. 4. Stroma — total edema. Hematoxylin and eosin staining. ×400

экспрессии IL-33 в группе «ПРС+БА+IgE» способствуют развитию и поддержанию воспалительного процесса у данной категории больных.

Кроме того, мы изучили морфологические изменения полипозной ткани при разных фенотипах ПРС и провели корреляционный анализ с результатами экспрессии генов эпителиальных аларминов. По проведенному морфологическому исследованию полипозной ткани выявлен ряд особенностей для каждой из групп.

Во всех группах представлен эозинофильный тип полипа, а структурные особенности для каждого фенотипа характеризуют течение воспалительного процесса. Например, в группе «ПРС» в полипе преобладает отек, но при этом полностью сохранен респираторный эпителий, базальная мембрана тонкая, что благоприятствует присоединению бактериальной инфекции и развитию гнойного воспаления (рис. 4).

Для группы «ПРС + БА + IgE» в структуре полипа преобладают эозинофилы, эпителий с метаплазией различной степени выраженности. Но отличительное их свойство — это неизменная толщина базальной мембраны, что, вероятно, является приспособительным защитным механизмом против иммунопатологических местных реакций (рис. 5).

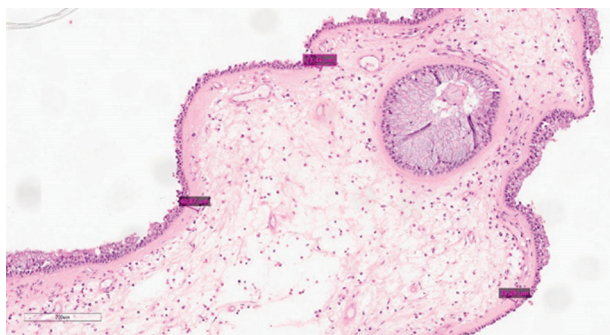


Рис. 5. Толщина базальной мембраны. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

Fig. 5. Basement membrane thickness. Hematoxylin and eosin staining. ×400

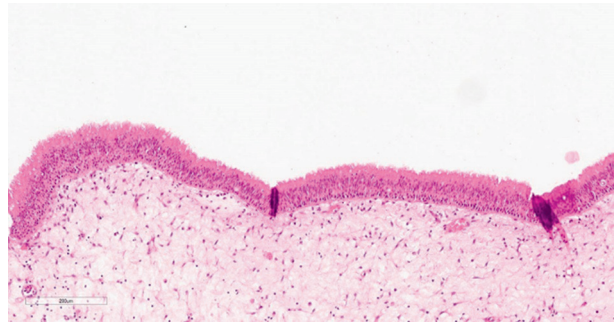


Рис. 6. Истончение базальной мембраны. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

Fig. 6. Thinning of the basement membrane. Hematoxylin and eosin staining. ×400

Для группы «ПРС + БА-IgE» характерно преобладание фиброза в структуре полипа. Эпителий имеет ряд особенностей — с плоскоклеточной метаплазией, с выраженным отеком стромы и тонкой базальной мембраной, с плотной воспалительной инфильтрацией с наличием бокаловидных клеток. Наличие бокаловидных клеток в фиброзном типе полипа благоприятствует продукции густого слизистого секрета, что играет важную роль в защите эпителия от внешних раздражителей, уменьшении распространения воспалительного процесса (рис. 6).

Кроме того, нами были подсчитаны размер базальной мембраны и толщина стромы для каждой из групп. Результаты представлены в табл. 1.

В результате анализа статистических данных выявлено, что повреждение базальной мембраны больше выражено в группе «ПРС» по сравнению с другими группами. Стоит отметить, при анализе толщины подлежащей стромы было выявлено, что ее наибольшей толщиной в группе «ПРС + БА + IgE» по сравнению с другими группами (см. табл. 1).

Для определения взаимосвязи морфологических изменений с экспрессией генов эпителиальных аларминов был выполнен корреляционный анализ в группах «ПРС+БА+IgE», «ПРС+БА-IgE» и «ПРС» и (табл. 2, 3, 4 соответственно).

Корреляционные связи толщины стромы с эпителиальными аларминами в группе «ПРС», оцененные с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, статистически не значимы (табл. 4).

Результаты корреляционного анализа показали, что экспрессия генов эпителиальных аларминов, в частности IL-25 и TSLP, имеет прямую связь с размером базальной мембраны в группе «ПРС» ($r_{xy} = 0,728$; $p = 0,017$), т. е. чем больше повреждение базальной мембраны, тем больше показатели этих аларминов. Вероятно, это связано с тем, что данные цитокины в основном вырабатываются эпителиальными клетками в ответ на контакт с антигеном, что является неспецифической

Таблица 1
 Результаты измерения размера базальной мембраны и толщины стромы, Me [Q25%; Q75%]
 Table 1
 Results of measuring the size of the basement membrane and stromal thickness, Me [Q25%; Q75%]

Показатель	Группа	Значение опросника	p
Размер базальной мембраны	ПРС+БА+IgE	6,0 [5,0; 8,0]	$p = 0,533$ $P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС+БА-IgE}} = 0,582$ $P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС}} = 0,618$ $P_{\text{ПРС+БА-IgE/ПРС}} = 0,997$
	ПРС+БА-IgE	8,0 [4,0; 13,0]	
	ПРС	6,0 [6,0; 15,0]	
Толщина стромы	ПРС+БА+IgE	45,0 [25,0; 117,0]	$p = 0,389$ $P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС+БА-IgE}} = 0,443$ $P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС}} = 0,989$ $P_{\text{ПРС+БА-IgE/ПРС}} = 0,497$
	ПРС+БА-IgE	60,0 [53,0; 75,0]	
	ПРС	50,0 [38,0; 91,0]	

Таблица 2
 Корреляционный анализ между размером базальной мембраны и толщины стромы с эпителиальными аларминами в группе «ПРС+БА+IgE»
 Table 2
 Correlation analysis between the size of the basement membrane and stromal thickness with epithelial alarmins in the group “PRS+BA+IgE”

Показатель		IL25	TSLP	IL33
Размер базальной мембраны	Коэффициент корреляции	,209	,100	,528
	Значение (двухсторонняя)	,538	,784	,179
Толщина стромы	Коэффициент корреляции	,818**	,248	,000
	Значение (двухсторонняя)	,002	,489	1,000

Таблица 3
 Корреляционный анализ между размером базальной мембраны и толщины стромы с эпителиальными аларминами в группе «ПРС+БА-IgE»
 Table 3
 Correlation analysis between the size of the basement membrane and the thickness of the stroma with epithelial alarms in the “PRS+BA-IgE” group

Показатель		IL25	TSLP	IL33
Размер базальной мембраны	Коэффициент корреляции	,102	,240	-,073
	Значение (двухсторонняя)	,766	,477	,864
Толщина стромы	Коэффициент корреляции	-,032	,445	-,651
	Значение (двухсторонняя)	,925	,170	,081

Таблица 4
 Корреляционные связи размера базальной мембраны и толщины стромы с эпителиальными аларминами в группе «ПРС»
 Table 4
 Correlations between the size of the basement membrane and stromal thickness with «epithelial alarmins» in the “PRS” group

Показатель		IL25	TSLP	IL33
Размер базальной мембраны	Коэффициент корреляции	,728*	,780*	,082
	Значение (двухсторонняя)	,017	,013	,821
Толщина стромы	Коэффициент корреляции	-,214	,143	-,286
	Значение (двухсторонняя)	,645	,760	,493

ответной защитной реакцией. Кроме того, IL-25 и TSLP принимают участие в ремоделировании дыхательных путей, приводя к многочисленным структурным изменениям от фиброза до сильного отека собственной пластинки, отложению коллагена, неоваскуляризации, гиперреактивности дыхательных путей. В группе «ПРС+БА+IgE» выявлена прямая корреляционную связь между толщиной стромы (ее отеком) с IL25 ($r_{xy} = 0,818$; $p = 0,002$), при повышении его значения увеличивалась ее толщина. Это обусловлено тем, что действие IL-25 связано с усилением эозинофилии и T2-доминантным иммунным ответом, что приводит к активации IL-4, IL-5, IL-13, большому скоплению тучных клеток в зоне воспаления, их дегрануляции, высвобождению гистамина и как следствие, образованию отека. В группе «ПРС+БА-IgE» не выявлено корреляционных связей между эпителиальными аларминами с размером базальной мембраны и толщиной стромы.

Дальнейшее изучение эпителиальных аларминов и морфологических изменений полипозной ткани является перспективным направлением, что поможет в поиске новых способов лечения больных с разными фенотипами ПРС.

Заключение

Таким образом, изучение роли цитокинов в структурной перестройке слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при разных фенотипах ПРС, направленное на понимание патогенеза ПРС на молекулярном уровне, поможет в создании новых моноклональных антител для таргетной терапии, которые будут прицельно действовать на причинно-значимую молекулу, не подавляя работы всей иммунной системы. Стоит также отметить, что лечение ПРС должно быть комплексным, то есть хирургическим и терапевтическим. Хирургическое лечение необходимо проводить первым этапом, если по данным предварительного морфологического исследования (после проведения биопсии) установлено необратимое изменение полипозной ткани (преобладание фиброзного компонента), а также для устранения механической обструкции полости носа и ОНП, улучшения аэродинамики ОНП. Второй этап — терапевтическое поддержание послеоперационного эффекта. Для этого лечение должно быть грамотно подобрано, с учетом молекулярных и морфологических характеристик патогенеза каждого фенотипа ПРС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Li X., Tao Y., Li X. Expression of MMP-9/TIMP-2 in nasal polyps and its functional implications. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8:14556-14561.
2. Soler Z. M., Mace J. C., Litvack J. R., Smith T. L. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. *American journal of rhinology & allergy.* 2012;26(2):110-116. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3741>
3. Cho J. S., Kang J. H., Shin J. M., Park I. H., Lee H. M. Inhibitory Effect of Delphinidin on Extracellular Matrix Production via the MAPK/NF-kappaB Pathway in Nasal Polyp-Derived Fibroblasts. *Allergy, asthma & immunology research.* 2015;7(3):276-282. <https://doi.org/10.4168/air.2015.7.3.276>
4. Cho J. S., Kang J. H., Um J. Y., Han I. H., Park I. H., Lee H. M. Lipopolysaccharide induces proinflammatory cytokines and MMP production via TLR4 in nasal polyp derived fibroblast and organ culture. *PLoS One.* 2014;9: e90683.
5. Tomassen P., Vandeplas G., Van Zele T., Cardell L.O., Arebro J., Olze H., Förster-Ruhrmann U., Kowalski M. L., Olszewska-Ziaber A., Holtappels G. et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137:1449-1456.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1324>
6. Boita M., Garzaro M., Raimondo L. et al. Eosinophilic inflammation of chronic rhinosinusitis with nasal polyps is related to OX40 ligand expression. *Innate Immunity.* 2015;21(2):167-174. <https://doi.org/10.1177/1753425914523460>
7. Ziegler S. F. Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;130(4):845-852. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.010>
8. Blom L., Poulsen B. C., Jensen B. M., Hansen A., Poulsen L. K. IL-33 induces IL-9 production in human CD4+ T cells and basophils. *PLoS One.* 2011;6: e21695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021695>
9. Gauvreau G. M., Sehmi R., Ambrose C. S., Griffiths J. M. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24:777-792.
10. Ziegler S. F., Roan F., Bell B. D., Stoklasek T. A., Kitajima M., Han H. The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). *Adv Pharmacol.* 2013; 66:129-155.
11. Gauvreau G. M., Sehmi R., Ambrose C. S., Griffiths J. M. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24:777-792.
12. Dölle-Bierke S., Plank-Habibi S., Schäfer C., Ahrens B., Ballmer-Weber B., Beyer K., Blümchen K., Huttegger I., Jappe U., Kleine-Tebbe J., Lange L., Lau S., Lepp U., Mahler V., Müller S., Saloga J., Schnadt S., Szepfalusi Z., Treudler R., Wassmann-Otto A. Dietary implications in acetylsalicylic acid intolerance. *Allergo J Int.* 2020;29: 93-96.
13. Шиловский И. П., Курбачева О. М., Дынева М. Е., Тимошенко Д. О., Савушкина Е. Ю., Савлевич Е. Л., Егоров В. И., Русак Т. Е., Ковчина В. И., Никольский А. А., Юмашев К. В., Тимогевич Е. Д., Пичугин А. В., Атауллаханов Р. И., Кудлай Д. А., Хаитов М. Р. Тяжелое течение полипозного риносинусита, ассоциированного с неаллергической бронхиальной астмой. *Иммунология.* 2023; 44(6):731–753. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-6-731-753>

- Shilovskiy I. P., Kurbacheva O. M., Dyneva M. E., Timoshenko D. O., Savushkina E. Yu., Savlevich E. L., Egorov V. I., Rusak T. E., Kovchina V. I., Nikolskii A. A., Yumashev K. V., Timotievich E. D., Pichugin A. V., Ataulakhanov R. I., Kudlay D. A., Khaitov M. R. Severe polypous rhinosinusitis associated with non-allergic bronchial asthma. *Immunologiya*. 2023;44(6):731-753. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-6-731-753>
14. Dyneva M., Kurbacheva O., Shilovskiy I., Savlevich E., Savushkina E., Nikolskii A., Kovchina V., Khaitov M., Kudlay D. A. The change of the processes of angiogenesis and proliferation of epithelial cells in patients suffer from chronic rhinosinusitis with nasal polyps comorbid with asthma. *Allergy*. 2021;76(S110):110.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-45-10031 (<https://rscf.ru/project/23-45-10031/>)

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-45-10031 (<https://rscf.ru/project/23-45-10031/>)

Вклад авторов:

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors:

Authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Виктор Иванович Егоров — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий отделом головы и шеи, заведующий кафедрой оториноларингологии, заслуженный врач РФ, член правления Российской ассоциации оториноларингологов, член профильной комиссии по оториноларингологии Министерства здравоохранения РФ, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, д. 61, к. 2); evi.lor-78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>

Курбачева Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением бронхиальной астмы, Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России (115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 24); kurbacheva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Сетдикова Галия Равиловна — доктор медицинских наук, руководитель отделения морфологической диагностики отдела онкологии, главный научный сотрудник патологоанатомического отделения (с прозекторской), Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, д. 61, к. 2); galiya84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>

Елизавета Юрьевна Савушкина — научный сотрудник отделения оториноларингологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, д. 61, к. 2); lizasavushkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9681-1304>

Дынева Мирангуль Есенгельдыевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы, Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России (115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 24); amanturliva.miramgul@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>

Шиловский Игорь Петрович — доктор биологических наук, заместитель директора по науке и инновациям, Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России (115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 24); ip.shilovsky@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

Тимогиевич Екатерина Драгановна — научный сотрудник лаборатории противовирусного иммунитета, Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России (115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 24); ed0594@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9407-7054>

Ковчина Валерия Ивановна — научный сотрудник лаборатории противовирусного иммунитета, Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России (115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 24); kvi-91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3134-5776>

Никольский Александр Аркадьевич — научный сотрудник лаборатории противовирусного иммунитета, Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России (115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 24); aa.nikolskii@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4169-0760>

Магомедов Мурад Умарович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения оториноларингологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, д. 61, к. 2); mmu.med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5790-281X>

Хайтов Муса Рахимович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России (115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 24); mr.khaitov@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Information about authors

Viktor I. Egorov — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of the Head and Neck Department, Vladimirsy Moscow Regional Research Clinical Institute (2, 6, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation, 129110); evi.lor-78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>

Oksana M. Kurbacheva — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Head of the Department of Bronchial Asthma, State Scientific Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia (24, Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115522); kurbacheva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Galiya R. Setdikova — Doctor of Sciences (Med.), Head of the Department of Morphological Diagnostics of the Oncology Department, Chief Researcher of the Pathology Department (with the autopsy room), Vladimirsy Moscow Regional Research Clinical Institute (2, 6, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation, 129110); galiya84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>

Elizaveta Yu. Savushkina — Researcher at the Department of Otorhinolaryngology, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (2, 6, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation, 129110); lizasavushkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9681-1304>

Miramgul' E. Dyneva — Candidate of Sciences (Med.), Junior Researcher, Department of Bronchial Asthma, State Scientific Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia (24, Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115522); amanturliva.miramgul@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>

Igor' P. Shilovskii — Doctor of Sciences (Biol.), Deputy Director for Science and Innovation, State Scientific Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia (24, Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115522); ip.shilovskiy@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

Ekaterina D. Timotievich — Researcher of the Antiviral Immunity Laboratory, State Scientific Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia (24, Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115522); ed0594@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9407-7054>

Valeriya I. Kovchina — Researcher of the Antiviral Immunity Laboratory, State Scientific Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia (24, Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115522); kvi-91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3134-5776>

Aleksandr A. Nikolskii — Researcher of the Antiviral Immunity Laboratory, State Scientific Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia (24, Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115522); aa.nikolskii@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4169-0760>

Murad U. Magomedov — Candidate of Sciences (Med.), Research Fellow at the Department of Otorhinolaryngology, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (2, 6, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation, 129110); mmu.med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5790-281X>

Musa R. Khaitov — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Corresponding Member RAS, Director, State Scientific Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia (24, Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115522); mr.khaitov@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Поступила / Received 02.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 11.07.2024

Принята в печать / Accepted 29.10.2024

ВОПРОСЫ РИНОЛОГИИ

«Дискуссии об обонянии»

Учитывая большой отклик читателей на затронутые вопросы обонятельной функции, мы продолжаем наш раздел «Дискуссии об обонянии». Интерес к данной области связан не только с проблемами диагностики и лечения обонятельной дисфункции, но и с большим культурным воздействием обонятельных проблем на различные аспекты культурной жизни человечества. В 1991 г. вышло первое издание книги профессора С. В. Рязанцева «В мире запахов и звуков», где впервые были затронуты культурологические проблемы обонятельной функции. С тех пор прошло более 30 лет, но внимание к этому вопросу не ослабевает, что подтверждается 10 новыми изданиями данной книги.

На XIII Петербургском форуме оториноларингологов России, проходившем в апреле 2024 г. в Санкт-Петербурге впервые была выделена секция, посвященная обонянию и нарушению обонятельной функции. Несмотря на относительно узкую тематику, она вызвала большой интерес участников, и в продолжении дискуссий данной секции мы вводим новый раздел в нашем журнале: дискуссии об обонянии.

Научная статья

УДК 616.98-036.11:616.214.8-081.1-085

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-33-44>

Профилактика и лечение COVID-19 и подобных ей инфекций отечественными методами биологической и медицинской инженерии

**В. В. Педдер¹, В. М. Свистушкин², Е. В. Хрусталева³, С. И. Щукин⁴, С. В. Морозова⁵,
Т. В. Соломатина⁶, В. К. Косенок⁷, Ж. Массард⁸, М. В. Свистушкин⁹,
А. В. Педдер¹⁰, С. П. Попов¹¹**

^{1,10} Научно-производственное предприятие «Метромед», Омск, 644012, Российская Федерация

^{2,5,9} Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, 119991, Российская Федерация

³ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, 656038, Российская Федерация

⁴ Московский государственный технический университет им. Н. Э. Баумана, Москва, 105005, Российская Федерация

⁶ Комитет Государственной Думы по охране здоровья, Москва, 103265, Российская Федерация

^{7,11} Омский государственный медицинский университет, Омск, 644099, Российская Федерация

⁸ Страсбургский университет, CS 90032, Страсбург, Франция

¹ metromed@mail.ru✉

² svvm3@yandex.ru

³ lorob@mail.ru

⁴ schookin2200@yahoo.com

⁵ napopravku.ru

⁶ tv.solomatina@mail.ru

⁷ victorkosenok@gmail.com

⁸ victorkosenok@gmail.com

⁹ svistushkin_m_v@staff.sechenov.ru

¹⁰ metromed@mail.ru

¹¹ mis.nastyazub@mail.ru

© В. В. Педдер, В. М. Свистушкин, Е. В. Хрусталева, С. И. Щукин,
С. В. Морозова, Т. В. Соломатина, В. К. Косенок, Ж. Массард,
М. В. Свистушкин, А. В. Педдер, С. П. Попов, 2024

Реферат. Предложен метод лечения дизосмии, вызванной коронавирусной инфекцией, реализующий комбинированную медицинскую технологию воздействия физическими и физико-химическими факторами, включающими наружную аэрацию кожного покрова в области глаз озон/NO-содержащей газовой смесью, озон/NO- или озонид/NO-ультразвуковую санацию обонятельного эпителия слизистой полости носа, эндоназальное освечивание обонятельной области слизистой оболочки носовых полостей, внутривенное капельное введение в кровяную, лимфатическую и интерстициальную системы организма лекарственных веществ, инициирование термоконтрастного воздействия на кожный покров пациента, прием энтерально (per os) и до приема пищи — 5–10% озонид/NO-содержащей масляной эмульсии типа «масло в воде», а также прием янтарной кислоты.

Ключевые слова: дизосмия, коронавирусная инфекция Covid-19, вирус SARS-CoV-2, обоняние, обонятельные расстройства, обонятельный эпителий, эндоназальное освечивание, термоконтрастное воздействие

Для цитирования: Педдер В. В., Свистушкин В. М., Хрусталева Е. В., Шукин С. И., Морозова С. В., Соломатина Т. В., Косенок В. К., Массард Ж., Свистушкин М. В., Педдер А. В., Попов С. П. Профилактика и лечение COVID-19 и подобных ей инфекций отечественными методами биологической и медицинской инженерии. *Российская оториноларингология*. 2024;23(6):33–44. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-33-44>

RHINOLOGY ISSUES

„Discussions on Olfaction“

Science article

Prevention and treatment of COVID-19 and similar infections by domestic methods of biological and medical engineering

V. V. Pedder¹, V. M. Svistushkin², E. V. Khrustaleva³, S. I. Shchukin⁴, S. V. Morozova⁵, T. V. Solomatina⁶, V. K. Kosenok⁷, Zh. Massard⁸, M. V. Svistushkin⁹, A. V. Pedder¹⁰, S. P. Popov¹¹

^{1,10} Research and Production Enterprise Metromed, Omsk, 644012, Russian Federation

^{2,5,9} Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

³ Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation

⁴ Bauman Moscow State Technical University, Moscow, 105005, Russian Federation

⁶ State Duma Committee on Health Protection, Moscow, 103265, Russian Federation

^{7,11} Omsk State Medical University, Omsk, 644099, Russian Federation

⁸ University of Strasbourg, CS 90032, Strasbourg, France

¹ metromed@mail.ru✉

² svvm3@yandex.ru

³ lorob@mail.ru

⁴ schookin2200@yahoo.com

⁵ napopravku.ru

⁶ tv.solomatina@mail.ru

⁷ victorkosenok@gmail.com

⁸ victorkosenok@gmail.com

⁹ svistushkin_m_v@staff.sechenov.ru

¹⁰ metromed@mail.ru

¹¹ mis.nastyazub@mail.ru

Abstract. A method has been proposed for the treatment of dysosmia caused by coronavirus infection, which implements a combined medical technology of exposure to physical and physicochemical factors, including external aeration of the skin in the eye area with an ozone/NO-containing gas mixture, ozone/NO- or ozonide/NO-ultrasonic sanitation of the olfactory epithelium of the nasal mucosa, endonasal illumination of the olfactory mucosa, intravenous drip administration of drugs into the blood, lymph, and interstitial systems of the body, initiation of thermocontrast effects on the patient's skin, oral administration and before meals of 5–10% ozonide/NO-containing oil-in-water emulsion as well as intake of succinic acid.

Keywords: dysosmia, coronavirus infection COVID-19, SARS-CoV-2 virus, olfaction, olfactory disorders, olfactory epithelium, endonasal illumination, thermal contrast effect

For citation: Pedder V. V., Svistushkin V. M., Khrustaleva E. V., Shchukin S. I., Morozova S. V., Solomatina T. V., Kosenok V. K., Massard Zh., Svistushkin M. V., Pedder A. V., Popov S. P. Prevention and treatment of COVID-19 and similar infections by domestic methods of biological and medical engineering. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(6):33-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-33-44>

Введение

Обоняние — первое по развитию в процессе эволюции из пяти чувств человека, играющее важную роль в регуляции эмоций, настроения и памяти, сексуальном поведении, предупреждении человека об опасности, информировании об изменении окружающей среды, в анализе вкуса пищи (Уэстон Т., 1998). Обонятельные расстройства среди населения встречаются все чаще, однако истинная распространенность остается неясной [1, 2].

Расстройства обонятельной функции часто связаны с периферическими нарушениями обоняния, вызванными поражением на уровне нейроэпителиальных клеток полости носа и обонятельных нервов. При этом обонятельные рецепторы подвержены комплексу воздействий окружающей среды, связанных с дыханием. Результатом воздействия повреждающих факторов на структуры обонятельного эпителия служат частичное или значительное разрушение и дегенерация рецепторных обонятельных клеток и обонятельных желез и, как следствие, снижение обонятельной функции. При заболеваниях полости носа часто наблюдают поражение обонятельных клеток и обонятельных нитей — начальной части обонятельного нерва.

Распространенность обонятельных нарушений обусловлена полиэтиологичностью обонятельных расстройств. В то же время одним из главных этиологических факторов нарушения обоняния считают инфекционный фактор, реализуемый бактериями и грибами, но чаще всего причинным фактором дизосмии выступают вирусы. Это определяется способностью нейротропных вирусов, например вирусов гриппа, полиомиелита и иных опасных инфекций, при повреждении респираторного и обонятельного эпителия, а также чувствительной и вегетативной иннервации проникать из полости носа по аксональным и периневральным путям в полость черепа [3–5], вызывая поражение не только рецепторного аппарата обонятельного анализатора, но и волокон обонятельного нерва с нарушением функции центральных отделов обонятельного анализатора. При повреждении рецепторного обонятельного эпителия регистрируются дегенеративные изменения в обонятельных луковицах [6].

Вызовом настоящего времени явился фактор, реализуемый новой коронавирусной инфекцией — вирусом SARS-CoV-2, представляющим собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, а также иными коронавирусными инфекциями: HCoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1, циркулирующими ежегодно среди населения в структуре острых респираторных инфекций и поражающими, как правило, верхние дыхательные пути в легкой и среднетяжелой форме [7]. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 включена в перечень заболеваний, опасных для окружающих [8], так как имеет высокую контагиозность, передается при контакте: воздушно-капельным путем, через воду, предметы общего пользования и пр. Входные ворота возбудителя — эпителий верхних отделов дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальный этап заражения — проникновение вируса в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2), экспрессированных на поверхности клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также эндотелия и макрофагов. Нуклеокапсидный белок вируса обнаруживают в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, слезной жидкости.

Некоторыми показателями, характерными в определении заболевания COVID-19, клинически проявляемыми в виде острой респираторной инфекции при температуре тела выше 37,5 °С и насыщении крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO_2) < 95%, являются один или более из следующих признаков: кашель — сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности и боли в грудной клетке, обструкция дыхательных путей и в первую очередь бронхиол, где бронхогенная инфекция, вызванная коронавирусом в ассоциации с анаэробной инфекцией, приводит к воспалению, развитию отека со стороны межклеточной ткани, нарушению микроциркуляции, гипоксии, ацидозу и нарушениям со стороны иммунной системы. Наблюдаемые симптомы: боль в горле, сухость в полости носа, заложенность носа или умеренная ринорея — не выражены, снижение или потеря обоняния (гипосмия или anosmia), потеря вкуса (дисгевзия),

конъюнктивит, слабость, мышечные боли, головная боль, кожная сыпь, рвота, диарея при отсутствии иных причин, объясняющих клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза.

Обонятельные расстройства, вызванные вирусом SARS-CoV-2 — частый симптом у пациентов с этой инфекцией. Актуальность проблемы обусловлена тем, что при подтвержденном диагнозе COVID-19 от 20 до 85% из них были жалобы на нарушение обоняния [7–10], типичные для COVID-19 кожные высыпания, которые, как и дизосмия, рассматриваются как субклинические маркеры и прогностические признаки начала и купирования коронавирусной инфекции. Известно, что наибольшая вирусная нагрузка при поражении вирусом SARS-CoV-2 наблюдается в носовой полости. Механизм потери обоняния при инфекции SARS-CoV-2 изучен недостаточно, но имеются данные о том, что вирус прикрепляется к поверхности ресничек эпителия, разрушая их с нарушением мукоцилиарного клиренса.

Имеются сообщения [11], указывающие на инфицирование SARS-CoV-2 поддерживающих клеток и сосудистых перicyтов обонятельного эпителия и обонятельной луковицы, что объясняют высокой плотностью рецепторов АПФ-2 в этой области. По данным МРТ размер инфицированной обонятельной луковицы не изменяется [12]. Однако известен клинический случай anosмии у пациента 27 лет, на фоне COVID-19, с признаками отека обонятельных луковиц и блока обоня-

тельной щели [13], что указывает на возможность проникновения вируса SARS-CoV-2 в полость черепа и далее в центральные отделы головного мозга (рис. 1). По-видимому, имеет место преодоление назоэнцефалического барьера через отверстия в решетчатой кости носовой полости, являющиеся путем прохода ветвей обонятельного нерва в полость черепа к обонятельной луковице [14 и др.].

В целом в патогенезе дизосмии, инициируемой вирусом SARS-CoV-2, можно определить наличие ряда звеньев патологического круга развития заболевания:

- проникновение вируса SARS-CoV-2 в полость носа из окружающей среды на вдохе или его перенос со слезной жидкостью из конъюнктивы через носослезный канал в носовую полость и ротоглотку, а затем — в дыхательные пути, ЖКТ и другие органы и системы организма;
- прикрепление к рецепторам обонятельного эпителия АПФ-2 с помощью фермента АПФ-2 и гена TMPRSS2;
- возникновение выраженного воспалительного процесса с нарушением функций защитной системы обонятельного эпителия;
- гипоксия нейрорецепторных клеток обонятельного эпителия, формирующая патологические состояния, обусловленные инфекцией;
- нарушение проницаемости мембраны апикальной части клетки (ресничек и вершины периферического отростка) к потенцирующим ионам веществ-свидетелей (пахучих веществ) из-за воспалительного процесса в полости носа;

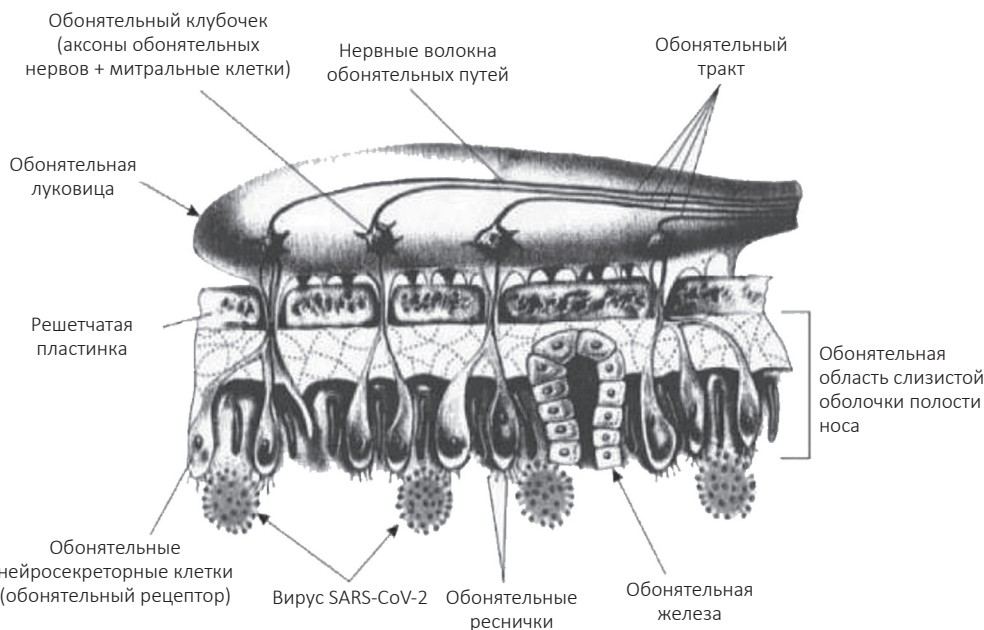


Рис. 1. Коронавирусы (Coronaviridae) семейства РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и животных. Один из путей преодоления назоэнцефалического барьера через отверстия в решетчатой кости носовой полости и ветви обонятельного нерва в полость черепа к обонятельной луковице

Fig. 1. Coronaviruses (Coronaviridae) are a family of RNA-containing viruses that can infect humans and animals. One of the ways to overcome the naso-encephalic barrier is through the openings in the ethmoid bone of the nasal cavity and the branch of the olfactory nerve into the cranial cavity to the olfactory bulb

– нарушение внутриклеточного метаболизма;
 – нарушение механизмов обонятельной трансдукции, где в качестве ключевых регуляторов участвуют ионы кальция Ca^{2+} , блокирующих цАМФ-зависимые катионные каналы и активирующие ионные каналы в цитоплазматической мембране обонятельных клеток;

– нарушение механизма адаптации обонятельных рецепторных клеток из-за недостатка ионов кальция Ca^{2+} при реализации ферментативного каскада трансдукции сенсорного сигнала;

– нарушение функции защиты клеток обонятельного эпителия от перекисного окисления, в том числе липидных участков мембран клеток (ПОЛ);

– нарушение проницаемости микроциркуляторного кровеносного русла ввиду тропности вируса к эндотелию сосудов;

– нарушение процессов регенерации обонятельного эпителия при длительно протекающем воспалительном процессе;

– инициирование проницаемости решетчатой пластинки (laminacribrosa) с проходящими через ее отверстия обонятельными нитями — аксонами обонятельных нейронов в виде пучков (filaolfactoria) и далее — в обонятельную луковицу, представляющими собой назоэнцефалический барьер, препятствующий транснейронному переносу токсических соединений, пептидов, белков, веществ-свидетелей и вирусов в центральные отделы головного мозга — аналогично функции, реализуемой гематоэнцефалическим барьером и пр.

Так как коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 поражает прежде всего воздухоносные пути слизистых носоглотки, а затем, опосредованно, дыхательные пути и далее бронхолегоч-

ную систему, то с учетом полиэтиологичности и сложности патогенеза обонятельных нарушений необходимо обеспечить комбинированное воздействие комплексом физических и физико-химических факторов как на периферический отдел обонятельного тракта, так и на организм инфицированного пациента в целом (общее системное воздействие), включая возможность ингибирования других альтернативных путей проникновения вируса SARS-CoV-2, например воздушно-капельного пути через носослезный канал и гематогенного пути от слезной железы, так как пациенты с конъюнктивитом рассматриваются как инфекционные носители [15]. В этом отношении ингаляционная терапия аэрозолями лекарственных веществ, вводимых профилактически или на начальном этапе заболевания в воздухоносные пути носоглотки и далее — в бронхолегочную систему, на кожную поверхность тела пациента и, опосредованно, на глазную поверхность, носослезный канал и пр., являющихся потенциальными мишенями для проникновения SARS-CoV-2, по-видимому, будет являться, наряду с иными видами физико-химического воздействия, одним из доступных и эффективных методов не только для лечения, но и профилактики этого опасного заболевания среди населения и медицинского персонала. Общесистемное воздействие на организм пациента с дизосмией, инфицированного SARS-CoV-2, на наш взгляд, имеет большие перспективы в профилактике и лечении коронавирусной инфекции, а также подобных ей в будущем инфекций, вызывающих в мире высокий уровень заболеваемости и летальности населения (рис. 2).

В этом плане представляет интерес метод лечения пневмонии [16], предусматривающий ин-

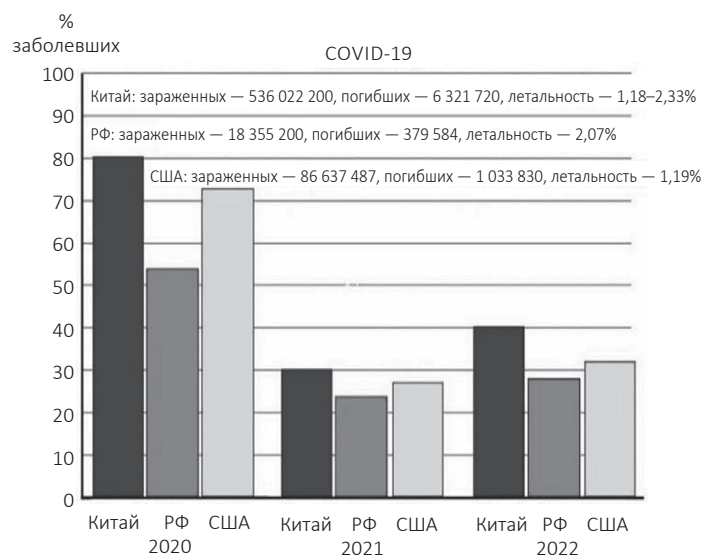


Рис. 2. Сравнительный уровень заболеваемости коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и летальности населения Китая, России и США

Fig. 2. Comparative incidence of SARS-CoV-2 coronavirus infection and mortality in the population of China, Russia, and the USA

галяционное введение в организм, через верхние дыхательные пути, лекарственного вещества в виде озонкислородной газовой смеси. Однако этот метод лечения пневмонии не может быть применен в лечении дизосмии, вызванной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, из-за возможного превышения предельно допустимой концентрации озона, вызывающего раздражающее и вредное токсическое его воздействие на слизистые воздухоносных путей, бронхолегочную систему и, прежде всего, на сурфактант легкого. Использование значимых концентраций при вдыхании озона в терапевтических целях запрещено, так как озонкислородная газовая смесь раздражает дыхательные пути и повреждает сурфактант легких. Ингаляционные методы озонкислородной терапии, изредка применявшиеся в 60–70-х гг. прошлого века, в настоящее время не используют [17].

Другим, близким по технической сущности и возможным для применения в противоинфекционной защите организма, является метод подавления коронавируса атипичной пневмонии [18], включающий поэтапную ингаляцию воздухоносных путей организма пациента ультразвуковым аэрозолем с разной дисперсностью и значением пероксидного числа озонидсодержащего лекарственного вещества в виде озонированного растительного масла или его масляной эмульсии типа «масло в воде». До приема пищи и энтерально (*per os*), пациент принимает указанное лекарственное вещество вплоть до срока клинических показателей его выздоровления. Однако данный метод не предназначен для лечения дизосмии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, из-за полиэтиологичности и сложности патогенеза обонятельных нарушений, проявляющихся на начальной стадии заболевания COVID-19. Также метод не предусматривает комплексного использования эффективных озон/NO- и озонид/NO-содержащих лекарственных веществ в разных фазовых состояниях (газообразной, аэрозольной и жидкой формах), позволяющих, с одной стороны, затруднить адгезию поступающего на вдохе (из окружающей среды) вируса SARS-CoV-2 и его коалиценцию с обонятельным нейроэпителием слизистой носа, вызывающую воспалительный процесс и поражение обонятельных клеток, а с другой — дезактивировать вирус и обеспечить купирование уже развившегося воспалительного процесса и его последствий, что является целесообразным на разных фазах проявления дизосмии на фоне, возможно, имеющегося инфекционного процесса в бронхолегочной системе и организме пациента в целом. При этом не купируются нарушения механизмов обонятельной трансдукции, где в качестве ключевых регуляторов участвуют ионы кальция Ca^{2+} , блокирующие цАМФ-

зависимые катионные каналы и активирующие ионные каналы в цитоплазматической мембране обонятельных клеток; не обеспечиваются системное внутривенное капельное введение озон/NO-содержащих лекарственных веществ в сочетании с антиоксидантами и наружная обработка кожного покрова пациента озон/NO-содержащей газовой смесью, вне ее контакта с бронхолегочной системой, а также возможность воздействия на заинтересованные области организма импульсным лазерным излучением, например красного спектра, при одновременной аэрации организма озон/NO-содержащей газовой смесью.

Для повышения эффективности лечения дизосмии и иных проявлений COVID-19 путем подавления вируса SARS-CoV-2 и купирования вызываемого им воспалительного процесса, нарушающего функции защиты клеток обонятельного эпителия, а также инициирования детоксикации местных очагов инфекции и организма в целом, вызываемых развитием синдрома эндогенной интоксикации (рис. 3), способствующих сокращению сроков лечения, коллективом биоинженеров и медицинских специалистов указанных выше организаций и предприятий предложен метод лечения дизосмии, вызванной коронавирусной инфекцией, реализующий комбинированную медицинскую технологию [19], позволяющую в едином технологическом процессе проведения каждого сеанса лечения дизосмии, проводимой утром и вечером, в течение которого осуществляют поэтапное воздействие:

– на первом этапе — наружную аэрацию кожного покрова в области глаз, при закрытых веках пациента, в течение 1–2 минут, озон/NO-содержащей газовой смесью с концентрацией озона 0,5 мг/л и концентрацией оксида азота 0,1 мг/л, реализуемую в герметичной полости, отграниченной защитными очками закрытого типа;

– на втором этапе — озон/NO- или озонид/NO-ультразвуковую санацию обонятельного эпителия слизистой полости носа, слизистых носовой и ротоглотки, а также, опосредованно, бронхов и нижележащих отделов легкого путем факельного напыления на них высокоактивной ультразвуковой аэрозоли озон/NO- или озонид/NO-содержащих лекарственных веществ, например в виде: озон/NO-содержащего физиологического раствора с концентрацией озона 1,5 мг/л и концентрацией оксида азота 0,4 мг/л; озонид/NO-содержащего растительного масла с пероксидным числом по озонидам $P = 200...300$ или его 5–10% озонид/NO-содержащей масляной эмульсии типа «масло в воде» с пероксидным числом по озонидам $P = 100...150$, а именно — на обонятельный эпителий слизистой полости носа, в течение 15–30 с, на каждую из половин носа, а также на сли-

Уровень:	ФАЗА I	ФАЗА II	ФАЗА III	ФАЗА IV	ФАЗА IV
Молекулярный	Окислительный стресс, образование радикалов, окисление биосубстратов (жиров, белков и углеводов), повреждение ДНК				
Клеточный	Повреждение ДНК, ингибирование синтеза белка, разрушение мембран клеток и клеточных органелл, разобщение дыхательной цепи				
Тканевой	Накопление продуктов распада клеток в интерстиции, активация лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, отёк, метаболический ацидоз, гипоксия, гиперэргическая воспалительная реакция, иммунная дисфункция				
Органый	«Цитокиновый шторм»		Нарушение кровообращения, гиперкоагуляция, ДВС-синдром, блок лимфооттока		
Системный	Несостоятельность органов детоксикации, синдром полиорганной недостаточности, смерть				

Рис. 3. Этапы развития синдрома эндогенной интоксикации при коронавирусной инфекции, инициирующей дизосмию
Fig. 3. Stages of development of endogenous intoxication syndrome in coronavirus infection initiating dysosmia

зистые тканей воздухоносных путей ротоглотки, бронхов и нижележащих отделов легкого, в течение 30–60 с, при этом эндоназальное и оральное высокоамплитудное ультразвуковое напыление струйно-аэрозольным факелом аэрозоли осуществляют на частоте ультразвуковых колебаний $f = 26,5$ кГц и при амплитуде ультразвуковых колебаний волновода-инструмента $\xi = 90\text{--}100$ мкм;

– на третьем этапе — эндоназальное освещение обонятельной области слизистой оболочки носовых полостей, орбиты глаз и области решетчатой пластинки решетчатой кости в зоне обонятельных луковиц, в течение 15–20 с, на каждую из половин носа, импульсным лазерным излучением красного спектра $\lambda = 635$ нм;

– на четвертом этапе — внутривенное капельное введение в крово-, лимфо- и интерстициальную системы организма лекарственных веществ, например озон/NO-содержащего физиологического раствора с концентрацией озона — 1,5 мг/л и концентрацией оксида азота 0,4 мг/л, а затем последовательно в одном сеансе — раствора антиоксиданта, например раствора ферментного антиоксиданта — супероксиддисмутаза «Рексод» 0,8–1,6 млн ед. — или раствора антиоксиданта — янтарной кислоты «Ремаксол» (0,5% раствор);

– на пятом этапе — инициирование термоконтрастного воздействия на кожный покров пациента с последующей наружной аэрацией кожного покрова, в течение 10–15 минут, озон/NO-содержащей газовой смесью с концентрацией озона 3,0 мг/л и концентрацией оксида азота 0,8 мг/л при одновременном его освещении импульсным лазерным излучением красного спектра $\lambda = 635$ нм в герметичной полости про-

цедурной капсулы с исключением воздействия указанной газовой смеси на дыхательную систему пациента;

– на завершающем этапе — прием энтерально (per os) и до приема пищи 5–10% озонид/NO-содержащей масляной эмульсии типа «масло в воде» в объеме 50–100 мл, а также прием янтарной кислоты, например «Янтарная кислота «Форте» — по 1 таблетке 1–3 раза в день после еды (суточная доза 200–400 мг).

Этим осуществляется ингибирование максимально возможного числа основных звеньев патологического круга развития заболевания, реализуемое комбинированным воздействием комплекса физических и физико-химических факторов, проводимым в едином технологическом процессе лечения пациента, а именно: на конъюнктиву глаз (опосредованно, при закрытых веках глаз); обонятельный эпителий слизистой полости носа и слизистые тканей воздухоносных путей ближних и дальних отделов дыхательной системы; ЖКТ и иные органы и системы организма в целом, в том числе на крово-, лимфо- и интерстициальную системы организма, включая лимфорегион головы и шеи, кожный покров области глаз и кожный покров пациента в целом. При этом должна быть исключена возможность повреждений сурфактанта легкого дыхательной системы и конъюнктивы глаз.

В числе физических и физико-химических факторов применяют, например, высокоамплитудный ультразвук низкочастотного диапазона ($f = 26,5$ кГц; $\xi = 90\text{--}100$ мкм); импульсное лазерное излучение красного спектра ($\lambda = 635$ нм); высокоактивное лекарственное вещество,

в качестве которого выступают: озон/NO-содержащая газовая смесь; озон/NO- и озонид/NO-содержащие лекарственные вещества в виде озон/NO-содержащего физиологического раствора или озонид/NO-содержащего лекарственного вещества (озонид/NO-содержащее растительное масло или его 5–10% озонид/NO-содержащая масляная эмульсия типа «масло в воде»); растворы антиоксидантных веществ, например раствор ферментного антиоксиданта — супероксиддисмутаза — или раствор антиоксиданта — янтарная кислота. Каждый из этих факторов может быть применен в комплексе, а также в разных комбинациях на разных фазах патологического круга развития дизосмии на фоне сопутствующих ей проявлений инфекционного процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2.

Указанное обеспечивает стимулирование оксигенирующего, вазодилатирующего, бактерицидного, микоцидного и вирулицидного, антигипоксического, антиоксидантного, детоксикационного, иммуномодулирующего, антикоагуляционного, анальгетического и иных эффектов, являющихся определяющими в решении проблем лечения больных COVID-19, связанных в том числе с дизосмией, дерматозами и кожной сыпью, поражением ЖКТ — как его симптомов, а также последующих респираторных осложнений коронавирусной инфекции. При этом сочетание термодиагностического воздействия на разогретый кожный покров пациента путем наружной аэрации его охлаждающей озон/NO-содержащей газовой смесью при одновременном освещении кожного покрова импульсным лазерным излучением красного спектра является перспективным в отношении инициирования липолиза, выведения и детоксикации эндогенных токсинов, усиления микроциркуляции и общего крово- и лимфотока и т. д.

Физиологический смысл воздействия на звенья патологического круга развития дизосмии, являющейся следствием сопутствующих ей проявлений выраженного инфекционного процесса в организме, вызванного вирусом SARS-CoV-2, вышеуказанным комплексом физических и физико-химических факторов: высокоамплитудного ультразвука низкочастотного диапазона; низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения красного спектра; озон/NO- и озонид/NO-содержащих лекарственных веществ; антиоксидантных лекарственных веществ, реализуемых в разных комбинациях на разных фазах его развития, заключается в обеспечении:

– эндоекологической санации и детоксикации организма в целом путем ингибирования избыточных, при патологии, свободнорадикальных реакций и развития ПОЛ, дезактивации и экстракции эндогенных токсинов, активации

нарушенных физиологических процессов дезинтоксикации, стимулирования вазодилатации сосудистой системы кровеносного русла, активации микроциркуляции в кровеносной, лимфатической и интерстиционной системах организма путем снижения вязкости крови, усиления ее антикоагуляционных и антитромботических свойств;

– обеззараживания патогенных микроорганизмов и их ассоциаций с достижением вирулицидного, бактерицидного и фунгицидного эффектов, усиления противовоспалительного действия;

– импрегнации целевых лекарственных веществ в глубь патологически измененных тканей с созданием депо лекарственных веществ;

– процессов усвоения клетками кислорода и нормализации клеточного дыхания;

– восстановления нарушенных функциональных и метаболических процессов;

– нормализации местного и общего иммунитета и пр.

С июля 2020 г. и по настоящее время предложенный способ лечения дизосмии, вызванной коронавирусной инфекцией, нередко сопровождаемой поражением кожного покрова, ЖКТ и другими проявлениями COVID-19, был реализован сотрудниками ООО «НПП «Метромед», а также медицинскими специалистами и сотрудниками кафедры онкологии ОмГМУ (при консультировании со специалистами кафедр оториноларингологии Первого МГМУ им И. М. Сеченова и АлтГМУ) более чем у 30 больных с COVID-19. Причем у большинства из них имелись поражения легкого в объеме от 10 до 59%.

Так как предложенный способ лечения использует в своей основе возможности стационарных озон/NO-ультразвуковых технологий лечения заболеваний в разных отраслях здравоохранения с применением портативных и транспортируемых медицинских изделий типа «Тонзиллор-ММ», «Озотрон», «Лазмик», трансформируемую процедурную капсулу, то лечение больных с COVID-19 в основном осуществлялось амбулаторно — в домашних условиях их пребывания.

Пример. Больной П. С., 63 года, врач-хирург. Из анамнеза: заболел остро 20.07.2020 г., через 2 недели после контакта с больным COVID-19, когда появились жалобы на головную боль, слабость, сухость в носу и ротоглотке, потерю обоняния, лихорадку с повышением температуры до 39,8 °С, гипотонию — АД = 110/70...90/60 мм рт. ст. Лечение проводилось амбулаторно — в домашних условиях в режиме самоизоляции. В течение 3 суток с момента начала заболевания проводилась антипиретическая терапия (анальгин по 0,25–0,5 г внутрь в течение суток), на фоне которой лихорадка оставалась на уровне 38–39,5 °С.

Отмечались слабость, боли в мышцах конечностей и тела, симптомы поражения ЖКТ — диарея, отсутствие аппетита. Артериальное давление на уровне 90/60–110/70 мм рт. ст., пульс на уровне 90–96 уд. в минуту.

Осмотрен врачом 23.07.2020 г. Диагноз: COVID-19, внебольничная двусторонняя пневмония. Физикальным осмотром и проведением ольфактометрического исследования по методу А. Н. Бернштейна определена anosmia (обонятельная агнозия), отмечены кожные высыпания (крапивница) и симптомы поражения ЖКТ — диарея. Рекомендовано выполнение МСКТ ОГК. К лечению добавлены: антибактериальная и противовирусная терапия по общепринятой схеме; внутривенно капельно: левофлоксацин по 500 мг в течение 8 дней, цефтриаксон по 2 г в физиологическом растворе 8 дней, а также азитромицин по 500 мг 1 раз в день. 24.07.2020 г. — в покое появилась выраженная одышка. Сатурация по пульсоксиметру — 89%.

25.07.2020 г. — выполнено МСКТ ОГК с заключением: двусторонняя сливная полисегментарная пневмония с поражением до 60% легочной ткани. Учитывая данные МСКТ, отсутствие положительной динамики в лечении заболевания — сохранение фебрильной лихорадки и симптомов интоксикации, наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, перенесенный инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование), создающие риск развития осложнений в ходе течения основного заболевания, а также возраст больного — 63 года, схема лечения была изменена.

С 25.07.2020 г. в схему лечения больного добавлены, согласно предложенному техническому

решению следующие этапы лечения, проводимые ежедневно, 2 раза в день (утро, вечер), связанные:

- с аэрацией кожного покрова в области глаз больного, при закрытых веках, озон/NO-содержащей газовой смесью;
- озон/NO- или озонид/NO-ультразвуковой санацией обонятельного эпителия слизистой полости носа, слизистых носо- и ротоглотки, а также, опосредованно, бронхов и нижележащих отделов легкого путем напыления на них факела ультразвуковой аэрозоли озон/NO- или озонид/NO-содержащих лекарственных веществ;
- эндоназальным освещиванием обонятельной области слизистой оболочки носовых полостей, орбиты глаз и области решетчатой пластинки решетчатой кости в зоне обонятельных луковиц импульсным лазерным излучением красного спектра;
- внутривенной инфузией в кровяно-, лимфо- и интерстициальную системы организма озон/NO-содержащего физиологического раствора, а затем последовательно в одном сеансе — раствора ферментного антиоксиданта — супероксиддисмутазы;
- термоконтрастным воздействием на кожный покров с последующей его аэрацией озон/NO-содержащей газовой смесью с одновременным освещиванием импульсным лазерным излучением красного спектра, реализуемым в процедурной полимерной капсуле, при исключении воздействия газовой смеси на дыхательную систему больного;
- приемом энтерально (per os) и до приема пищи 5–10% озонид/NO-содержащей масляной эмульсии типа «масло в воде» в объеме 50–100 мл;
- приемом янтарной кислоты, например «Янтарная кислота «Форте» по 1 таблетке 2 раза в день после еды (суточная доза 200–400 мг).

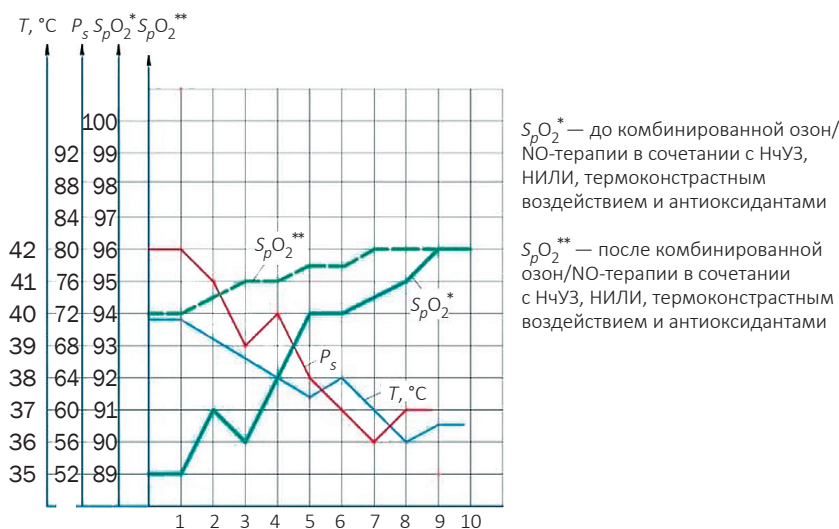


Рис. 4. Пример реализации метода профилактики, лечения и реабилитации больных COVID-19. Больной П.С., 63 года, врач-хирург (Омск)
 Fig. 4. An example of the implementation of the method of prevention, treatment, and rehabilitation of patients with COVID-19. Patient P.S., 63 years old, surgeon (Omsk)

Со дня осуществления предлагаемого способа лечения отмечены как субъективная, так и объективная положительная динамика в состоянии больного. Субъективно больным отмечено снижение температуры тела, уменьшение одышки и тахикардии. Стабилизация артериального давления на уровне 130/80 мм рт. ст. С 29.07.2020 г. полностью восстановилось обоняние. К 1.08.2020 г. исчезли кожные высыпания, устранена диарея. К концу 3-й недели с момента начала заболевания больным отмечена лишь незначительная общая слабость при умеренной физической нагрузке. Объективные данные жизненно важных показателей функций организма, подтверждающие положительную динамику состояния больного, представлены графически (рис. 4), где кривые температуры тела и пульса с момента начала дополнительной терапии (по предложенному методу лечения) имели тенденцию к снижению с патологических показателей к физиологическим. Кривые уровня насыщения кислородом крови до (SpO_2^*) и после (SpO_2^{**}) начала дополнительной терапии показывают быстрое восстановление показателей сатурации крови до нормальных значений. Контрольное МСКТ ОГК через 5 недель с момента начала заболевания показало отсутствие признаков пневмонии. Последующее исследование крови больного на антитела IgG и IgM к коронавирусу SARS-CoV-2 показало формирование положительного иммунного ответа и отсутствие признаков пневмонии.

Заключение

Приведенное указывает на большие перспективы применения предложенной патогенетически обоснованной и биотропной медицинской технологии лечения, где используют доступные и малозатратные компоненты лечения дизосмии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, и собственно коронавирусной инфекции за счет энергетического и вещественного воздействия как на очаг инфекции, так и на провоцируемое им осложненное состояние органов и систем организма больного COVID-19 с обеспечением при этом не только купирования таких прогностиче-

ских признаков инфицирования организма коронавирусной инфекцией SARS-Cov-2 и развития заболевания COVID-19 как дизосмии, а также разного рода поражения кожного покрова, ЖКТ, ВДП и бронхолегочной системы и пр., но и восстановительного лечения и реабилитации больных в условиях стационарного лечения, и амбулаторного — в домашних условиях в режиме самоизоляции. Реализация процесса лечения проста в исполнении и достаточна в режиме посещения больного COVID-19 лечащим врачом или процедурной медицинской сестрой, т. е. амбулаторно в домашних условиях в режиме самоизоляции больного, что является актуальным при пандемии в условиях перегруженности стационаров ЛПУ и большой скученности инфицированного населения, например в городских мегаполисах и пр. Кроме того, предложенная медицинская технология профилактики и лечения коронавирусной инфекции SARS-Cov-2 реализуется разрешенными Росздравнадзором к применению в здравоохранении РФ серийно выпускаемыми в России медицинскими аппаратами и комплексами типа: «Тонзиллор-ММ», «Тонзиллор-ЗММ», «Озотрон», «Аэротон-ММ», «Россоник-ММ», «Лазмик» и пр.

Указанное является важным в связи с появлением вирусных респираторных патогенов, обладающих глобальным пандемическим потенциалом, например таких как SARS-Cov-2, а в будущем и подобных ему инфекций, представляющих серьезную проблему для человечества вследствие высокой контагиозности, летальности и вовлеченности в патогенез практически всех органов и тканей организма (Даренская М. А. и др., 2020). В этом плане своевременно реализованные сибирскими биоинженерами и медицинскими специалистами НИОКР и инициативные проекты полного цикла позволили разработать высокоэффективные и доступные для здравоохранения медицинские технологии и оборудование, способные при соответствующей организации профилактического, лечебного и реабилитационного процессов достойно противодействовать угрозам биологической безопасности населения России.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hummel T., Whitcroft K. L., Andrews P. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2016;56(1):1-30. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.248>
2. Овчинников Ю. М., Морозова С. В., Минор А. В. Нарушения обоняния. М.: ММА им. И. М. Сеченова, 1999. 156 с.
Ovchinnikov Yu. M., Morozova S. V., Minor A. V. Smell disorders. Moscow, Sechenov First Moscow State Medical University, 1999, 156 p. (In Russ.)
3. Винников Я. А., Титова Л. К. Морфология органа обоняния. М.: Медицина, 1957. 296 с.
Vinnikov Ya. A., Titova L. K. Morphology of the olfactory organ. Moscow, Medicine, 1957, 296 p. (In Russ.)
4. Leopold P. A. The relationship between nasal anatomy and human olfaction. *Laryngoscope*, 1988;11:1232-1238.
5. Henkin R. I., Larson A. L., Powell R. D. Hypogeusia, disgeusia, hiposmia and dysosmia following an influenza like infection. *Ann. Otol., Rhinol., Laryngol.* 1975;84:672.

6. Doty R., Kobal G. Current trends in the measurement of olfactory function. in: Doty R. Handbook of Olfaction and Gustation. Marcel Decker, Inc, New York, 1995:191-225.
7. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): версия 7 (3.06.2020). Минздрав РФ. 166 с.
Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (Covid-19): Version 7 (06/3/2020). Ministry of Health of the Russian Federation. 166 p. (In Russ.)
8. Постановление Правительства РФ от 31.01.2020 г. № 66.
Decree of the Government of the Russian Federation of January 31, 2020 No. 66 (In Russ.)
9. ENT UK. 2020. Loss of sense of smell as marker of Covid-19 infection [press release]. Available from www.entuk.org/loss-sense-smell-marker-covid-19 — infection/accessed March 30, 2020.
10. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., et al. 2020. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>
11. Brann D., Tsukahara T., Weinreb C. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19 — associated anosmia. *BioRxiv*. 2020;03;25:009084. <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.009084>. Epub 09 April 2020
12. Olfactory Bulb Magnetic Resonance Imaging in SARS-CoV-2- Induced Anosmia: The First Report. Galougahi M., Ghorbani J., Bakhshayeshkaram M. et al. 2020 Jun;27(6):892-893. Published online 2020 Apr 11. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.04.002>
13. Bilateral transient olfactory bulb edema during Covid-19 — related anosmia. Laurendon T., Radulesco T., Mugnier J., Gérald M., et al. *Neurology Aug*. 2020;95(5):224-225. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009850>
14. Eliezer M., Hautefort C., Hamel A. et al. Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of Covid-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(7): 674-675. <https://doi.org/10.1001/jama-oto.2020.0832>
15. Газизова И. Р., Дешева Ю. А., Гаврилова Т. В., Черешнев В. А. Распространенность конъюнктивитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и меры профилактики. *Клиническая офтальмология*. 2020;20(2):92-96. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-2-92-96>
Gazizova I. R., Desheva Yu. A., Gavrilova T. V., Chereshevnev V. A. The prevalence of conjunctivitis in patients with novel coronavirus (COVID-19) and preventive measures. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2020;20(2):92-96. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-2-92-96>.
16. Горбунов С. Н. и др. Применение ионно-озоновых смесей при лечении детей с гнойно-септическими заболеваниями. Реконструктивно-восстановительная хирургия заболеваний детского возраста: сборник научн. трудов под ред. А. М. Горохова. Горький, 1990.
Gorbunov S. N. et al. The use of ion-ozone mixtures in the treatment of children with purulent-septic diseases. „Reconstructive surgery of childhood diseases”. Collection of scientific works. works ed. A. M. Gorokhova. Gorky, 1990. (In Russ.)
17. Кошелева И. В. Применение озono-кислородной смеси в дерматологии и лечебной косметологии. *Косметика и медицина*. 2000;4:68–75.
Kosheleva I. V. Application of ozone-oxygen mixture in dermatology and medical cosmetology. *Cosmetics and medicine*. 2000;4:68-75. (In Russ.)
18. Патент RU № 2266757, А61 М 15/02, А61 К 35/78. Способ подавления коронавируса атипичной пневмонии. В. В. Педдер, Г. З. Рот, Л. А. Обухова и др.; опубл. 27.12.2005, Бюл. № 36. Приоритет 14.07.2003.
Patent RU No. 2266757, A61 M 15/02, A61 K 35/78. Method of suppressing SARS coronavirus. V. V. Pedder, G. Z. Rot, L. A. Obukhova et al.; publ. 12/27/2005, Bulletin. No. 36; Priority 07/14/2003. (In Russ.)
19. Патент RU № 2791808, А61 М 15/02, А61 К 8/22. Способ лечения дизосмии, вызванной коронавирусной инфекцией. В. В. Педдер, В. М. Свистушкин, Е. В. Хрусталева, Т. В. Соломатина и др.; опубл. 24.08.2022. Бюл. № 24; Приоритет 24.02.2021.
Patent RU No. 2791808, A61 M 15/02, A61 K 8/22. Method of treating dysosmia caused by coronavirus infection. V. V. Pedder, V. M. Svistushkin, E. V. Khrustaleva, T. V. Solomatina et al.; publ. 08/24/2022, Bulletin. No. 24; Priority 02/24/2021. (In Russ.)

Вклад авторов:

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors:

Authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Педдер Валерий Викторович — кандидат технических наук, академик РАМТН, заслуженный изобретатель РФ, генеральный директор, Научно-производственное предприятие «Метромед» (644012, Российская Федерация, Омск, ул. Долгирева, д. 117А); metromed@mail.ru

Свистушкин Валерий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (119991, Российская Федерация, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2); svvm3@yandex.ru

Хрусталева Елена Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Алтайский государственный медицинский университет (656038, Российская Федерация, Барнаул, пр. Ленина, д. 40); lorob@mail.ru

Шукин Сергей Игоревич — доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой «Медико-технические информационные технологии», декан факультета «Биомедицинская техника», директор Научно-исследовательского института «Биомедицинская техника», Московский государственный технический университет им. Н. Э. Баумана (105005, Российская Федерация, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1); schookin2200@yahoo.com

Морозова Светлана Вячеславовна — доктор медицинских наук, профессор, отоневролог, кафедра оториноларингологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2), napopravku.ru

Соломатина Татьяна Васильевна — кандидат медицинских наук, заместитель председателя Комитета Государственной думы РФ по охране здоровья (103265, Российская Федерация, Москва, ул. Охотный ряд, д. 1), tv.solomatina@mail.ru

Косенок Виктор Константинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии ДПО, Омский государственный медицинский университет (644099, Российская Федерация, Омск, ул. Ленина, д. 12); victorkosenok@gmail.com

Массард Жильбер — доктор медицинских наук, иностранный член РАН, профессор, Страсбургский университет (CS 90032, Франция, Страсбург, ул. Блез Паскаль, д. 4); victorkosenok@gmail.com

Свистушкин Михаил Валерьевич — кандидат медицинских наук, врач-оториноларинголог, ассистент кафедры оториноларингологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (119991, Российская Федерация, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2); svistushkin_m_v@staff.sechenov.ru

Педдер Александр Валерьевич — директор по производству, Научно-производственное предприятие «Метромед» (644012, Российская Федерация, Омск, ул. Долгирева, д. 117А); metromed@mail.ru

Попов Сергей Петрович — кандидат медицинских наук, доцент, врач-хирург, онколог, маммолог, Омский государственный медицинский университет (644099, Российская Федерация, Омск, ул. Ленина, д. 12); mis.nastyazub@mail.ru

Information about authors

Valerii V. Pedder — Candidate of Sciences (Eng.), Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Honored Inventor of the Russian Federation, General Director, Research and Production Enterprise Metromed (117A, Dolgireva str., Omsk, Russian Federation, 644012); metromed@mail.ru

Valerii M. Svistushkin — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Head of the Otolaryngology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (8, Bldg. 2, Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991); svvm3@yandex.ru

Elena V. Khrustaleva — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Head of the Otolaryngology Department, Altai State Medical University (40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation, 656038); lorob@mail.ru

Sergei I. Shchukin — Doctor of Sciences (Eng.), Professor, Head of the Department of Medical and Technical Information Technologies, Dean of the Faculty of Biomedical Engineering, Director, Research Institute of Biomedical Engineering, Bauman Moscow State Technical University (Bldg. 5, Bldg. 1, 2-ya Baumanskaya str., Moscow, Russian Federation, 105005); schookin2200@yahoo.com

Svetlana V. Morozova — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Otoneurologist, Department of Otolaryngology, Sechenov First Moscow State Medical University (8, Bldg. 2, Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991); napopravku.ru

Tat'yana V. Solomatina — Doctor of Sciences (Med.), Deputy Chairman of the State Duma Committee on Health Protection (1, Okhotny Ryad str., Moscow, Russian Federation, 103265), tv.solomatina@mail.ru

Viktor K. Kosenok — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Therapy, DPO, Omsk State Medical University (12, Lenina str., Omsk, Russian Federation, 644099); victorkosenok@gmail.com

Gilbert Massard — Doctor of Sciences (Med.), Foreign Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, University of Strasbourg (4, Blaise Pascal str., Strasbourg, France, CS 90032); victorkosenok@gmail.com

Mikhail V. Svistushkin — Candidate of Sciences (Med.), Otolaryngologist, Assistant Professor of the Otolaryngology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (8, Bldg. 2, Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991); svistushkin_m_v@staff.sechenov.ru

Aleksandr V. Pedder — Production Director, Metromed Research and Production Enterprise (117A, Dolgireva str., Omsk, Russian Federation, 644012); metromed@mail.ru

Sergei P. Popov — Candidate of Sciences (Med.), Associate Professor, Surgeon, Oncologist, Mammologist, Omsk State Medical University (12, Lenina str., Omsk, Russian Federation, 644099); mis.nastyazub@mail.ru

Поступила / Received 09.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2024

Принята в печать / Accepted 29.10.2024

ВОПРОСЫ РИНОЛОГИИ

«Дискуссии об обонянии»

Научная статья

УДК 611.864:612.819.1

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-45-53>

Современный взгляд на анатомию и физиологию обонятельного анализатора

С. Г. Вахрушев¹, Е. А. Ермайкина², А. С. Смбалян³

^{1,2,3} Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, 660022, Российская Федерация

¹ vsg20061@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7774-0969>

² prochorovaea@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-8257-6156>

³ amar-88@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5851-8668>

Реферат. В обзоре освещены вопросы эмбрионального формирования, анатомо-физиологические особенности обонятельного анализатора, современные исследования периферического отдела обонятельного нерва (I пары ЧМН) на клеточном уровне. Проблема диагностики и лечения нарушений обоняния обусловлена полифункциональностью обонятельного анализатора. Приведены данные об участии в функции обоняния V, IX, X пар ЧМН, а также вомероназального органа. В связи с ростом патологии обоняния необходимость современного обзора литературы поможет исследователям и врачам-клиницистам в выборе метода диагностики и лечения.

Ключевые слова: обонятельный анализатор, обоняние, нейрогенез, регенерация, базальные клетки

Для цитирования: Вахрушев С. Г., Ермайкина Е. А., Смбалян А. С. Современный взгляд на анатомию и физиологию обонятельного анализатора. *Российская оториноларингология*. 2024;23(6):45–53. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-45-53>

RHINOLOGY ISSUES

„Discussions on Olfaction“

Science article

Modern view on anatomy and physiology of olfactory analyzer

S. G. Vakhrushev¹, E. A. Ermaikina², A. S. Smbatyan³

^{1,2,3} Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

¹ vsg20061@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7774-0969>

² prochorovaea@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-8257-6156>

³ amar-88@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5851-8668>

Abstract. The review covers issues of embryonic formation, anatomical and physiological features of the olfactory analyzer, modern studies of the peripheral part of the olfactory nerve (1st pair of cranial nerves) at the cellular level. The problem of diagnosing and treating olfactory disorders is due to the multifunctionality of the olfactory analyzer. Data are presented on the participation in the olfactory function of the V, IX, X pairs of the cranial nerve as well as the vomeronasal organ. In connection with the growth of olfactory pathology, the need for a modern review of the literature will help researchers and clinicians in choosing a method of diagnosis and treatment.

Keywords: olfactory analyzer, olfaction, neurogenesis, regeneration, basal cells

For citation: Vakhrushev S. G., Ermaikina E. A., Smbatyan A. S. Modern view on anatomy and physiology of olfactory analyzer. *Russian Otorhinology*. 2024;23(6):45-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-45-53>

За последние годы появилось много фундаментальных исследований в области обоняния, но в отечественной литературе мы не нашли публикаций, описывающих системную картину структурно-функциональных особенностей обонятельного анализатора. В этой статье мы предприняли попытку систематизировать актуальные данные об анатомии и о физиологии обоняния.

Слизистая оболочка полости носа человека фильтрует, согревает, увлажняет вдыхаемый воздух, а также улавливает пахучие вещества [1, 2]. Известно, что 5–20% вдыхаемого воздуха проходит через обонятельную щель и молекулы одоранта должны достичь обонятельной щели либо прямым эндоназальным потоком воздуха, либо ретроградно (через носоглотку) [1]. В норме комплекс обонятельных структур воспринимает, распознает, участвует в запоминании запаха, и, как только молекула пахучего вещества будет идентифицирована, участвует в формировании множества ассоциаций, связанных со временем и местом. Это происходит в результате тесных связей подкорковых структур обонятельного анализатора. Биологическое значение обоняния трудно переоценить, оно участвует в основных аспектах жизнедеятельности организма, выполняет сигнальные, коммуникационные, защитные, поведенческие функции [3–5].

Формирование обонятельного анализатора начинается с четвертой недели внутриутробного развития, когда по обе стороны от лобно-носового выступа формируется область утолщенной эктодермы, называемая обонятельными плакодами. Обонятельные плакоды продолжают увеличиваться в размерах до шестой недели, образуя носовые ямки, которые со временем дают начало обонятельному эпителию и нервам, делясь на медиальный и латеральный носовые отростки, далее следует формирование носа, желобка и первичного неба [6]. К моменту рождения у плода сформированы все сенсорные системы, в том числе и обонятельная, которые адаптируют его к новой среде жизни после рождения.

В своей книге *Odores Medicamentorum* Карл Линней говорил: «Если бы мы лучше понимали теорию нервной функции, нам было бы гораздо легче понять основы обоняния». Обонятельный анализатор, как и любой другой, состоит из трех отделов: периферический, проводниковый и центральный, и каждый имеет свои характерные черты. Многофакторность оценки обонятельной функции может быть продиктована анатомо-физиологическими особенностями обонятельного анализатора, о которых мы расскажем ниже.

Обонятельный эпителий является периферическим отделом обонятельного анализатора и представляет собой псевдостратифицированный столбчатый эпителий, который располагается

над собственной пластинкой (базальной мембраной), покрывающий верхнюю часть перегородки носа, верхнюю носовую раковину и верхнелатеральную стенку носа [7–9]. Собственная пластинка обонятельного эпителия содержит кровеносные сосуды, клетки соединительной ткани, нервные пучки и боуменовы железы, которые, в свою очередь, являются источником слизи и обеспечивают соответствующую микросреду для сенсорной передачи запаха [10, 11].

На данный момент известен лишь один маркер, специфичный для зрелых обонятельных рецепторов, — Olfactory Marker Protein (OMP), и с помощью иммуногистохимического исследования можно оценить количество, характер, плотность распределения, процессы апоптоза и регенерации обонятельных клеток [11].

В морфологии выделяют четыре типа клеток обонятельного эпителия: сенсорные (рецепторные, или зрелые обонятельные), микроворсинчатые, поддерживающие (или опорные) и базальные клетки, которые делятся на две группы — горизонтальные и шаровидные [7, 10–12]. Кроме того, можно обнаружить дегенерирующие клетки и иногда лимфоциты [10]. Все клетки, за исключением базальных клеток, достигают поверхности эпителия, которая покрыта слоем слизи.

Обонятельных клеток насчитывается в полости носа человека около 6 миллионов, но это лишь приблизительное количество, поскольку площадь обонятельного эпителия может варьироваться у разных индивидуумов и в разное время или в разные этапы жизни у одного и того же человека [7]. Зрелая рецепторная клетка представляет собой веретенообразной формы биполярный нейрон, у которого выделяют единичный апикальный аксон (базальный отросток) на одном конце и дендрит — на противоположном, в цитоплазме которого находятся митохондрии [13]. Дендриты у зрелых обонятельных клеток видоизменены и состоят из узкой шейки, обонятельной булавки (обонятельный пузырек), от которого отходят 10–30 обонятельных ресничек, погруженных в слой слизи [7, 11]. Реснички выступают на поверхность эпителия, где они взаимодействуют с пахучими частицами из внешнего мира через рецепторы, связанные с G-белком. Базальные отростки обонятельных клеток поднимаются и пересекают пластинку решетчатой кости в виде немиелинизированных аксонов, сгруппированных в небольшие нервные пучки, называемые обонятельными нитями, которые проходят через решетчатую пластинку к синапсу обонятельной луковицы [13, 14]. На рис. 1 представлена схема строения зрелой сенсорной клетки.

Вторая группа клеток — поддерживающие, или опорные, которые существенно отличаются от клеток респираторного эпителия. Основное

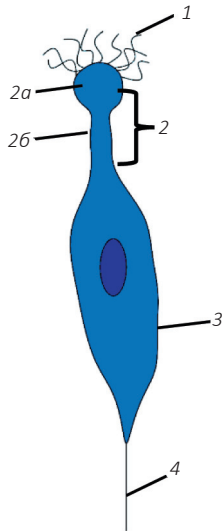


Рис. 1. Схема строения зрелой сенсорной клетки:

1 — обонятельные реснички; 2 — дендрит; 2а — обонятельный пузырек; 2б — узкая шейка; 3 — тело клетки; 4 — аксон

Fig. 1. Schematic diagram of the structure of a mature sensory cell:
1 — olfactory cilia; 2 — dentrite; 2a — olfactory vesicle; 2b — narrow neck; 3 — cell body; 4 — axon

отличие — обонятельные поддерживающие клетки человека не специализированы для секреции слизи. У них не бывает плотных скоплений слизи в апикальной цитоплазме, отсутствует выраженный аппарат Гольджи. Вместо этого у них хорошо развита система гладкого эндоплазматического ретикулума (ЭР), много свободных рибосом в апикальном полюсе клетки и многочисленные везикулы в базальном полюсе клетки. Поддерживающие клетки приспособлены для пиноцитотического поглощения и ферментативного разложения отдушек и других веществ из вышеле-

жащей слизи. Наличие ЭР может способствовать расщеплению чужеродных молекул, попадающих в клетку, как это делают лизосомы [10, 13].

Базальные клетки служат для замены обонятельных и поддерживающих клеток, утраченных в ходе нормального обмена веществ (апоптоза) и/или травмы, что является уникальной способностью. Выделяют два вида базальных клеток — горизонтальные и шаровидные. В состоянии покоя базальные клетки представляют собой небольшие клетки, расположенные над собственной пластинкой, имеют плотную цитоплазму со скоплениями нитей и круглые ядра, расположенные в центре. На этапах дифференцировки клетки меняется ее морфология, ядро становится эухроматичнее, что указывает на повышение транскрипционной активности клетки [10, 15–17].

Микроворсинчатые клетки довольно различимы, их ядра ближе всего к поверхности эпителия, при этом тело клетки имеет форму колбы. Апикальный полюс клетки, связанный с соседними поддерживающими клетками, содержит микротрубочки и микрофиламенты, а в цитоплазме клетки видны свободные рибосомы и хорошо развитый аппарат Гольджи. Большое эллипсоидное ядро почти заполняет базальный полюс клетки, вокруг него расположены митохондрии. Роль и функция микроворсинчатых клеток на сегодняшний день до сих пор неизвестны, но выдвигается предположение, что они могут выполнять функцию хеморецепторов [10, 15–17].

В собственных исследованиях при световой микроскопии на рис. 2 представлен образец обонятельного эпителия. Исследование проведено с помощью электронного микроскопа Zeiss Libra

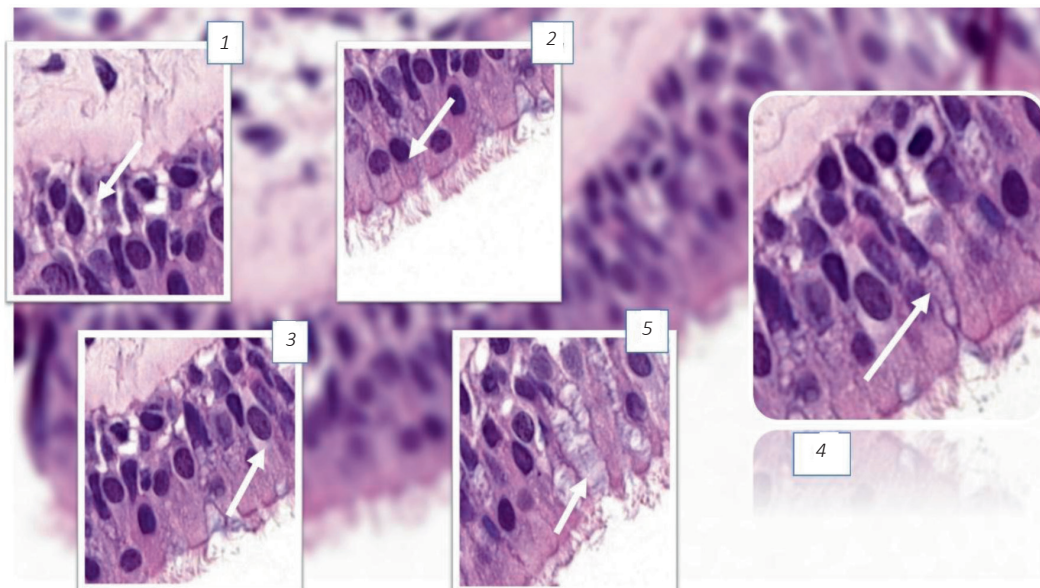


Рис. 2. Обонятельный эпителий:

1 — базальные клетки; 2 — микроворсинчатые; 3 — поддерживающие; 4 — зрелая сенсорная клетка; 5 — боуменовы железы

Fig. 2. Olfactory epithelium:

1 — basal cells; 2 — microvillous; 3 — supporting; 4 — mature sensory cell; 5 — Bowman's glands

120 PLUS в режиме TEM. Оценке подлежали снимки, полученные камерой TRS Dual speed 220V 50-60Hz, SN 441/13. Анализ получаемых изображений выполнялся на программе Olympus iTEM.

Обонятельный эпителий обладает уникальной особенностью — в течение всей жизни происходит регенерация путем фрагментарного обновления популяции нейронов. В большинстве описанных методов исследования нейрогенеза обонятельного эпителия говорится о том, что обонятельные клетки формируются из горизонтальных базальных клеток [12, 18–20]. Обонятельные нейроны человека регенерируют каждые 3–6 месяцев, и регенерация происходит до тех пор, пока базальные клетки остаются здоровыми, в среднем восстановление клетки происходит в течение 45 дней, а характер экспрессии рецепторов к запахам восстанавливается в течение 90 дней [10, 21]. Горизонтальные клетки считаются стволовыми клетками и регенерируют медленно, в отличие от шаровидных, которые находятся в постоянной регенерации [22, 23]. Понимание нейрогенеза расширилось после обнаружения Линдой Бак и Ричардом Акселем в 1991 году обонятельных рецепторов через кодирующие их гены, свидетельствующие о селективной экспрессии только одной аллели одного гена, поэтому даже небольшие изменения в химической структуре одоранта приводят к активизации различных комбинаций рецепторов. Например, запах октанол может ассоциироваться с цитрусовыми ароматами, а запах сходного соединения, октановой кислоты, напоминает запах пота. Было также обнаружено, что одоранты в большей концентрации оказывают влияние на больший набор рецепторов. Это объясняет вариации восприятия одного и того же вещества, если его концентрации существенно различаются [24]. Экспрессия нейрогенеза увеличивается в благоприятной среде, или «обогащенной среде», так, для обонятельной регенерации — это сенсорная стимуляция [25]. Возможно, поэтому обонятельный тренинг так хорошо рекомендовал себя как способ лечения нарушения обоняния. На основании проведенных нами нейрофизиологических исследований можно предположить, что в течение экспрессии рецепторов запаха возможны физиологические (транзиторные, селективные) нарушения обоняния, такие как парасмии или селективные аносмии. Остается неясным, погибают нейроны в результате прямого воздействия окружающей среды или при выполнении физиологической программы гибели клеток [26].

Морфологически в обонятельном эпителии выделяют два процесса дегенерации. Первый, который характеризуется увеличением плотности цитоплазмы и увеличением конденсации хроматина, и второй, который характеризуется наличием

прозрачной и набухшей цитоплазмой и менее уплотненным хроматином [26]. В собственных исследованиях, совместно с сотрудниками кафедры патологической анатомии имени профессора П. Г. Подзолкова, при изучении обонятельного эпителия, взятого со слизистой оболочки верхней носовой раковины, у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, сопровождающимся нарушением функции обоняния при электронной микроскопии и ИГХ, были получены образцы с очаговой или тотальной плоскоклеточной метаплазии, где сенсорные клетки и их предшественники на этих участках отсутствуют и образцы с гиперплазией базальных клеток при этом имеют единичные нейроны. В образцах без плоскоклеточной метаплазии (рис. 3), на дендритах сенсорных клеток отсутствуют реснички и базальные тельца, а также отмечается отек митохондрий, что свидетельствует о дисфункции и нежизнеспособности клетки.

Джеймс и соавторы, в свою очередь, выделили следующие формы поражения обонятельного эпителия: прямое повреждение эпителия в результате воздействия одного или множества токсичных агентов и селективная дегенерация нейронов. Избирательная потеря нейронов может быть достигнута путем перерезки обонятельного нерва, в этом случае происходит глубокая и быстрая гибель нейронов вследствие ретроградной дегенерации и апоптоза [27, 28]. Прямое токсическое воздействие на клетки обонятельного эпителия вызывает более сложное поражение, путь проникновения патогенов или токсинов воздушно-капельный, при этом значительные участки слизистой оболочки сохраняются из-за неполного и неравномерного распределения токсина. Вышеизложенное демонстрирует способность обонятельного эпителия восстанавливаться в двух совершенно разных условиях: в одном необходимы только нейроны для восстановления нейроэпителия, предшествующего повреждению, и в другом, где все клеточные популяции должны быть восстановлены либо полностью, либо частично. Аналогичные задачи выполняют и другие самообновляющиеся системы, например система кроветворения, когда может возникнуть необходимость в восстановлении цельной крови (после кровотечения) или отдельных ее компонентов (например, тромбоцитов) [27].

Обонятельный нерв состоит из пяти нейронов. Про тела I нейронов, расположенных в обонятельной области, мы описали выше.

Проводниковый отдел (проводящие пути) представлен аксонами обонятельных клеток, которые, формируясь в пучки, являются обонятельными нервами, и в виде обонятельных нитей проникают в решетчатую пластинку, где, пройдя субарахноидальное пространство, вентрально

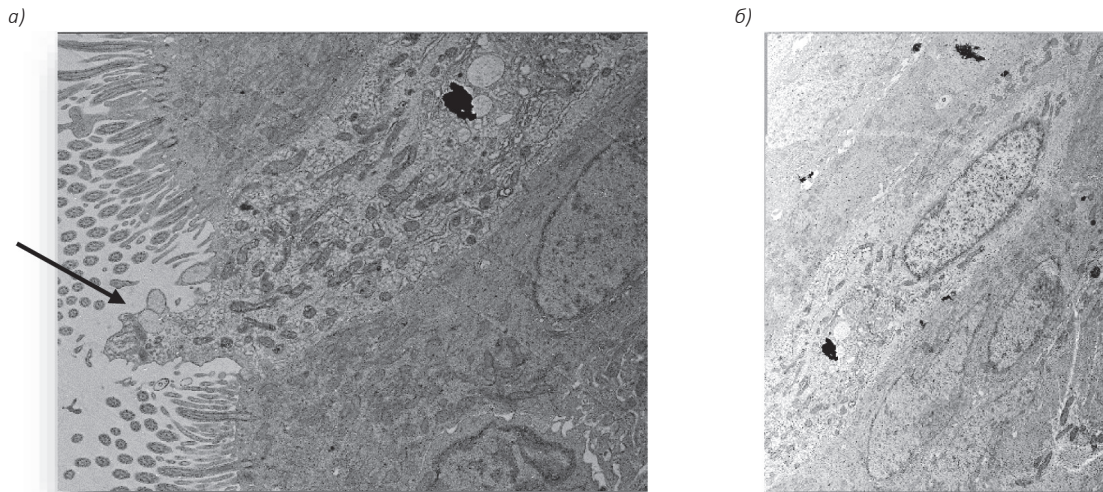


Рис. 3. Снимки сделаны при помощи электронного микроскопа ZeissLibra 120, увеличение 2×10^6 раз: *a* — стрелкой показано изменение дендрита сенсорной клетки — отсутствие ресничек и базальных телец; *б* — отек митохондрий
Fig. 3. Pictures were taken using a ZeissLibra 120 electron microscope, magnification 2×10^6 times: *a* — the arrow shows a change in the dendrite of the sensory cell — the absence of cilia and basal ones; *б* — swelling of the mitochondria

входят в обонятельную луковицу [14]. В обонятельной луковице расположены тела II нейронов (митральные клетки), аксоны которых формируют обонятельные тракты, оканчивающиеся на телах III нейронов в переднем продырявленном веществе.

Обонятельная луковица состоит из нейронов и сложных синаптических полей, уникально распределенных между шестью слоями (рис. 4, 5). Эти слои располагаются концентрически и включают (рис. 5) I слой — волокна обонятельного нерва, II слой — клубочки, в которых происходит переключение волокон обонятельного нерва на нейроны обонятельной луковицы, клубочки опи-

сываются как круглые шарообразные структуры и получают сигналы от перигломерулярных клеток, обонятельного эпителия, митральных клеток, III слой — наружный сетевидный, IV слой — внутренний сетевидный, содержащий самые большие клетки обонятельной луковицы — митральные, с хорошо развитым апикальным дендритом, аксоны которых образуют латеральный обонятельный тракт. После того как обонятельная информация передается от нейронов обонятельных рецепторов к митральным клеткам в клубочках, аксональные проекции митральных пучков проходят через обонятельную луковицу и идут дорсально, образуя обонятельный тракт. V и VI слои

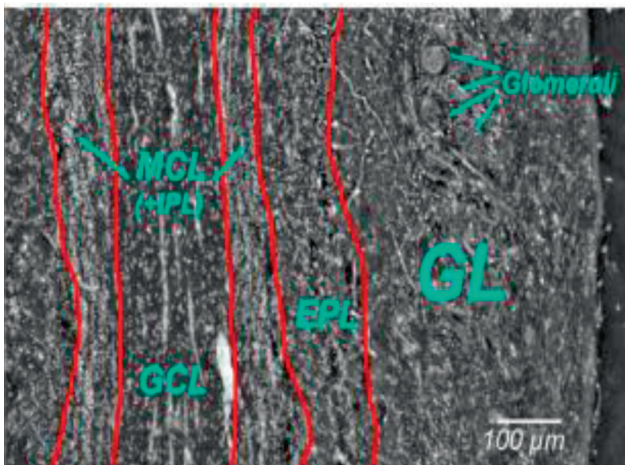


Рис. 4. Рентгенологическое изображение слоев обонятельной луковицы [30]: GL — клубочковый слой; EPL — наружный плексиформный (сетевидный) слой; MCL — внутренний плексиформный (сетевидный) слой; IPL — слой митральных клеток; GCL — слой гранулярных клеток (зернистый)
Fig. 4. X-ray image of the layers of the olfactory bulb [30]: GL — glomerular layer; EPL — external plexiform layer; MCL — internal plexiform (network) layer; IPL — mitral cell layer; GCL — granular cell layer (granular)



Рис. 5. Послойное строение обонятельной луковицы, описание в тексте
Fig. 5. Layer-by-layer structure of the olfactory bulb, description in the text

часто объединяют в один слой — зернистый, который содержит тела клеток-зерен [29].

От обонятельной луковицы каждой обонятельный тракт идет кзади по обонятельной борозде и заканчивается обонятельным треугольником. В этом анатомическом ориентире волокна тракта расходятся, образуя два основных пучка: латеральную и медиальную обонятельные полоски. Медиальная обонятельная полоска отвечает за вегетативные реакции, связанные с обонянием, такие как увеличение слюноотделения и перистальтики в ответ на запах пищи. Латеральная обонятельная полоска содержит наибольшее количество волокон обонятельного тракта и отвечает за большую часть функциональной обонятельной передачи, несет эфферентные волокна обонятельной луковицы к участкам первичной обонятельной коры [31, 32], которая является основным местом обработки обонятельной информации и взаимодействует с широким спектром корковых и лимбических структур. Эти структуры включают грушевидную кору, миндалевидное тело и парагиппокампальную извилину [33–36]. Некоторые исследователи считают, что термины «первичная обонятельная кора» и «грушевидная кора» являются взаимозаменяемыми [14, 37]. Миндалевидное тело участвует в передаче информации как в обонятельную луковицу, так и в латеральные, центральные миндалевидные ядра [38], а также в корковый отдел обонятельного анализатора. На рис. 6 представлена анатомическая иллюстрация базального отдела переднего мозга и медиальных височных долей человека, изо-

бражающая обонятельный тракт и окружающие обонятельные структуры, а именно грушевидную кору (F-PIR, T-PIR), обонятельную луковицу (OB), обонятельный тракт (OT), ункус с миндалевидным телом (UNC/AMY) [14, 39]. В гиппокампе, таламусе, зубчатой извилине располагаются тела IV нейронов — это подкорковые центры обоняния. Кортиковым концом являются парагиппокампальная извилина и крючок, в них располагаются тела V нейронов.

Обонятельный нерв является основной системой, ответственной за распознавание запахов, но другие черепные нервы, такие как тройничный, языкоглоточный и блуждающий, а также вомероназальный орган Якобсона участвуют в обонянии. Обонятельная роль языкоглоточного и блуждающего нервов довольно незначительна, а вот тройничный нерв обеспечивает распознавание резких запахов (например, аммиака) и соматосенсорную иннервацию. Большинство одорантов стимулируют как обонятельную, так и тройничную системы: например, никотин вызывает не только ощущение запаха, но также жжение и сухость в полости носа [40]. Другие ощущения, опосредованные тройничным нервом, включают охлаждение, покалывание или ощущения свежести [41]. В ответ на резкие (вредные) раздражители стимулируются ноцицептивные нейроны первой и второй ветвей тройничного нерва, в результате чего происходят деполяризация нейронов, высвобождение нейротрансмиттеров (таких как вещество P, связанное с геном кальцитонина, и нейрокинин A), провоцирующих нейрогенное

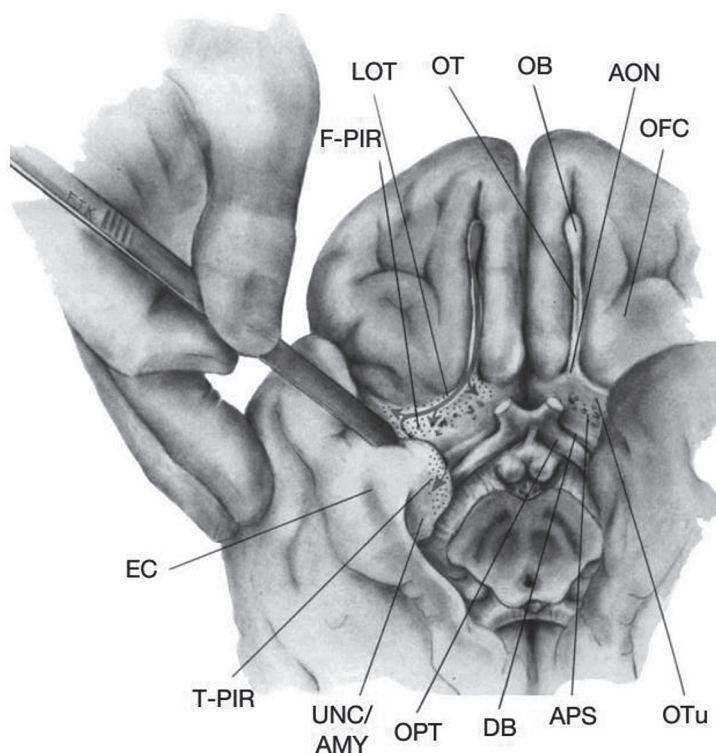


Рис 6. Анатомические структуры обонятельного анализатора: OB — обонятельная луковица; OT — обонятельный тракт; F-PIR, T-PIR — грушевидная кора; UNC/AMY — ункус с миндалевидным телом
Fig. 6. Anatomical structures of the olfactory analyzer: OB — olfactory bulb; OT — olfactory tract; F-PIR, T-PIR — piriform cortex; UNC/AMY — uncus with amygdala

воспаление, которое характеризуется местными воспалительными реакциям — отеком полости носа и секрецией слизи [42]. Нейроэпителий тройничного нерва, отвечающий за обоняние, имеет рецепторы, улавливающие резкие запахи по всей полости носа, в отличие от обонятельного нейроэпителия. Распределение и плотность концов слизистой оболочки тройничного нерва до конца не изучены, но многочисленные исследования показывают, что передняя часть полости носа наиболее чувствительна к раздражителям тройничного нерва [43, 44]. По-видимому, более высокая чувствительность передней части полости носа к вредным раздражителям позволяет на ранней стадии обнаружить опасное состояние и запустить защитные механизмы, такие как чихание, кашель, задержка дыхания.

Для обработки запаха также могут вовлекаться «вторичные» и «третичные» области мозга — это гиппокамп, парагиппокампальная извилина, островковая кора и орбитофронтальная кора [14, 45]. Существенное отличие обонятельной коры от других корковых областей — это то, что афферентные волокна находятся поверх молекулярного слоя, а не в белом веществе под корой. Тем самым у обонятельной коры сохраняются тесные контакты с подкорковыми образованиями, отвечающими за обучение, память и мотивацию. Вместе эта сложная сеть связей обеспечивает основу для управляемой запахом регуляции поведения, питания, эмоций и вегетативных состояний [14]. Обработка запаха происходит ипсилатерально на всем пути от периферического отдела анализатора до первичной обонятельной коры. Это свойство резко отличается от свойств зрительной или слуховой системы, которые на ранней стадии обработки собирают информацию с обеих полушарий головного мозга (визуально — в области зрительной хиазмы, на слух — в верхней оливковой области) в интегрированные сенсорные коды. Во-первых, это связано с дыхательным циклом, учитывая это физиологическое явление, было выяснено, что способность идентифицировать компоненты бинарной смеси (содержащей равные пропорции гидрофильных и гидрофобных соединений) зависит от потока вдыхаемого воздуха [46, 47]. Другими словами, гидрофобный запах в смеси воспринимается лучше через хуже дышащую полость носа, тогда как гидрофильный

запах воспринимается лучше через ноздрию с интенсивным потоком. Это предположение обосновывает вывод, что разные «восприятия» запаха могут быть представлены через каждую половину носа одноименному полушарию, поэтому обонятельная кора могла бы проводить двусторонние сравнения запахов, потенциально повышая свои дискриминационные способности [48].

Заключение

Структурно-функциональные особенности обонятельного анализатора, выявленные в последние годы, оказались интересны не только для оториноларингологов с точки зрения восстановления функции обоняния, но и для нейрофизиологов и для трансплантологов. В практическом аспекте интересны следующие факты.

1. Периферический отдел обонятельного анализатора обладает уникальной регенераторной способностью. При сенсорной стимуляции, а для обонятельного анализатора — это обонятельный тренинг, процесс нейрогенеза происходит интенсивнее, учитывая эту особенность обонятельный тренинг является важным аспектом в лечении пациентов с нарушением функции обоняния.

2. Митотически активные горизонтальные базальные стволовые клетки, формирующие группы предшественников обонятельных/поддерживающих клеток, могут быть источником аутологичных нейтральных клеток для трансплантации при нейродегенеративных заболеваниях и травмах спинного мозга [12].

3. Сложная сеть связей обонятельного анализатора, ипсилатеральный характер центральных проекций, отсутствие таламического посредника и тесное совпадение с лимбическими областями головного мозга обеспечивают основу для управляемой запахом регуляции поведения, питания, эмоций, вегетативных состояний и памяти и выделяет обонятельный анализатор среди других сенсорных систем [14].

Исходя из этого диагностика обонятельного анализатора должна включать не только субъективную оценку функции обоняния, которой чаще бывает недостаточно, но и объективные методы, такие как обонятельные вызванные потенциалы, МРТ головного мозга, а в перспективе и магнитно-резонансную трактографию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hahn I., Scherer P. W., Mozell M. M. Velocity profiles measured for airflow through a large-scale model of the human nasal cavity. *J of applied physiology*. 1993; 5(75):2273-2287. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.75.5.2273>
2. Пальчун В. Т. Оториноларингология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970466698.html>
Palchun V. T. Otolaryngology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.) <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970466698.html>

3. Albrecht J., Wiesmann M. Das olfaktorische system des menschen. *Der Nervenarzt*. 2006;8(77):931-939. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2121-z>
4. Allison T., Goff W. R. Human cerebral evoked responses to odorous stimuli. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1967;6(23):558-560. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(67\)90022-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(67)90022-3)
5. Bakker K., Catroppa C., Anderson V. Anosmia and olfactory outcomes following paediatric traumatic brain injury. *Brain injury*. 2016; 2(30):191-198. <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1089597>
6. Suzuki J., Osumi N. Neural crest and placode contributions to olfactory development. *Current topics in developmental biology*. 2015;111:351-374. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2014.11.010>
7. Moran D. T., Rowley J. C., Jafek B. W., Lovell M. A. The fine structure of the olfactory mucosa in man. *Journal of neurocytology*. 1982;11:721-746. <https://doi.org/10.1007/BF01153516>
8. Cullen M. M., Leopold D. A. Disorders of smell and taste. *Medical Clinics of North America*. 1999;1(83):57-74. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70087-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70087-0)
9. Leopold D. A., Hummel T., Schwob J.E., Knecht M., Kobal G. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *The Laryngoscope*. 2000;3(110):417-421. <https://doi.org/10.1097/00005537-200003000-00016>
10. Wrobel B. B., Leopold D. A. Olfactory and sensory attributes of the nose. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2005; 6(38):1163-1170. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2005.07.006>
11. Dennis J. C., Aono S., Vodyanov V. J., Morrison E. E. Development, morphology, and functional anatomy of the olfactory epithelium. *Handbook of olfaction and gustation*. 2015:93-108. <https://doi.org/10.1002/9781118971758.ch4>
12. Обухова Л. М., Мухина И. В. Роль базальных клеток обонятельного эпителия в нейрогенезе. *Гены и клетки*. 2011;1(6):49-54. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-bazalnyh-kletok-obonyatelnogo-epiteliya-v-neurogenезe>
Obukhova L. M., Mukhina I. V. The role of basal cells of the olfactory epithelium in neurogenesis. *Genes and cells*. 2011;1(6):49-54. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-bazalnyh-kletok-obonyatelnogo-epiteliya-v-neurogenезe>
13. Smith T. D., Bhatnagar K. P. Anatomy of the olfactory system. *Handbook of clinical neurology*. 2019;164:17-28. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2>
14. Hummel T., Welge-Lüssen A. Taste and smell: An update. Karger Medical and Scientific Publishers. 2006; https://www.researchgate.net/profile/Paul-Breslin-2/publication/7050186_Human_Taste_Peripheral_Anatomy_TasteTransduction_and_Coding/links/00b7d51a35de8c5110000000/Human-Taste-Peripheral-Anatomy-TasteTransduction-and-Coding.pdf
15. Cullen M. M., Leopold D. A. Disorders of smell and taste. *Medical Clinics of North America*. 1999;1(83):57-74. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70087-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70087-0)
16. Doty R. L., Mishra A. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2001;3(111):409-423. <https://doi.org/10.1097/00005537-200103000-00008>
17. Glezer I., Malnic B. Olfactory receptor function. *Handbook of clinical neurology*. 2019;164:67-78. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00005-8>
18. Iwai N., Zhou Z., Roop D. R., Behringer R. R. Horizontal basal cells are multipotent progenitors in normal and injured adult olfactory epithelium. *Stem cells*. 2008;5(26):1298-1306. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0891>
19. Anderson D. J., Gage F. H., Weissman I. L. Can stem cells cross lineage boundaries? *Nature medicine*. 2001;4(7):393-395. <https://doi.org/10.1038/86439>
20. Andres K. H. Differentiation and regeneration of sensory cells in the olfactory region. *Die Naturwissenschaften*. 1965; 17(52):500 <https://doi.org/10.1007/bf00646591>
21. Brann J. H., Firestein S. J. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Frontiers in neuroscience*. 2014;8:96580. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00182>
22. Mackay-Sim A. Stem cells and their niche in the adult olfactory mucosa. *Archives italiennes de biologie*. 2010; 2(148):47-58. https://web.archive.org/web/20200321125213id_/http://www.architalbiol.org/index.php/aib/article/viewFile/1143/1068
23. Holbrook E. H., Szumowski K. E. M., Schwob J. E. An immunochemical, ultrastructural, and developmental characterization of the horizontal basal cells of rat olfactory epithelium. *Journal of Comparative Neurology*. 1995; 1(363):129-146. <https://doi.org/10.1002/cne.903630111>
24. Buck L., Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*. 1991;1(65):175-187. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90418-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90418-x)
25. Гомазков О. А. Нейрогенез как адаптивная функция взрослого мозга. *Успехи современной биологии*. 2013; 4(133):349-366. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20174471>
Gomazkov O. A. Neurogenesis as an adaptive function of brain. *Advances in modern biology*. 2013; 4(133):349-366. (In Russ.) <https://elibrary.ru/item.asp?id=20174471>
26. Magrassi L., Graziadei P. P. C. Cell death in the olfactory epithelium. *Anatomy and embryology*. 1995;192:77-87. <https://doi.org/10.1007/BF00186993>
27. Schwob J. E. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 2002;1(269):33-49. <https://doi.org/10.1002/ar.10047>
28. Alenius M., Bohm S. Identification of a novel neural cell adhesion molecule-related gene with a potential role in selective axonal projection. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;42(272):26083-26086. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.42.26083>
29. Новиков Р. Р. Обонятельная луковица как альтернатива в нейротрансплантологии. *ScienceRise*. 2015;4(5):89-95. <https://cyberleninka.ru/article/n/obonyatelnaya-lukovitsa-kak-alternativa-v-neyrotransplantologii>
Novikov R. R. Olfactory bulb as an alternative in neurotransplantation. *ScienceRise*. 2015; 4(5):89-95. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/obonyatelnaya-lukovitsa-kak-alternativa-v-neyrotransplantologii>
30. Meshkov A. et al. Deep Learning-Based Segmentation of Post-Mortem Human's Olfactory Bulb Structures in X-ray Phase-Contrast Tomography. *Tomography*. 2022;4(8):1854-1868. <https://www.mdpi.com/2379-139X/8/4/156>
31. Price J. L. An autoradiographic study of complementary laminar patterns of termination of afferent fibers to the olfactory cortex. *Journal of Comparative Neurology*. 1973;1(150):87-108. <https://doi.org/10.1002/cne.901500105>

32. Olmos J., Hardy H., Heimer L. The afferent connections of the main and the accessory olfactory bulb formations in the rat: An experimental HRP-study. *Journal of Comparative Neurology*. 1978;2(181):213-244. <https://doi.org/10.1002/cne.901810202>
33. Patel R. M., Pinto J. M. Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clinical anatomy*. 2014;1(27):54-60. <https://doi.org/10.1002/ca.22338>
34. Giessel A. J., Datta S. R. Olfactory maps, circuits and computations. *Current opinion in neurobiology*. 2014;24:120-132. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.09.010>
35. Shipley M. T., Ennis M. Functional organization of olfactory system. *Journal of neurobiology*. 1996;1(30):123-176. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4695\(199605\)30:1<123::AID-NEU11>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4695(199605)30:1<123::AID-NEU11>3.0.CO;2-N)
36. López-Elizalde R., Campero A., Sánchez-Delgado T., Lemus-Rodríguez Y., López-González M.I., Godínez-Rubí M. Anatomy of the olfactory nerve: A comprehensive review with cadaveric dissection. *Clinical Anatomy*. 2018;1(31):109-117. <https://doi.org/10.1002/ca.23003>
37. Eslinger P. J., Damasio A. R., Van Hoesen G. W. Olfactory dysfunction in man: anatomical and behavioral aspects. *Brain and cognition*. 1982;3(1):259-285. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(82\)90028-8](https://doi.org/10.1016/0278-2626(82)90028-8)
38. Pitkanen A. Connectivity of the rat amygdaloid complex. *Folia Morphologica*. 2000;1:31-115. <file:///C:/Users/Roman/Downloads/16543-18997-1-PB.pdf>
39. Heimer L. The human brain and spinal cord: functional neuroanatomy and dissection guide. *Springer Science & Business Media*. 2012. https://www.google.ru/books/edition/The_Human_Brain_and_Spinal_Cord/dMvkBwAAQBAJ?hl=ru&gbpv=1&dq=39.%09Heimer+L.+The+human+brain+and+spinal+cord:+functional+neuroanatomy+and+diss+ection+guide.+%E2%80%93+Springer+Science+%26+Business+Media,+2012.&printsec=frontcover
40. Hummel T. et al. Responses to nasal irritation obtained from the human nasal mucosa. *Rhinology*. 1998;4(36):168-172. https://www.rhinologyjournal.com/Rhinology_issues/163.pdf
41. Viana F. Chemosensory properties of the trigeminal system. *ACS chemical neuroscience*. 2011;1(2):38-50. <https://doi.org/10.1021/cn100102c>
42. Tai C. F., Baraniuk J. N. Upper airway neurogenic mechanisms. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2002;1(2):11-19. <https://doi.org/10.1097/00130832-200202000-00003>
43. Frasnelli J., Heilmann S., Hummel T. Responsiveness of human nasal mucosa to trigeminal stimuli depends on the site of stimulation. *Neuroscience letters*. 2004;1(362):65-69. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.02.059>
44. Finger T. E. et al. Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;15(100):8981-8986. <https://doi.org/10.1073/pnas.1531172100>
45. Haberly L. B., Shepherd G. M. The synaptic organization of the brain. *Olfactory cortex*. 1998;377-416. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195159561.001.1>
46. Mozell M. M., Kent P. F., Murphy S. J. The effect of flow rate upon the magnitude of the olfactory response differs for different odorants. *Chemical senses*. 1991;6(16):631-649. <https://doi.org/10.1093/chemse/16.6.631>
47. Sobel N., Saltman A., Edith V. Sullivan, John D. E. Gabrieli The world smells different to each nostril. *Nature*. 1999;6757(402):35-35. <https://doi.org/10.1038/46944>
48. Wilson D. A., Sullivan R. M. Respiratory airflow pattern at the rat's snout and an hypothesis regarding its role in olfaction. *Physiology & behavior*. 1999;1(66):41-44. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00269-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00269-8)

Вклад авторов:

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors:

All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Вахрушев Сергей Геннадиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ЛОР-болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет (660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1); vsg20061@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7774-0969>

Ермайкина Екатерина Александровна — ассистент кафедры ЛОР-болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет (660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1); prochorovaea@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-8257-6156>

Смбатян Армине Смбатовна — ассистент кафедры ЛОР-болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет (660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1); amar-88@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5851-8668>

Information about authors

Sergei G. Vakhrushev — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Head of the Department of ENT Diseases with a postgraduate course, Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022); vsg20061@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7774-0969>

Ekaterina A. Ermaikina — Assistant of the Department of ENT Diseases with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022); prochorovaea@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-8257-6156>

Armine S. Smbatyan — Assistant of the Department of ENT Diseases with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022); amar-88@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5851-8668>

Поступила / Received 11.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2024

Принята в печать / Accepted 29.10.2024

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛИМФОЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА И ШЕИ

Научная статья

УДК 616.322-002.2-08-039.57

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-54-59>

Современные подходы к амбулаторному лечению больных с хроническим тонзиллитом

Я. А. Накатис¹, М. А. Рымша², В. С. Исаченко³, Т. М. Шишкунова⁴

^{1,2,4} Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург, 194291, Российская Федерация

^{2,3,4} Медицинский институт Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация

¹ nakatis@med122.com, <https://orcid.org/0000-0002-1564-3282>

² rymsha3@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1828-2413>

³ isachen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>

⁴ st072545@student.spbu.ru✉, <https://orcid.org/0009-0003-7323-449X>

Реферат. Хронический тонзиллит (ХТ) — наиболее распространенное заболевание ротоглотки, представляющее собой иммунопатологический процесс, который нередко вызывает развитие сопряженной патологии. Увеличение количества осложнений и наличие противопоказаний к оперативному лечению определяют важность постоянного поиска новых консервативных методов его лечения. Существует большое количество различных методик и алгоритмов терапии хронического тонзиллита, однако в настоящее время так и не выработаны единые клинические рекомендации по лечению данной патологии, исходя из этого разработка новых малоинвазивных и в то же время эффективных методов, позволяющих улучшить качество жизни пациента и уменьшить риск осложнений, связанных с хирургическим лечением, является актуальной задачей. **Цель исследования.** Разработка новых современных методов консервативного лечения и профилактики развития хронического тонзиллита. **Пациенты и методы.** На базе отделения оториноларингологии ФГБУ СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова ФМБА России проведено простое открытое исследование по изучению эффективности и переносимости местной ирригационной терапии гидроксиметилхиноксалиндиоксидом (1% — 10,0 на 200,0 физиологического раствора) при вакуумном промывании лакун небных миндалин (НМ) ультразвуковым низкочастотным оториноларингологическим аппаратом для консервативного лечения заболеваний ЛОР-органов, а также местной контактной терапии поливалентным бактериофагом в виде стерильной суспензии у пациентов с различными формами хронического тонзиллита. Исследуемые были разделены на 3 группы: группа № 1 (сравнительная), промывание лакун небных миндалин на низкочастотном ультразвуковом аппарате без использования поливалентного бактериофага, основная группа № 2 (аналогичное промывание лакун небных миндалин с использованием поливалентного бактериофага), группа № 3 (контрольная), промывание лакун небных миндалин инструментальным методом с использованием местных антисептиков). После курса № 5 промываний лакун небных миндалин на низкочастотном ультразвуковом аппарате с использованием медикаментозной терапии, проводящихся через 1–2 дня, и самостоятельного использования пациентами поливалентного бактериофага в последующие 10 дней получены следующие результаты: в группе № 2 наблюдалось более быстрое купирование симптомов хронического тонзиллита преимущественно к 3-й процедуре, по сравнению с пациентами в группах № 1 и № 3. К 5-й процедуре в группе № 2 отмечалась полная санация лакун небных миндалин и наблюдалось улучшение микробиологического состава слизистой ротоглотки, в группе № 1 после терапии наблюдалось улучшение функции небных миндалин у 2 (3,3%) пациентов, в группе № 2 — у 16 (26,7%), в группе № 3 — 0 (0%). **Выводы.** Предложенный алгоритм лечения хронического тонзиллита посредством контактного воздействия низкочастотного ультразвука и медикаментозной терапии может быть рекомендован для проведения лечения и профилактики обострений хронического тонзиллита в условиях современного медицинского центра.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, поливалентный бактериофаг, низкочастотный ультразвук

Для цитирования: Накатис Я. А., Рымша М. А., Исаченко В. С., Шишкунова Т. М. Современные подходы к амбулаторному лечению больных с хроническим тонзиллитом. *Российская оториноларингология*. 2024;23(6):54–59. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-54-59>

DISEASES OF THE LYMPHOEPITHELIAL PHARYNGEAL RING AND NECK

Science article

Modern approaches to outpatient treatment of patients with chronic tonsillitis

Ya. A. Nakatis¹, M. A. Rymsha², V. S. Isachenko³, T. M. Shishkunova⁴

^{1,2,4} Sokolov North-West District Scientific and Clinical Center, FMBA of Russia, Saint Petersburg, 194291, Russian Federation

^{2,3,4} Medical Institute of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

³ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russian Federation

¹ nakatis@med122.com, <https://orcid.org/0000-0002-1564-3282>

² rymsha3@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1828-2413>

³ isachen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>

⁴ st072545@student.spbu.ru✉, <https://orcid.org/0009-0003-7323-449X>

Abstract. Chronic tonsillitis (CT) is the most common oropharyngeal disease, which is an immunopathological process that often causes the development of associated pathology. An increase in the number of complications and the presence of contraindications to surgical treatment determine the importance of constantly searching for new conservative methods of its treatment. There are a large number of different methods and algorithms for chronic tonsillitis therapy; however, currently, no uniform clinical recommendations have been developed for the treatment of this pathology. Based on this, the development of new minimally invasive and at the same time effective methods to improve the patient's quality of life and reduce the risk of complications associated with surgical treatment is an urgent task. **Objective.** To develop new modern methods of conservative treatment and prevention of the development of chronic tonsillitis. **Patients and methods.** On the basis of the Department of Otorhinolaryngology of the Sokolov Educational Institution of the Russian Academy of Medical Sciences, a simple open study was conducted to study the effectiveness and tolerability of local irrigation therapy with hydroxymethylquinoxalinedioxide (1% – 10.0 per 200.0 saline solution) during vacuum washing of the lacunae of the palatine tonsils (PT) with an ultrasonic low-frequency otorhinolaryngological apparatus for the conservative treatment of diseases of the ENT organs as well as local contact therapy with a polyvalent bacteriophage in the form of a sterile suspension in patients with various forms of chronic tonsillitis. The subjects were divided into 3 groups: group No. 1 (comparative)—rinsing of the lacunae of the palatine tonsils on a low-frequency ultrasound machine without using a polyvalent bacteriophage), main group No. 2 — similar rinsing of the lacunae of the palatine tonsils using a polyvalent bacteriophage, and group No. 3 (control) — washing of the lacunae of the palatine tonsils using an instrumental method using local antiseptics. After the 5th course of rinsing the lacunae of the palatine tonsils on a low-frequency ultrasound machine, using drug therapy, carried out after 1–2 days and self-use by patients of a polyvalent bacteriophage in the next 10 days, the following results were obtained: in group No. 2, a faster relief of symptoms of chronic tonsillitis was observed mainly by the 3rd procedure, compared with patients in groups No. 1 and No. 3. By the 5th procedure, in group No. 2, complete rehabilitation of the lacunae of the palatine tonsils was noted, and an improvement in the microbiological composition of the oropharyngeal mucosa was observed, in group No. 1, after therapy, an improvement in the function of the palatine tonsils was observed in 2 (3.3%) patients; in group No. 2, in 16 (26.7%); in group No. 3, in 0 (0%). **Conclusions.** The proposed algorithm for the treatment of chronic tonsillitis, through the contact effect of low-frequency ultrasound and drug therapy, can be recommended for the treatment and prevention of exacerbations of chronic tonsillitis in a modern medical center.

Keywords: chronic tonsillitis, polyvalent bacteriophage, low-frequency ultrasound

For citation: Nakatis Ya. A., Rymsha M. A., Isachenko V. S., Shishkunova T. M. Modern approaches to outpatient treatment of patients with chronic tonsillitis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(6):54-59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-54-59>

Введение

ХТ — одно из наиболее распространенных заболеваний ЛОР-органов, которое нередко дает осложнения и приводит к нарушению временной

трудоспособности, а иногда и к инвалидности. Встречается ХТ у 10–15% взрослого населения и занимает ведущее место в отоларингологической патологии [1].

По мере прогрессирования заболевания воспаление из ткани небных миндалин распространяется за их пределы, микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности проникают из лакун миндалин в лимфоидную ткань, откуда с током крови и лимфы попадают в другие органы и ткани, приводя к развитию сопряженной патологии [2].

Насчитывается свыше 80 заболеваний, этиопатогенетически связанных с ХТ [3]. Особо значимо, учитывая демографическую ситуацию в Российской Федерации, то, что у женщин детородного возраста на фоне ХТ может формироваться эндокринное бесплодие (частота достигает 60%) [4].

В последние годы установлено, что к хронизации воспаления НМ приводит проградцентное падение колонизационной резистентности слизистой оболочки НМ. Это происходит в результате: нарушения целостности эпителиальной выстилки крипт НМ [5], уменьшения объема продукции эпителиоцитами НМ различных антибактериальных катионных пептидов [6], локального дефицита секреторного IgA, обеспечивающего иммунную нейтрализацию бактериальных патогенов и вирусов на слизистой оболочке НМ и внутри эпителиоцитов [7], изменения выработки клеточными элементами ткани НМ ферментов, в результате чего происходит увеличение уровня обсемененности слизистой оболочки нерезидентной микрофлорой [8], формирования патогенной микрофлорой бактериальных биопленок и внутриклеточного резервуара инфекции [9].

К формированию хронизации процесса в НМ также приводят сочетания экзогенных и эндогенных факторов. К ним относятся и многочисленные контакты с вирусами (вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, аденовирус и т. д.) [10].

В научной литературе имеются указания на недостаточную эффективность тонзилэктомии при сопряженных заболеваниях. Тонзилэктомия в целях профилактики ревматизма у детей себя не оправдывает и не оказывает влияния на частоту повторных вспышек ревматизма, порой ухудшая состояние больных [11]. В настоящее время большой интерес в профилактическом лечении хронического тонзиллита представляют бактериофаги. Бактериофаги — вирусы, избирательно поражающие бактерии. Каждый вид бактериофагов активен только в отношении определенного вида бактерий и нейтрален в отношении других видов. В клинической практике используются бактериофаги, которые уничтожают патогенные бактерии, при этом не нарушая микрофлору у человека и не взаимодействуя с его органами и системами. Это позволяет применять их у всех категорий пациентов (включая новорожденных, беременных и кормящих матерей) как эффектив-

ное и безопасное антибактериальное средство профилактики и терапии [12]. Исходя из этого продолжение поиска оптимальных методик безоперационного лечения и профилактики ХТ является актуальной задачей.

Цель исследования

Разработка современного алгоритма комплексного и эффективного консервативного лечения и профилактики обострений ХТ.

Пациенты и методы

На базе отделения оториноларингологии при поликлинике ФГБУ СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова ФМБА России с сентября 2020 по сентябрь 2021 года было проведено исследование по изучению эффективности и переносимости местной ирригационной терапии 1% раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксида при промывании НМ с помощью низкочастотного ультразвукового аппарата для консервативного лечения ЛОР-органов, а также местной аппликационной терапии поливалентным бактериофагом в виде стерильной суспензии у пациентов с микробной обсемененностью ротоглотки. В исследование включено 90 пациентов с клинически установленным диагнозом ХТ.

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет, установленный клинически диагноз ХТ (наличие двух или более симптомов ХТ), наличие на момент исследования сопряженных с ХТ заболеваний (ревматизм, псориаз, гломерулонефрит и т. п.)

Критерии исключения: наличие онкологических заболеваний, заболеваний крови, туберкулеза, в том числе в анамнезе, тяжелые нарушения функции печени, повышенная чувствительность к компонентам или самим препаратам (гидроксиметилхиноксалиндиоксид/поливалентный бактериофаг), беременность и период лактации, нарушение функции почек (клиренс креатинина менее или равен 30 мл/мин).

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были разделены на три группы. Первая группа сравнительная, в нее вошли 30 пациентов (33%). Пациенты получали комплекс промываний лакун НМ № 5 на низкочастотном ультразвуковом аппарате с использованием 1%-ного раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида — 5 мл, растворенного в 200 мл физиологического раствора, с последующим воздействием лекарственного электрофореза длительностью 20 секунд, но без применения поливалентного бактериофага. Процедуры проходили с интервалом 1–2 дня.

Во вторую группу (основную) вошли 30 (33%) пациентов. Вторая группа получала то же лечение, что и первая группа, но с последующей

аппликацией на поверхность НМ стерильной суспензии поливалентного бактериофага в объеме 1 мл на каждую небную миндалину с последующим воздействием лекарственного электрофореза длительностью 20 секунд, с интервалом 1–2 дня. Помимо использования поливалентного бактериофага во время промывания небных миндалин, пациенты второй группы на протяжении 10 дней самостоятельно использовали препарат в домашних условиях 2 раза в сутки путем аппликации с помощью одноразового шпателя на область корня языка и/или НМ.

Третья группа (контрольная) — 30 (33%) пациентов, которым проводилось промывание лакун НМ инструментальным методом при помощи металлической канюли с загнутым закругленным концом № 5 с использованием местных антисептиков (спиртовой раствор йодиола, 1% спиртовой раствор хлорофиллипта, 1% раствор мирамистина).

Клиническая эффективность оценивалась по выраженности клинической симптоматики в динамике (по данным анкетирования), а также по данным визуальной фарингоскопической картины до и после лечения. Фарингоскопическая картина и жалобы оценивались в баллах по определенным признакам (степень гипертрофии НМ, утолщение передних небных дужек, цвет слизистой оболочки ротоглотки): 0 — отсутствие признака; 1 — легкая степень выраженности; 2 — средняя; 3 — тяжелая. Характер содержимого НМ при промывании оценивался следующим образом: 0 — нет казеозного отделяемого; 1 — единичные казеозные пробки; 3 — обильное казеозное отделяемое. Алгоритм лечения предложенной схемы считался эффективным, если имелась положительная динамика по двум и более признакам относительно начала лечения.

Микробиологическая эффективность исследования оценивалась на основании данных посева со слизистой оболочки небных миндалин (с определением чувствительности к стандартной панели антибиотиков). Посев со слизистой оболочки НМ в целях оценки бактериальной обсемененности ротоглотки целенаправленно выполнялся дважды до и через 14 дней после проведенного курса лечения. Отсроченное микробиологическое обследование было обусловлено чрезвычайной изменчивостью микробиологического состава слизистой ротоглотки, и нашей задачей было не только подавить патологическую флору, но и дать организму адаптироваться к проведенной терапии, тем самым восстановить нормальный биоценоз НМ.

Иммунологическая активность лечения оценивалась путем взятия материала из лакун НМ на определение их функциональной активности (аналогично бактериологическому).

Исследования выполнялись до начала лечения и через 14 дней после его окончания.

Результаты исследования и обсуждение

Во время сбора анамнеза с помощью анкеты-опросника выявлено, что основными жалобами были: спонтанные боли в горле, ощущение инородного тела при глотании (комоч), неприятный запах изо рта, першение в глотке и т. п.

Субъективные жалобы пациентов в исследуемой группе оказались значительно более выраженные, чем в контрольной группе. К концу курса лечения статистически значимые различия субъективных жалоб (согласно опроснику пациента) отмечались по всем показателям в пользу исследуемой группы (группа № 2).

На фоне проводимой терапии 23 пациента (77,5%) основной группы, 11 (35%) пациентов сравнительной группы и 5 пациентов (16%) контрольной группы уже в течение первых суток отметили уменьшение ощущения спонтанной боли в горле, разница в показателях достоверна ($p < 0,001$).

Полное исчезновение неприятного запаха из ротоглотки на 5-й день с момента начала лечения отметили 27 (90%) пациентов основной группы, 19 (63%) пациентов группы сравнения и 10 (35%) пациентов контрольной группы, разница в показателях достоверна ($p < 0,001$).

До начала лечения выраженность всех фарингоскопических признаков (гиперемия небных миндалин, казеозное отделяемое / жидкий гной из лакун НМ, гипертрофия НМ) в исследуемой группе превышала те же признаки в контрольной группе. К концу курса лечения статистически значимые различия фарингоскопической картины в основной группе отмечались по всем фарингоскопическим признакам.

В группе № 1 наблюдалась значительная положительная динамика в виде уменьшения размера НМ до и после лечения ($p = 0,008$). В группе № 2 также наблюдалась высоко значимая положительная динамика, уровень значимости по коэффициенту $p = 0,00001$.

Иммунологическая эффективность до и после лечения определялась по исследованию ФНМ.

В группе № 1 после терапии наблюдалось улучшение ФНМ у 2 (3,3%) пациентов, в группе № 2 — у 16 (26,7%), в группе № 3 — у 0 (0%), группы значимо различались по этому показателю ($p = 0,00002$).

Оценку микробиоценоза слизистой оболочки глотки и небных миндалин проводили до лечения и на 14-й день от начала терапии (рис.).

Статистически значимая динамика по показателю улучшения микробиологического пейзажа в ротоглотке наблюдалась в группе 1 и 2, с преобладанием во 2-й группе ($p = 0,2$).



Выводы

Результаты исследования клинического применения поливалентного бактериофага в совокупности с промыванием лакун НМ низкочастотным ультразвуком на аппарате для консервативного лечения ЛОР-органов в амбулаторной практике подтвердили целесообразность использования и эффективность предложенной схемы в профилак-

тическом лечении ХТ, что подтверждается полученными клинико-лабораторными данными, в том числе результатом микробиологического исследования. По данным анкетирования предложенный алгоритм лечения и профилактики ХТ хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты при применении гидроксиметилхиноксалиндиоксида/поливалентного бактериофага не наблюдались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальчун В. Т. Оториноларингология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Аксенова А. В., Шостак Н. А., Гусева О. А. Постстрептококковые заболевания в клинической практике. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(2):39–43. <https://doi.org/10.17116/otorino201681239-43>
3. Пальчун В. Т., Лучихин Л. А., Крюков А. И. Воспалительные заболевания глотки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 288 с.
4. Славский А. Н. Роль хронического тонзиллита в формировании патологии репродуктивной системы у женщин детородного возраста. *Вестник оториноларингологии*. 2009;4:40–44. <https://search.rsl.ru/ru/record/01000238787>
5. Mal R. K., Oluwasanmi A. F., Mitchard J. R. Tonsillar crypts and bacterial invasion of tonsils, a pilot study. *Internet J. Otorhinolaryngol.* 2009;9(2):164–168. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2008.01691.x>
6. Ball S. L., Siou G. P., Wilson J. A. Expression and immunolocalisation of antimicrobial peptides within human palatine tonsils. *J. Laryngol. Otol.* 2007;121(10):973–978. <https://doi.org/10.1017/S0022215107006184>
7. Brandtzaeg P. Role of secretory antibodies in the defense against infection. *J. Med. Microbiol.* 2003;293(1):3–15. <https://doi.org/10.1078/1438-4221-00241>
8. Забиров Р. А., Султанова Н. В. Комплексное лечение хронического тонзиллита с использованием споробактерина. *Российская оториноларингология*. 2011;4(53):72–77. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16964802>
9. Chole R. A., Faddis B. T. Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissue: a possible mechanism to explain chronicity. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surgery*. 2003;129(6):634–63. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.6.634>
10. Хронический тонзиллит и ангина. Иммунологические и клинические аспекты. Под редакцией профессоров С. А. Карпищенко и С. М. Свистушкина. Издание третье исправленное и дополненное. СПб.: Диалог, 2017. 264 с.
11. Портенко Г. М., Портенко Е. Г., Шматов Г. П. О патогенезе хронического тонзиллита по данным усовершенствованных информационных технологий. *Российская оториноларингология*. 2012;5(60):102–113. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18410642>
12. Асланов Б. И., Зуева Л. П., Кафтырева Л. А., Бойцов А. Г., Акимкин В. Г., Долгий А. А., Брусина Е. Б., Дроздова О. М. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Федеральные клинические методические рекомендации. М., 2014. 20 с.

REFERENCES

1. Pal'chun V. T. Otorhinolaryngology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. (In Russ.).
2. Aksenova A. V., Shostak N. A., Guseva O. A. Post-streptococcal diseases in clinical practice. *Bulletin of otorhinolaryngology*. 2016;81(2):39-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201681239-43>
3. Pal'chun V. T., Luchikhin L. A., Kryukov A. I. Inflammatory diseases of the pharynx. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 288 p. (In Russ.).
4. Slavsky A. N. The role of chronic tonsillitis in the formation of pathology of the reproductive system in women of childbearing age. *Bulletin of otorhinolaryngology*. 2009;4:40-44. (In Russ.) <https://search.rsl.ru/ru/record/01000238787>
5. Mal R. K., Oluvasanmi A. F., Mitchard J. R. Tonsillar crypts and bacterial invasion of the tonsils, pilot study. *Online Journal of Otorhinolaryngology*. 2009;9(2):164-168. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2008.01691.x>
6. Ball S. L., Siu G. P., Wilson J. A. Expression and immunolocalization of antimicrobial peptides in human palatine tonsils. *J. Laryngol. Otol.* 2007;121(10):973-978 <https://doi.org/10.1017/S0022215107006184>
7. Brandtseg P. The role of secretory antibodies in protection against infection. *J. Med. Microbiol.* 2003;293(1):3-15. <https://doi.org/10.1078/1438-4221-00241>
8. Zabirov R. A., Sultanova N. V. The combined treatment for tonsillitis with sporobacterine. *Russian otorhinolaryngology*. 2011;4(53):72-77. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16964802>
9. Chole R. A., Fadds B. T. Anatomical features of microbial biofilms in the tonsillar tissue: a possible mechanism for explaining chronization. *Otolaryngology. Surgery of the head and neck*. 2003;129(6):634-63 <https://doi.org/10.1001/archotol.129.6.634>
10. Immunological and clinical aspects. Ed. by S.A. Karpishchenko and V. M. Svistushkin. The fourth edition is revised and expanded. Saint Petersburg: Dialog, 2017. 263 p. (In Russ.).
11. Portenko G. M., Portenko E. G., Shmatov G. P. On the pathogenesis of chronic tonsillitis according to improved information technologies. *Russian otorhinolaryngology*. 2012;5(60):102-113. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18410642>
12. Aslanov B. I., Zueva L. P., Kaftyreva L. A., Boytsov A. G., Akimkin V. G., Dolgiy A. A., Brusina E. B., Drozdova O. M. Rational use of bacteriophages in therapeutic and antiepidemic practice. Federal clinical guidelines. Moscow, 2014. 20 p. (In Russ.).

Вклад авторов:

Научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, итоговые выводы — Я. А. Накатис
Научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, участие в разработке учебных программ и их реализации, итоговые выводы — М. А. Рымша
Научное руководство, доработка текста, итоговые выводы — В. С. Исаченко
Концепция исследования, написание исходного текста, доработка текста, итоговые выводы — Т. М. Шишкунова

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Накатис Яков Александрович — доктор медицинских наук, профессор, почетный президент, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова ФМБА России (194291, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4); nakatis@med122.com, <https://orcid.org/0000-0002-1564-3282>

Рымша Маргарита Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова ФМБА России (194291, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4); rymsha3@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1828-2413>

Исаченко Вадим Сергеевич — доктор медицинских наук, научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Россия, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); isachen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>

Шишкунова Татьяна Михайловна — аспирант кафедры оториноларингологии с офтальмологией, Медицинский институт, Санкт-Петербургский государственный университет (199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7); st072545@student.spbu.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7323-449X>

Information about authors

Yakov A. Nakatis — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Honorary President, Sokolov North-West District Scientific and Clinical Center, FMBA of Russia (4, Kultury ave., Saint Petersburg, Russian Federation, 194291); nakatis@med122.com, <https://orcid.org/0000-0002-1564-3282>

Margarita A. Rymsha — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Sokolov North-West District Scientific and Clinical Center, FMBA of Russia (4, Kultury ave., Saint Petersburg, Russian Federation, 194291); rymsha3@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1828-2413>

Vadim S. Isachenko — Doctor of Sciences (Med.), Researcher, Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); isachen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>

Tat'yana M. Shishkunova — Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology with Ophthalmology, Medical Institute, Saint Petersburg State University (7, Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034); st072545@student.spbu.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7323-449X>

Поступила / Received 31.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 04.07.2024

Принята в печать / Accepted 29.10.2024

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛИМФОЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА И ШЕИ

Научная статья

УДК 616.22-002.2/.5+616.225.4-006.5]-057

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-60-67>

Коморбидная патология в клинической практике врача-фониатра

Е. Е. Корень¹, Ю. Е. Степанова²

^{1,2} Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи,
Санкт-Петербург, 190013, Россия

¹ ekoren@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8676-3946>

² y.stepanova@niilor.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1502-6337>

Реферат. Изменение голосовой функции влияет на коммуникативные возможности пациентов, психологический статус, ограничивает их трудоспособность. В целях изучения этиопатогенеза функциональных и органических дисфоний у лиц голосоречевых профессий проведен анализ соматической патологии внутренних органов и систем. Было обследовано 244 человека (171 женщина и 73 мужчины), которые обратились в фониатрическое отделение ФГБУ СПб НИИ ЛОР. Нарушения голосовой функции выявлены у 204 пациентов, 40 здоровых человек составили контрольную группу. Диагностику заболеваний гортани проводили методом видеоларингоскопии, видеоларингостробоскопии. Основными жалобами у всех пациентов оказались дисфония и утомляемость голоса. Главной причиной проблем с голосом пациенты считали большие фонационные нагрузки. При сборе анамнеза оказалось, что курили 66(32%) больных. Причем доля курящих в группе с функциональной дисфонией была гораздо меньше и составила 9(11%) человек, чем в группах с хроническим ларингитом 30(57%) и с полипами голосовых складок 17(58%). Анализ сопутствующих заболеваний по данным анамнеза и представленной больными медицинской документации выявил соматическую патологию у 198(97%) пациентов. Наибольший процент соматической патологии выявлен в группе с хроническим ларингитом — 132%, эти больные чаще страдали заболеваниями дыхательной системы (37%), гастроинтестинальной патологией (31%), аллергическими болезнями (24%). Эндокринные и гинекологические заболевания, заболевания нервной системы и аллергическая патология оказались самыми распространенными у больных с функциональной дисфонией. У пациентов с узелками голосовых складок чаще встречались эндокринная, аллергическая и гастродуоденальная патология. В группе с полипами голосовых складок преобладали заболевания сердечно-сосудистой и гастроинтестинальной системы. Таким образом, большие голосовые нагрузки, патологические изменения голосового аппарата, нервной, эндокринной, гастродуоденальной и других систем, а также курение способствовали возникновению голосовых расстройств у профессионалов голоса.

Ключевые слова: профессионалы голоса, хронический ларингит, полип голосовой складки, курение, видеоэндостробоскопия гортани, дисфония

Для цитирования: Корень Е. Е., Степанова Ю. Е. Коморбидная патология в клинической практике врача-фониатра. *Российская оториноларингология*. 2024;23(6):60–67. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-60-67>

DISEASES OF THE LYMPHOEPITHELIAL PHARYNGEAL RING AND NECK

Science article

Comorbid pathology in clinical practice of phoniatrist**E. E. Koren¹, Yu. E. Stepanova²**^{1,2} Saint Petersburg Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russia¹ ekoren@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8676-3946>² y.stepanova@niilor.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1502-6337>

Abstract. Change in voice function affects the communicative abilities of patients, their psychological status and limits their ability to work. In order to study the etiopathogenesis of functional and organic dysphonia in persons of voice-speech professions, an analysis of the somatic pathology of internal organs and systems was carried out. 244 people (171 women and 73 men) were examined, who applied to the phoniatrist department of the Saint Petersburg Research Institute of ENT. Voice disorders were detected in 204 patients, 40 healthy people made up the control group. Laryngeal diseases were diagnosed by videolaryngoscopy, videolaryngostroboscopy. The main complaint in all patients was dysphonia and fatigue of the voice. Patients considered excessive voice use to be the main cause of voice problems. When collecting anamnesis, it turned out that 66 (32%) patients smoked. Moreover, the proportion of smokers in the group with functional dysphonia was much lower and amounted to 9 (11%) than in the groups with chronic laryngitis 30 (57%) and with polyps of the vocal folds — 17 (58%). The analysis of concomitant diseases according to the anamnesis and the documentation provided by the patients revealed somatic pathology in 198 (97%) patients. The highest percentage of somatic pathology was detected in the group with chronic laryngitis — that is, 132%, these patients more often suffered from diseases of the respiratory system (37%), gastrointestinal (31%), allergic diseases (24%). Endocrine and gynecological diseases, nervous system and allergic pathology were the most common in patients with functional dysphonia. Endocrine, allergic, and gastroduodenal pathology were more common in patients with vocal fold nodules. Diseases of the cardiovascular and gastrointestinal systems prevailed in the group with polyps of the vocal folds. Thus, excessive voice use, pathological changes in the vocal apparatus, nervous, endocrine, gastroduodenal, and other systems as well as smoking contributed to the occurrence of vocal disorders in voice professionals.

Keywords: voice professionals, chronic laryngitis, vocal fold polyp, smoking, laryngeal video endostroboscopy, dysphonia

For citation: Koren' E. E., Stepanova Yu. E. Comorbid pathology in clinical practice of phoniatrist. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(6):60-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-60-67>

Лечение дисфоний у лиц голосоречевых профессий представляет сложную задачу. Понимание врачом этиопатогенеза развития заболеваний голосового аппарата повышает эффективность их лечения. Клинические наблюдения различных авторов позволяют говорить о том, что патология внутренних органов и систем оказывает влияние на голосовую функцию и может быть причиной заболеваний гортани как функционального, так и органического генеза [1–4].

Основной теорией развития функциональных дисфоний является нарушение координационной деятельности дыхательной, нервной систем, голосового и артикуляционного аппарата. В недавно опубликованном позиционном документе Голосового комитета Союза европейских фонистров говорится о том, что дисфония, возникающая из-за временных нарушений регуляции психомоторной или сенсомоторной систем, должна характеризоваться как «дисфония мальрегуляции» [5].

Факторами, провоцирующими начало функциональных нарушений голоса, могут быть по-

вышенная голосовая нагрузка, перенесенные острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, дисфункция щитовидной и других желез внутренней секреции, а также психоэмоциональные расстройства [6–8]. Для больных с ФД характерны депрессивные и невротические расстройства [9]. У 68,5% пациентов дисфония носит психогенный характер, а степень тяжести функциональных нарушений голоса соответствует различным формам психологической дезадаптации личности [10].

Функциональная активность нервной, мышечной систем, формирующих полноценный голос, в значительной степени определяется деятельностью желез внутренней секреции. Гортань является гормонозависимым органом. Теория изменений голоса из-за гормонального воздействия может быть подтверждена обнаружением рецепторов к андрогенам, эстрогенам и прогестерону [11], а также гормонов щитовидной железы [12] в голосовых складках человека. Многочисленные исследования указывают на возможное влияние колебаний уровня гормонов

щитовидной железы [13, 14] и половых гормонов на акустические параметры голоса в течение менструального цикла [15], во время заместительной гормональной терапии или у женщин в постменопаузе [16], изменений голоса при репродуктивных расстройствах, таких как синдром поликистозных яичников или врожденная гиперплазия надпочечников [4, 17].

Проведенные акустические исследования у пациентов с гипотиреозом выявили статистически значимую корреляцию между уровнем ТТГ и изменениями голоса [18]. Возможный механизм наблюдаемой дисфонии при гипотиреозе может быть связан с отеком голосовых складок из-за накопления мукополисахаридов в собственной пластинке, отеком и слабостью перстневидно-щитовидной мышцы, а также отеком блуждающего нерва [4]. Часто наблюдаемым симптомом при гипертиреозе является мышечная слабость, которая может нарушать функцию мышц гортани, влияя на акустические параметры голоса [19].

Нарушения микроциркуляторного русла также приводят к связанной с сахарным диабетом невропатии, миопатии или изменениям в соединительной ткани, которые влияют на функцию голосового аппарата [20]. Гипергликемия, изменения баланса жидкости и электролитов при сахарном диабете косвенно влияют на голос: ксеростомия затрудняет фонацию из-за нарушения гидратации слизистой оболочки гортани, диабетическая нейропатия часто нарушает работу мышц гортани, участвующих в формировании голоса [4, 13]. Дисфонии регистрируются у 12,5% больных сахарным диабетом, что в два раза чаще по сравнению со здоровыми людьми [20].

Основная причина развития хронического ларингита — заболевания верхних дыхательных путей, бронхолегочного аппарата, изменения в эндокринной и гастроуденальной системах, а также снижение неспецифической резистентности организма на фоне курения и различных интоксикаций [21–24]. Большое значение имеет повышенная голосовая нагрузка, особенно с использованием твердой атаки [21, 23]. Причинами ХЛ являются бактериальная, грибковая, микоплазменная, вирусная и хламидийная инфекции [24–26]: злоупотребление спиртными напитками, хроническая почечная недостаточность, топическая кортикостероидная терапия в анамнезе, аллергия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и др. [21, 22, 24]. 92% пациентов, страдающих любой формой хронического ларингита, длительно курят [24]. Проведенные ранее акустические исследования показали значительное влияние курения и ГЭРБ на акустические параметры голоса, вызывающие снижение или временную потерю трудоспособности профессионалами голоса [27–29].

Возникновение узелков и полипов голосовых складок обусловлено различными этиологическими факторами, которые следует расценивать как фонационную травму: излишняя голосовая нагрузка, форсированная манера голосоведения, работа в больном состоянии, у женщин на фоне менструации, а также эндокринная патология и неблагоприятное воздействие различных химических факторов на слизистую оболочку дыхательных путей, таких как курение и гастроэзофагеальный рефлюкс [2, 30, 31].

Результаты проведенных в ФГБУ СПб НИИ ЛОР электронно-микроскопических исследований свидетельствуют о наличии бактерий и вирусов в тканях удаленных опухолеподобных образований голосовых складок, заставляют обратить внимание на возможную этиологическую роль бактериально-вирусных агентов в возникновении опухолеподобных новообразований голосовых складок [32].

Проведенное пироксвенирование и ПЦР-исследование 97 биоптатов вестибулярных складок у здоровых добровольцев и у 44 пациентов с УГС и ПГС показали, что курение влияет на разнообразие микробиома гортани. Авторы пришли к выводу, что курение особенно способствовало увеличению количества стрептококка у больных по сравнению с биопсиями тканей гортани, взятыми у здоровых, и может быть фактором этиологии опухолеподобных заболеваний гортани [33].

Также авторы указывают, что в возникновении узелков голосовых складок значительную роль играет наличие у пациента психоэмоционального перенапряжения и стрессового расстройства, провоцирующих напряженную, форсированную манеру голосоведения [6, 9, 34]. Таким образом, различные заболевания у профессионалов голоса могут быть причиной развития дисфоний.

Цель исследования

Изучение коморбидной патологии у лиц голосоречевых профессий как этиологического фактора развития функциональных и органических дисфоний.

Пациенты и методы исследования

Было обследовано 244 человека (171 женщины и 73 мужчины), которые обратились в фониатрическое отделение ФГБУ СПб НИИ ЛОР. Все пациенты являлись представителями голосоречевых профессий. Нарушения голосовой функции выявлены у 204 пациентов: 144(71%) женщины и 60(29%) мужчин, средний возраст которых составил $32,5 \pm 1,5$ года. 40 человек, у которых не выявлена патология гортани, вошли в контрольную группу, из них — 27(67%) женщин и 13(33%) мужчин. Следует отметить, что все представите-

ли контрольной группы также были профессионалами голоса и проходили профилактический осмотр. Средний возраст в контрольной группе оказался 30,9+2,1 года. Клиническое обследование пациентов включало риноскопию, фарингоскопию, отоскопию и видеоэндостробоскопию гортани. Обратившихся пациентов разделили на пять групп:

1-я группа — функциональные дисфонии по гипотонусному типу (ФД) — 77 чел.;

2-я группа — хронический катаральный ларингит (ХЛ) — 52 чел.;

3-я группа — полипы голосовых складок (ПГС) — 29 чел.;

4-я группа — узелки голосовых складок (УГС) — 46 чел.;

5-я группа — здоровые пациенты (контрольная группа) — 40 чел.

Сравниваемые группы были однородны по структуре, достоверных различий в группах по полу и возрасту не выявлено. Для создания базы данных использовали программу Microsoft Excel. Статистическую обработку выполнили с помощью программы R (версия 3.5.3).

Результаты исследования

Пациенты в группах предъявляли жалобы на постоянную или периодическую осиплость, повышенную утомляемость голоса, дискомфорт в области шеи при незначительных голосовых нагрузках, неустойчивость голоса. Анализ сопутствующих заболеваний, по данным амбулаторных карт и представленной больными документации, выявил соматическую патологию у 198 (97%) пациентов.

В табл. 1 представлены сопутствующие эндокринные и гинекологические заболевания в группах больных. Надо отметить, что гормональные нарушения наблюдались только у лиц женского

пола во всех группах. Таким образом, эндокринные заболевания чаще встречались у пациентов с ФД (18%) и УГС (19%), а заболеваемость репродуктивной системы оказалась примерно одинаковой во всех группах.

Максимальное количество хронических заболеваний дыхательной системы диагностировано у больных в группе с ХЛ. У 19(37%) пациентов с ХЛ и у 4(12%) с ПГС выявили хронический бронхит. Только 1(1%) человек страдал хроническим бронхитом в группе больных ФД. Следует отметить, что все пациенты с хроническим бронхитом курили ранее или продолжали курить в момент осмотра.

Аллергическая патология выявлена у 20(26%) пациентов с ФД, у 12(24%) — с ХЛ, у 9(18%) — с УГС, у 4(12%) — с ПГС. Аллергические заболевания проявлялись в виде респираторного аллергоза в 12(16%) случаях с ФД, в 2(4%) — с ХЛ, в 2(4%) — с УГС, в 1(3%) — при ПГС, бронхиальной астмы (атопическая форма) — у 1(1%) человека в группе ФД, у 2(4%) — с ХЛ и у 1(3%) — с ПГС, пищевой аллергии — у 2(3%) пациентов с ФД, 4(8%) — с ХЛ, у 4(9%) — с УГС, 1(3%) — с ПГС, лекарственной аллергии — у 5(6%) больных ФД, у 4(8%) — с ХЛ, у 3(7%) — с УГС, у 1(3%) — при ПГС. У 1(3%) пациента из группы ХЛ бронхиальная астма сочеталась с полипозным риносинуситом. В группе с ФД выявлено в 4 раза больше случаев респираторного аллергоза, чем в группах с ХЛ и УГС и в 5,3 раза больше, чем с ПГС ($p < 0,05$). Таким образом, аллергические заболевания чаще встречались у пациентов с ФД и ХЛ.

При анализе заболеваний гастроинтестинальной системы оказалось, что данная патология чаще диагностировалась у пациентов в группе ХЛ (табл. 2).

Заболевания нервной системы чаще встречались в группе с ФД — в 19(25%) случаях,

Таблица 1

Сопутствующие эндокринные и гинекологические заболевания у пациентов в группах

Table 1

Concomitant endocrine and gynecological diseases in patients in groups

Заболевание	Группы больных				Контрольная группа n = 40
	Функциональная дисфония n = 77	Хронический ларингит n = 52	Узелки голосовых складок n = 46	Полипы голосовых складок n = 29	
Аутоиммунный тиреоидит	8 (10%)	1(2%)	6(12%)	2 (6%)	2 (4%)
Многоузловой нетоксический зоб	5 (7%)	3(6%)	3(7%)	–	–
Аденома щитовидной железы	–	–	–	1(3%)	–
Сахарный диабет	1 (1%)	3(6%)	–	1(3%)	–
Миома матки	1 (1%)	3(6%)	1 (2%)	1(3%)	–
Киста яичника	3 (4%)	–	–	1 (3%)	1 (2%)
Нарушение менструального цикла	5 (7%)	1(2%)	4(9%)	1(3%)	–
<i>Всего</i>	23 (30%)	11 (22%)	14(30%)	7(21%)	3(6%)

Таблица 2

Сопутствующие заболевания гастроинтестинальной системы у пациентов в группах

Table 2

Concomitant diseases of the gastrointestinal system in patients in groups

Заболевание	Группы больных				Контрольная группа n = 40
	Функциональная дисфония n = 77	Хронический ларингит n = 52	Узелки голосовых складок n = 46	Полипы голосовых складок n = 29	
Хронический гастрит	7(9%)	6(11%)	7(16%)	4(12%)	1 (2%)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2(3%)	2(4%)	–	1(3%)	–
ГЭРБ	–	2(4%)	–	1(3%)	–
Хронический холецистит	1(1%)	3(6%)	2(4%)	–	–
Дискинезия желчевыводящих путей	1(1%)	2(4%)	–	1(3%)	–
Хронический панкреатит	2(3%)	1(2%)	–	–	–
<i>Всего</i>	13(17%)	16(31%)	9(20%)	7(21%)	1(2%)

в 5(10%) — с ХЛ, 4(9%) — с УГС, 2(6%) — с ПГС. У больных с ФД диагностированы дисфункция вегетативной нервной системы — 5 (7%) случаев, невротические расстройства — у 7(10%) пациентов, единичные случаи дисциркуляторной энцефалопатии, арахноидита головного мозга, вертебробазиллярной недостаточности (по 1%). Шейный остеохондроз наблюдался у пациентов всех групп: 3(4%) случая в группе ФД, 3(6%) — ХЛ, 1(2%) — УГС, 1(3%) — ПГС, 1(2%) — в контрольной группе. Пояснично-крестцовый радикулит выявлен у 1 (1%) больного ФД и у 1(2%) — ХЛ.

Грыжа поясничного отдела позвоночника диагностирована у 1(2%) пациента из группы ХЛ, невротические расстройства у 3(6%) в группе с УГС. Из проведенного анализа видно, что неврологическая патология чаще диагностировалась в группе больных с ФД.

Кожные заболевания были представлены единичными случаями псориаза, экземы и нейродермита в различных группах. Железодефицитная анемия выявлена у 3(4%) пациенток из группы ФД и у 2(6%) — ПГС. Варикозная болезнь вен нижних конечностей диагностирована у 1(1%)

Таблица 3

Сопутствующие заболевания у пациентов в группах

Table 3

Concomitant diseases in patients in groups

Сопутствующие заболевания	Функциональная дисфония n = 77	Хронический ларингит n = 52	Узелки голосовых складок n = 46	Полипы голосовых складок n = 29	Контрольная группа n = 40
Эндокринные	14(18%)	7(14%)	9(19%)	4(12%)	2(4%)
Гинекологические	9(12%)	4(8%)	5(11%)	3(9%)	1(2%)
Дыхательной системы	1(1%)	19(37%)	–	4(12%)	3(6%)
Аллергические	20(26%)	12(24%)	9(20%)	4(12%)	1(2%)
Гастроинтестинальной системы	13(17%)	16(31%)	9(20%)	7(21%)	1(2%)
Нервной системы	19(25%)	5(10%)	4(9%)	2(6%)	2(4%)
Кожные	1(1%)	2(4%)	2(4%)	–	–
Железодефицитная анемия	3(4%)	–	–	2(6%)	–
Сердечно-сосудистые	2(2%)	1(2%)	–	6(18%)	1(2%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	1(1%)	–	–	2(6%)	–
Выделительной системы	1(1%)	1(2%)	2(4%)	2(6%)	1(2%)
<i>Всего</i>	84(108%)	67(132%)	40(87%)	36(108%)	12(24%)

с ФД и у 2(6%) с ПГС. При анализе заболеваемости сердечно-сосудистой системы в группах выявлены следующие нозологические формы: ИБС, ГБ, пороки сердца, нарушение ритма в виде экстрасистолии. В группах с ФД и ХЛ эти же этиологические формы наблюдались в единичных случаях, а в группе с УГС данной патологии не было. В группе с ПГС у 4 (6%) человек диагностированы ишемическая болезнь сердца и стенокардия, которая сочеталась у 2(6%) больных с гипертонической болезнью; по 1 (3%) случаю приобретенный порок сердца, аритмия. Максимальное количество заболеваний сердечно-сосудистой системы выявлено в группе ПГС.

Болезни выделительной системы были представлены 1(1%) случаем мочекаменной болезни в группе с ФД и 1(3%) с ПГС; хроническим пиелонефритом страдали 1 (2%) больной с ХЛ, 2(4%) с УГС, 2(6%) с ПГС, 1(2%) — в контрольной группе.

Таким образом, все сопутствующие заболевания у пациентов с функциональными и органическими дисфониями можно представить в сводной табл. 3.

Как следует из табл. 3, наибольший процент соматической патологии выявлен в группе с ХЛ — 132%, несколько меньше у пациентов с ФД и ПГС — 108%. Минимальное количество сопутствующей патологии выявлено в группе с УГС (87%). В контрольной группе 24% страдало различными заболеваниями.

Курение как одна из причин нарушений голоса. При анализе заболеваемости в группах оказалось, что число курящих среди пациентов с ФД со-

ставило 4(5%), с ХЛ — 27 (51%), с УГС — 5 (12%), с ПГС — 14 (48%), в контрольной группе никто не курил. Таким образом, количество курящих лиц в группе с ФД было гораздо меньше, чем в группах с ХЛ и ПГС. Курили более 10 лет 2(2%) пациента в группе ФД, 27 (51%) с ХЛ, 3(6%) с УГС, 10(35%) с ПГС. Курили в прошлом 5(6%) больных с ФД, 3(6%) с ХЛ, 5(12%) с УГС, 3(10%) с ПГС.

Заключение

Наибольший процент соматической патологии выявлен в группе с ХЛ, эти больные чаще страдали заболеваниями гастроинтестинальной и дыхательной систем ($p < 0,05$).

Заболевания нервной системы и аллергическая патология оказались самыми распространенными у больных с ФД, эндокринные, аллергические и гастроинтестинальные заболевания — у пациентов с УГС, а заболевания сердечно-сосудистой и гастроинтестинальной систем — с ПГС ($p < 0,05$).

В группах ХЛ и ПГС доля курящих пациентов оказалась в 5 раз больше, чем в группах ФД и УГС, что свидетельствовало об этиологической значимости курения в возникновении данной патологии ($p < 0,05$).

Выявленные высокие показатели соматической заболеваемости свидетельствовали о значимой роли данных нарушений в возникновении голосовых расстройств у больных с различными видами дисфоний. Полученные результаты необходимо учитывать при проведении комплексной профилактики, лечения и реабилитации дисфоний у лиц голосоречевых профессий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Василенко Ю. С. Голос. Фонологические аспекты. М.: Дипак, 2013. 394 с. Vasilenko Yu. S. Golos. Foniatricheskie aspekty. Moscow: Dipak, 2013. 394 p. (In Russ.).
2. Степанова Ю. Е., Корень Е. Е., Готовяхина Т. В. Полипы голосовых складок у профессионалов голоса. *Российская оториноларингология*. 2022; 2:62–69. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-2-62-69>
Stepanova Yu. E., Koren' E. E., Gotovyakhina T. V. Vocal folds polyps in voice professionals. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(2):62-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-2-62-69>
3. Корень Е. Е., Степанова Ю. Е. Сопутствующая патология у профессионалов голоса с функциональными и органическими дисфониями. Материалы VIII Петербургского международного форума оториноларингологов России. СПб.: Полифорум групп, 2019. С. 292–293.
Koren' E. E., Stepanova Yu. E. Co-morbidity of voice professionals with functional and organic dysphonia. Materialy VIII Peterburgskogo mezhdunarodnogo foruma otorinolaringologov Rossii. Saint Peterburg: Poliforum grupp, 2019. 292-293 pp. <https://elibrary.ru/item.asp?id=37532249>. (In Russ.)
4. Stogowska E, Kamiński KA, Ziółko B, Kowalska I. Voice changes in reproductive disorders, thyroid disorders and diabetes: a review. *Endocr. Connect*. 2022;11(3): e210505. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0505>
5. Hacki T, Moerman M, Rubin J. S. „Malregulative“ rather than „functional“ dysphonia: A new etiological terminology framework for phonation disorders- A position paper by the Union of European Phoniaticians (UEP). *J. Voice*. 2022; 36(1):50-53. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.04.032>
6. Falanga C., Costa G., Volpe U., Saracino D., Lechien J. R., Estomba C. M. C., Tripodi M. Psychological Distress in a Sample of Adult Italian Patients Affected by Vocal Nodules and Muscle-Tension Dysphonia: Preliminary Results. *J. Voice*. 2023;37(2):321-329. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.12.011>
7. Крюков А. И., Романенко С. Г., Павлихин О. Г., Лесогорова Е. В., Красникова Д. И., Елисеев О. В. Распространенные ошибки в диагностике патологии гортани. *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):93–99. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-93-99>

- Kryukov A. I., Romanenko S. G., Pavlikhin O. G., Lesogorova E. V., Krasnikova D. I., Eliseev O. V. Common mistakes in the diagnosis of laryngeal pathology. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(2):93-99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-93-99>
8. Кунельская Н. Л., Романенко С. Г., Павлихин О. Г., Лесогорова Е. В., Лучшева Ю. В. Этиологические факторы нарушения голосовой функции у вокалистов музыкального театра. *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):51–56. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-51-56>
Kunel'skaya N. L., Romanenko S. G., Pavlikhin O. G., Lesogorova E. V., Luchsheva Yu. V. Etiological factors of voice function impairment at singers of musical theatres. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(2):51-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-51-56>
 9. Крюков А. И., Вельтищев Д. Ю., Зельтын А. Е., Серавина О. Ф., Романенко С. Г., Теплых Е. А. Диагностика расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных гранулемой гортани. *Наука и инновации в медицине*. 2020;1:9–13. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2020-5-1-9-13>
Kryukov A. I., Veltischev D. Y., Zelytn A. E., Seravina O. F., Romanenko S. G., Teplykh E. A. Diagnosis of anxiety-depression disorders in patients with laryngeal granuloma. *Science and Innovations in Medicine*. 2020;1:9-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2020-5-1-9-13>
 10. Калягин В. А., Степанова Ю. Е., Мохотаева М. В. Алекситимия у взрослых больных с нарушениями голоса. *Российская оториноларингология*. 2014;6:50–56. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22813475>
Kalyagin V. A., Stepanova Yu. E., Mokhotayeva M. V. Alexithymia in adult patients with voice pathology. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2014;6:50-56. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22813475>
 11. Kirgezen T., Sunter A. V., Yigit O., Huq G. E. Sex hormone receptor expression in the human vocal fold subunits. *J. Voice*. 2017;314:76-482. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2016.11.005>
 12. Altman K. W., Haines G. K., Vakkalanka S. K., Keni S. P., Kopp P. A., Radosevich J. A. Identification of thyroid hormone receptors in the human larynx. *Laryngoscope*. 2003;113:1931-1934. <https://doi.org/10.1097/00005537-200311000-00014>
 13. Старостина С. В., Стаценко Я. А., Свистушкин В. М. Оптимизация комплексного подхода к коррекции голоса при эндокринопатиях (аналитический обзор). *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(2):48–55. <https://doi.org/10.14341/probl12822>
Starostina S. V., Statsenko Ya. A., Svistushkin V. M. Optimization of an integrated approach to voice correction for endocrinopathies (analytical review). *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):48-55. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12822>
 14. Nam Inn-Chul, Park Young-Hak. Pharyngolaryngeal symptoms associated with thyroid disease. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*. 2017;25(6):469-474. <https://doi.org/10.1097/moo.0000000000000404>
 15. Arruda P., Diniz da Rosa M. R., Almeida L. N. A., Araujo Pernambuco de L., Almeida A. A. Vocal acoustic and auditory-perceptual characteristics during fluctuations in estradiol levels during the menstrual cycle: a longitudinal study. *J. Voice*. 2019;33: 536-544. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2018.01.024>
 16. Hamdan A. L., Tabet G., Fakhri G., Sarieddine D., Btaiche R., Seoud M. Effect of hormonal replacement therapy on voice. *J. Voice*. 2018;32:116-121. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.02.019>
 17. Nygren U., Isberg B., Arver S., Hertegård S., Södersten M., Nordenskjöld A. Magnetic resonance imaging of the vocal folds in women with congenital adrenal hyperplasia and virilized voices. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*. 2016;59:713-721. https://doi.org/10.1044/2016_JSLHR-S-14-019121
 18. Ersoz Unlu C., Karacayli C., Ocal F.C.A. Acoustic and perceptual voice parameters in subclinical and overt primary hypothyroidism. *Auris, Nasus, Larynx*. 2022;49:112-116. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2021.09.003>
 19. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2016;93(5):363-370. [https://PMID: 26926973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926973/).
 20. Hamdan A. L., Dowli A., Barazi R., Jabbour J., Azar S. Laryngeal sensory neuropathy in patients with diabetes mellitus. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2014;128(8):725-729. <https://doi.org/10.1017/S002221511400139X>.
 21. Кунельская Н. Л., Романенко С. Г., Павлихин О. Г., Лесогорова Е. В., Красникова Д. И., Елисеев О. В. Хронический катаральный ларингит у вокалистов. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(2):33–37. <https://doi.org/10.17116/otorino20218602133>
Kryukov A. I., Romanenko S. G., Pavlikhin O. G., Lesogorova E. V., Krasnikova D. I., Eliseev O. V. Chronic catarrhal laryngitis in singers. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2021;86(2):33-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20218602133>
 22. Степанова Ю. Е., Коноплев О. И., Готовяхина Т. В., Корнеенков А. А., Корень Е. Е. Хронический гиперпластический ларингит у профессионалов голоса. *Российская оториноларингология*. 2020;19(3):31–36.
Stepanova Yu. E., Konoplev O. I., Gotovyakhina T. V., Korneenkov A. A., Koren' E. E. Chronic hyperplastic laryngitis in voice professionals. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(3):31–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-31-36>
 23. Степанова Ю. Е., Коноплев О. И., Готовяхина Т. В., Корень Е. Е., Мальцева Г. С. Острые и хронические ларингиты у профессионалов голоса. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(1):68–71. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401168>
Stepanova Yu. E., Konoplev O. I., Gotovyakhina T. V., Koren' E. E., Mal'tseva G. S. Acute and chronic laryngitis in the subjects engaged in the voice and speech professions. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2019;84(1):68-71. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198401168>

24. Клинические рекомендации Минздрава России. Хронический ларингит. М., 2016. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. Chronic laryngitis. Moscow, 2016. <https://library.mededtech.ru>. (In Russ.)
25. Zhukhovitskaya A., Verma S. P. Identification and Management of Chronic Laryngitis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2019;52(4):607-616. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2019.03.004>
26. Toyoshima H., Yamada H., Tanigawa M., Sakabe S. Chronic Bacterial Laryngitis: A Diagnostic Pitfall for Clinicians. *Intern. Med.* 2022;15;61(4):597-598. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7796-21>
27. Дудайты Г. А., Георгиева Л. В. Динамика акустических параметров голоса у больных после антирефлюксных операций. *Российская оториноларингология*. 2020;19(4):34–38. Dudaity G. A., Georgieva L. V. Dynamics of acoustic voice parameters in patients after antireflux surgery. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(4):34-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-34-38>
28. Onen C., Golac H., Tunc Songur E., Kemaloglu Y. K. Acoustic and Auditory-Perceptual Analysis of Voice in the Female Smokers Who Do Not Have Self-Reported Voice Complaint. *J. Voice*. 2023;37(2):297-306. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.12.050>
29. Byeon H., Cha S. Evaluating the effects of smoking on the voice and subjective voice problems using a meta-analysis approach. *Sci Rep*. 2020. Mar 13;10(1):4720. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61565-3>
30. Vasconcelos D., Gomes A. O. C., Araujo C. M. T. Vocal Fold Polyps: Literature Review. *Int. Arch Otorhinolaryngol*. 2019. Jan.;23(1):116-124. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675391>
31. Zou Y., Deng D., Li X., Yang Z. Association between gastroesophageal reflux disease and vocal fold polyps. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(20):257-287. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025787>
32. Ильинская Е. В., Степанова Ю. Е., Корень Е. Е., Косенко В. А. Электронно-микроскопическое исследование опухолеподобных образований голосовых складок. *Вестник оториноларингологии*. 2015;1:44–47. <https://doi.org/10.17116/otorino201580144-47> P'inskaya E. V., Stepanova Yu. E., Koren' E. E., Kosenko V. A. The electron microscopic study of tumour-like structures on the vocal cords. *Vestnik otorinolaringologii*. 2015;1:44-47. <https://doi.org/10.17116/otorino201580144-47>. (In Russ.)
33. Jette M. E., Dill-McFarland K. A., Hanshew A. S., Suen G., Thibeault S.L. The human laryngeal microbiome: effects of cigarette smoke and reflux. *SciRep*. 2016. Oct. 24; 6:358-382. <https://doi.org/10.1038/srep35882>
34. Кунельская Н. Л., Романенко С. Г., Павлихин О. Г., Лесогорова Е. В., Яковлев В. С., Лучшева Ю. В. Этиопатогенетическое лечение узелков голосовых складок у профессиональных вокалистов. *Вестник оториноларингологии*. 2019; 2:13–17. Kunel'skaya N. L., Romanenko S. G., Pavlikhin O. G., Lesogorova E. V., Yakovlev V. S., Luchsheva Yu. V. Etiopathogenetic treatment of professional singers with vocal nodules. *Vestnik otorinolaringologii*. 2019;2:13-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198402113>

Вклад авторов:

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors:

Authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Корень Елена Евгеньевна — младший научный сотрудник отдела патофизиологии голоса и речи, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); ekoren@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8676-3946>

Степанова Юлия Евгеньевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом патофизиологии голоса и речи, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); y.stepanova@niilor.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1502-6337>

Information about authors

Elena E. Koren' — Researcher of the Department of Voice and Speech Pathophysiology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); ekoren@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8676-3946>

Yuliya E. Stepanova — Doctor of Sciences (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Voice and Speech Pathophysiology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); y.stepanova@niilor.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1502-6337>

Поступила / Received 18.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 19.09.2024

Принята в печать / Accepted 29.10.2024

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛИМФОЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА И ШЕИ

Научная статья

УДК 616.323.2-007.61+617.53

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-68-89>

Клинические варианты поражения гортани и трахеи при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера). Оригинальные исследования

И. А. Осипова¹, В. В. Вавин², П. И. Новиков³

¹ Медэксперт Плюс, Москва, 121170, Российская Федерация

² Медицинский центр «Эндентика», Москва, 129323, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, 119991, Российская Федерация

¹ irineosip@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5806-6075>

² Lor42@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1743-9023>

³ novikov-pavel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>

Реферат. Представлены данные собственных наблюдений 41 пациента с гранулематозом с полиангиитом (ГПА) с вовлечением в патологический процесс гортани и трахеи. Рассмотрены клинические варианты поражения, клиничко-лабораторные особенности при генерализованной (ГФ) и локальной формах (ЛФ) ГПА. Показано, что для ГПА с поражением гортани и трахеи характерен более молодой возраст пациентов с преобладанием женщин, особенно при ЛФ заболевания. При ЛФ ГПА с поражением гортани трахеи в АНЦА «–» статус регистрировался примерно в половине случаев заболевания, при АНЦА «+» статусе чаще выявлялись АНЦА МПО. В данном наблюдении в 90% случаев у пациентов симптомы поражения гортани и трахеи возникали в дебюте заболевания, проявления возникали в среднем за 11 мес. до диагноза у пациентов с ГФ и за 20 мес. у пациентов с ЛФ. Состояние слизистой оболочки гортани и трахеи может служить маркером локальной активности заболевания. При ЛФ ГПА в данном исследовании была характерна большая тяжесть ПСГ, которая превышала 50% у 14 (67%) пациентов. Надскладковый стеноз гортани (НСГ) является еще одним возможным проявлением ГПА, в нашем исследовании встречался только при ЛФ. Стенозы трахеи (СТ) наблюдались примерно у половины пациентов с ГПА, как при ГФ, так и при ЛФ.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, генерализованная форма, локальная форма, подскладковый ларингит, подскладковый стеноз гортани, надскладковый стеноз гортани, стеноз трахеи

Для цитирования: Осипова И. А., Вавин В. В., Новиков П. И. Клинические варианты поражения гортани и трахеи при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера). Оригинальные исследования. *Российская оториноларингология*. 2024;23(6):68–89. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-68-89>

Science article

Clinical variants of laryngeal and tracheal lesions in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Original research**I. A. Osipova¹, V. V. Vavin², P. I. Novikov³**¹ *MedExpert Plus, Moscow, 121170, Russian Federation*² *Endentika Medical Cente, Moscow, 129323, Russian Federation*³ *Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation*¹ irineosp@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5806-6075>² Lor42@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1743-9023>³ novikov-pavel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>

Abstract. The data of own observations of 41 patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA) with involvement in the pathological process of the larynx and trachea are presented. Clinical variants of the lesion, clinical and laboratory features in generalized (GF) and local forms (LF) of GPA are considered. It has been shown that GPA with laryngeal and tracheal lesions is characterized by a younger age of patients with a predominance of women, especially with LF disease. With LF GPA with laryngeal tracheal lesion in the ANCA, the «-» status was recorded in about half of the cases of the disease, with the ANCA «+» status, ANCA MPO were more often detected. In this observation, in 90% of cases in patients, symptoms of laryngeal and tracheal lesions occurred at the onset of the disease, manifestations occurred on average 11 months before diagnosis in patients with GF and 20 months in patients with LF. The condition of the mucous membrane of the larynx and trachea can serve as a marker of local disease activity. With LF GPA, a high severity of subglottic stenosis (SGS) was characteristic, which exceeded 50% in 14 (67%) patients. Supraglottic stenosis is another possible manifestation of GPA on the part of the larynx of the trachea, in our study it was found only in LF. Tracheal stenosis (TS) was observed in about half of patients with GPA, both with GF and with LF.

Keywords: granulomatosis with polyangiitis, generalized form, local form, subglottic laryngitis, subglottic laryngeal stenosis, supraglottic laryngeal stenosis, tracheal stenosis

For citation: Osipova I. A., Vavin V. V., Novikov P. I. Clinical variants of laryngeal and tracheal lesions in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Original research. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(6):68-89. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-68-89>

Введение

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее гранулематоз Вегенера, — нозологическая форма васкулитов, ассоциированных с наличием в сыворотке крови антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), для которой характерно сочетание гранулематозного воспаления с поражением верхних и нижних отделов дыхательных путей и некротизирующего васкулита с преимущественным вовлечением мелких сосудов (капилляры, венулы, артериолы), реже — сосудов среднего диаметра. Поражение ЛОР-органов, легких и почек является наиболее частым проявлением ГПА [1].

Разнообразие клинических вариантов поражения течения заболевания связано с «двойственностью» воспалительной реакции, включающей некротизирующее воспаление сосудов, с одной стороны, и особую гранулематозную воспалительную реакцию — с другой. Эти процессы часто не развиваются параллельно и демонстрируют различную степень выраженности в разных органах и системах, от генерализованного воспаления с тяжелой полиорганной патологией до

локальной формы с вовлечением верхних дыхательных путей [2].

Заболевание может развиваться сразу как генерализованное поражение, с классической картиной вовлечения внутренних органов или длительное время протекать как локальный процесс с поражением только ЛОР-органов и глаз, причем в дальнейшем локальная форма может трансформироваться в генерализованную [3].

Клиническими проявлениями некротизирующего васкулита являются кожные высыпания, эписклерит, множественный мононеврит, а также гломерулонефрит, протекающий с гематурией, протеинурией, вплоть до развития быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) [4].

С другой стороны, проявления со стороны ЛОР-органов чаще связаны с развитием гранулематозного воспаления с образованием специфических гранул, что клинически может проявляться в виде подскладковых ларингитов, образования гранул гортани, трахеи и бронхов и с возможным развитием стеноза, а также язвенно-некротических ринитов, деструктивных изме-

нений костей носа, перегородки и околоносовых пазух, уха. Также к суррогатным проявлениям гранулематоза относятся инфильтраты в легких и поражение органа зрения [4]. Несмотря на расширение диагностических и терапевтических возможностей, по-прежнему недостаточное внимание уделяется ранним симптомам поражения респираторного тракта, которые могут появляться задолго (иногда за несколько лет) до развития развернутой клинической картины заболевания и предшествовать ее появлению.

Вовлечение в патологический процесс гортани и трахеи при ГПА наблюдается в 10–23% случаев и может быть первым или даже единственным проявлением, особенно в начале заболевания [5, 6]. Поражение подскладкового отдела гортани, трахеи может наблюдаться как в дебюте, так и присоединяться и становиться ведущим клиническим симптомом со временем, зачастую не коррелируя с активностью заболевания и эффективностью иммуносупрессивной терапии. Локализация патологического процесса в гортани и трахее несет потенциальную угрозу для жизни пациента, а также становится причиной инвалидизации и стойкой утраты трудоспособности.

Серьезные трудности вызывает своевременная верификация диагноза особенно при локальной форме ГПА с поражением гортани и трахеи или изолированном их поражении в рамках данной нозологии при отрицательном АНЦА статусе пациентов. Кроме того, гистологическое исследование при получении материала из гортани и трахеи редко оказывается информативным, так, по наблюдению С. Girard и соавт., гистологическое исследование биоптатов гортани, трахеи и бронхов, проведенное у 17 пациентов никогда не были специфичными для ГПА и не приводили к диагнозу, хотя и были патологическими в 92% случаев [7].

Несмотря на значительные успехи в лечении пациентов с ГПА, появление новых схем терапии и внедрение в широкую клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), стенозы гортани и трахеобронхиальной системы остаются актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения в целях повышения эффективности диагностики, оценки особенностей клинического течения, лечения и улучшения прогноза заболевания. Необходимо дальнейшее развитие междисциплинарного взаимодействия между ревматологами и оториноларингологами, повышение информированности врачей об особенностях поражения ЛОР-органов при АНЦА-ассоциированных васкулитах (ААВ) и особенностях ведения пациентов с данной нозологией.

Цель исследования

Описание клинических вариантов поражения гортани и трахеи в рамках ГПА при наблюдении

в динамике, оценка эффективности и результатов иммуносупрессивной терапии и хирургических вмешательств при данной локализации патологического процесса.

Пациенты и методы исследования

Были проанализированы особенности клинического течения поражения гортани и трахеи у 41 пациента с установленным диагнозом ГПА, с наличием проявлений со стороны гортани или трахеи и длительностью наблюдения более 1 года (от 1 года до 16 лет, в среднем — 6 лет). Более 2 лет под наблюдением находились 32 (78%) пациента. Все пациенты наблюдались оториноларингологом амбулаторно на базе клиники КЗ1 и ООО «Медэксперт плюс». Всего за время наблюдения было проведено 185 этапных оториноларингологических осмотров, количество которых зависело от длительности ведения пациента и стадии его лечения и составило в среднем 5 (от 3 до 11) на каждого пациента. Стационарное обследование и лечение осуществлялось в ревматологическом отделении Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е. М. Тареева Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и в ФГБУ «НИИР» РАМН. Хирургическое лечение патологии гортани и трахеи проводилось на базе отделения патологии верхних дыхательных путей.

У всех пациентов проводился тщательный сбор анамнеза, особое внимание уделялось симптомам заболевания со стороны ЛОР-органов, как предшествующих постановке диагноза, так и в их динамике на фоне лечения.

Среди пациентов преобладали женщины 30 (73%), средний возраст на момент постановки диагноза составил 34 года (от 17 до 62 лет).

Диагноз ГПА (гранулематоза Вегенера) устанавливался на основании клинических, лабораторных, рентгенологических, гистологических данных до 2022 г. с использованием критериев Американской коллегии ревматологов 1990 г., а после 2022 г. — с соответствием современным классификационным критериям ACR/EULAR 2022 [8, 9].

Для выявления клинико-иммунологических особенностей поражения гортани и трахеи при ГПА при генерализованной или локальной форме заболевания производилось сравнение показателей в 2 группах пациентов: в группу I с генерализованной формой (ГФ) вошли 20 (49%) пациентов, в группу II с локальной формой (ЛФ) — 21 (51%) пациент. Диагноз локальной формы устанавливался при наличии поражения ЛОР-органов или глаз, при отсутствии вовлечения других органов и систем (табл. 1).

АНЦА в сыворотке крови определяли методом непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) и ELISA. При ELISA у обследованных больных опре-

Таблица 1

Характеристика пациентов с поражением гортани и трахеи при ГПА

Table 1

Characteristics of patients with laryngeal and tracheal lesions in GPA

Характеристика	Общая группа n = 41	Генерализованная форма ГПА n = 20 (49%)	Локальная форма ГПА n = 21 (51%)
Возраст средний на момент диагноза (от – до), лет	34 (17-62)	41 (18-63)	32 (16-59)
Пол ж/м, чел., %	30/11 (73/27)	11/9 (55/45)	19/2 (90/10)
Время до установления диагноза, мес.	29 (±31,1)	25,2 (±22,6)	31,6 (±30,7)
АНЦА статус n, %			
АНЦА +	28 (68)	17 (85)	11 (52)
АНЦА ПРЗ	17 (41)	13 (65)	4 (19)
АНЦА МПО	9 (22)	3 (15)	6 (28)
АНЦА ПРЗ+МПО	2 (5)	1 (5)	1 (5)
АНЦА –	13 (32)	3 (15)	10 (48)
Гистологическое исследование n, %:	25 (61)	11 (55)	14 (67)
положительный	14 (56)	8 (73)	6 (43)
отрицательный	11 (44)	3 (27)	8 (57)
не выполнялось	16 (39)	9 (45)	7 (33)
Проявления со стороны гортани, трахеи, бронхов n, %:			
подскладочный ларингит	33(80,4)	18 (90)	15 (71)
подскладочный стеноз гортани:	36 (88)	20 (100)	16 (76)
I	15 (37)	12 (60)	3 (14)
II	14 (34)	5 (25)	9 (43)
III	7 (17)	3 (15)	4 (19)
Стеноз трахеи:	19 (46)	10 (50)	9 (43)
I — до 1/3	11 (27)	5 (25)	5 (23)
II — 1/3–2/3	8 (19,5)	5 (25)	3 (14)
III — более 2/3	–	–	1 (5)
Стеноз бронхов	7 (17)	6 (30)	1 (4,7)
инфильтраты гортани	7 (17)	5 (25)	2 (9,5)
язвенный ларингит	7 (17)	4 (20)	3 (14)
надскладочный стеноз гортани	3 (7)	–	3 (14)
Поражение ЛОР-органов и орбиты n, %:			
язвенно-некротический ринит	38 (93)	19 (95)	19 (90)
перфорация перегородки носа	11 (27)	6 (30)	5 (24)
седловидная деформация	16 (39)	6 (30)	10 (48)
носовые кровотечения	11(27)	7 (35)	6 (29)
околоносовые пазухи	27 (66)	16 (80)	11 (52)
спайки носа	4 (9,8)	2 (10)	2 (9,5)
орган слуха	13 (32)	10 (50)	3 (14)
глотка	2 (5)	1 (5)	1 (4,7)
орган зрения	5 (12)	3 (15)	2 (9,5)
Проявления со стороны других органов n, %:			
легкие	17 (41)	17 (85)	
почки	5 (12)	5 (25)	
суставы	7 (17)	7 (35)	
нервная система	2 (4,8)	2 (10)	
кожа	4 (9,8)	4 (20)	

делялись антитела со специфичностью к протеиназе 3 (ПРЗ) и миелопероксидазе (МПО).

Активность заболевания оценивали с использованием Бирмингемского индекса клинической активности (Birmingham Vasculitis Activity Score — BVAS), а необратимые повреждения — по индексу необратимых повреждений (Vasculitis Damage

Index, VDI) [10–13]. В зависимости от выраженности клинической активности ААВ выделяют различные фазы заболевания (полную или частичную) и обострения (легкое или тяжелое). Персистенция активности ГПА — наличие клинического проявления и отсутствие его ухудшения в течение 28 дней с момента предыдущего осмотра пациента.

В нашей работе гистологическое исследование было выполнено у 25 из 41 пациента (61%), при этом исследовано 14 образцов, взятых из гортани и трахеи, 7 — образцов из полости носа, еще 4 — других локализаций. Гистологическое исследование биоптатов при ГПА считается информативным при наличии в препарате трех признаков: васкулита, некроза и гранулем.

Оценку состояния ЛОР-органов проводили, наряду со стандартным оториноларингологическим осмотром, с использованием видеоэндоскопии с фото-и видеофиксацией изображений. Использовались эндоскопы диаметром 4 мм (0°, 30°, 70°) и 10 мм — 70°. Также использовался гибкий назофарингоскоп. Эндоскопический осмотр с фиксацией изображений проводился при каждом визите пациента. Также в условиях стационара всем пациентам проводилась гибкая ларинготрахеоскопия. Она была выполнена всем пациентам с подозрением на стеноз подскладкового отдела гортани и трахеи. Причем у значительной части пациентов это исследование проводилось многократно, не только в периоперационном и послеоперационном периодах, но также и во время хирургического вмешательства.

При оценке уровня стеноза гортани и трахеи выделяли подскладковые стенозы гортани (ПСГ), расположенные на уровне перстневидного хряща и/или верхних колец трахеи, на 1,5–2 см ниже истинных голосовых связок и выше трахеи, и дистальные стенозы трахеи (СТ). Бронхиальные стенозы (СБ) поражали главные или долевы бронхи.

Для визуальной оценки степени стеноза подскладкового пространства нами использовалась шкала Myers—Cotton (рис. 1). При ПСГ сужение просвета составляет 0–50%, при ПСГII — 51–70%, при ПСГIII — более 71%.

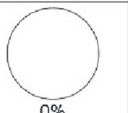


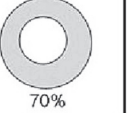

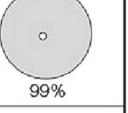
Classification of obstruction	From	To
Grade I	 0%	 50%
Grade II	 51%	 70%
Grade III	 71%	 99%
Grade IV	No detectable lumen	

Рис. 1. Шкала Myers—Cotton
Fig. 1. Myers-Cotton scale

Стеноз дистальных отделов трахеи оценивался нами с использованием классификации В. Д. Паршина от 2001 г., в которой, в частности, оценивается степень сужения трахеи: I степень — просвет сужен на $\frac{1}{3}$ диаметра нормальной трахеи конкретного пациента, II степень — от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ диаметра, III степень — более $\frac{2}{3}$ диаметра, IV степень — полная атрезия. Данная классификация является наиболее удобной и позволяет оценить протяженность стеноза, анатомическую форму и осложнения [14].

У всех пациентов проводился анализ данных МСКТ гортани, трахеи и органов грудной клетки, в том числе в динамике.

Лечение ААВ включает этапы индукционной и поддерживающей терапии. Индукционная терапия — протокол лечения, который направлен на достижение ремиссии заболевания, представляющий собой относительно короткий (около 6 мес.) курс активной терапии. Дальнейшее поддержание ремиссии осуществляют при помощи длительной иммуносупрессивной терапии (ИТ) с постепенной ее редукцией. Лечение рецидива ААВ, порой превосходящего по тяжести манифестные фазы заболевания, требует возобновления индукционного протокола, характер и длительность которого во многом определяются тяжестью состояния пациента [15, 16]. Основопологающими для диагностики и лечения ААВ на настоящий момент являются рекомендации международной группы экспертов EULAR, ERA-EDTA и EUVAS от 2016 и 2022 гг. [17, 18].

Основой индукционной и поддерживающей терапии являются глюкокортикостероиды (ГК), которые уменьшают системное воспаление, предотвращают риск необратимого повреждения органов и создают возможности для постепенного развития эффектов цитостатиков и генно-инженерных биоактивных препаратов (ГИПБ). С другой стороны, именно с ГК связан высокий риск развития инфекционных осложнений, сахарного диабета, патологии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и т. д.

Все пациенты, вошедшие в исследование, получали терапию согласно актуальным рекомендациям. В стандартную схему терапии впервые диагностированного ГПА с поражением жизненно важных органов для индукции ремиссии рекомендовано использование ГК в сочетании с циклофосамидом (ЦФ) или ритуксимабом (РТМ), эти же препараты рекомендованы для лечения тяжелого обострения с поражением жизненно важных органов. Для индукции ремиссии ГПА без поражения жизненно важных органов рекомендованы ГК в сочетании с метотрексатом (МТ) или микофенолата мофетиллом (ММФ). Для поддержания ремиссии ААВ рекомендовано лечение низкими дозами ГК в сочетании с азатиоприном

(АЗА), РТМ, МТ или ММФ, а при рефрактерном течении заболевания требуется смена препарата ЦФ на РТМ или РТМ на ЦФ [15–18].

Произведен анализ хирургических вмешательств, выполненных у пациентов обеих групп для восстановления просвета дыхательных путей при ПСГ и СТ. Хирургические вмешательства проводились как до установления диагноза ГПА, так и при наличии диагноза аутоиммунного заболевания. Нами был детально проанализирован хирургический анамнез пациентов на основании медицинской документации сторонних учреждений, а также проведен анализ эффективности собственных операций в обеих группах пациентов.

Для восстановления просвета гортани и трахеи в нашем исследовании пациентам проводились:

- 1) эндоскопические внутрипросветные операции (баллонная дилатация, бужирование, использование CO₂-лазера, рассечение суженного сегмента, удаление грануляций и рубцовых тканей);
- 2) этапные реконструктивно-пластические операции (ЭРПО), подразумевающие применение

нескольких вмешательств: сначала формирование просвета дыхательного пути на Т-трубке, деканюляция, а затем — устранение дефекта передней стенки трахеи местными тканями;

- 3) срединная трахеостомия пациентам в экстренных случаях для восстановления проходимости дыхательных путей или как часть ЭРПО.

На рис. 2 и 3 представлены стадии клинического течения заболевания, медикаментозное и хирургическое лечение, сроки появления и исходы поражения гортани и трахеи у пациентов, включенных в исследование.

Эффективность лечения ПСГ и СТ оценивалась по следующим критериям: восстановление просвета дыхательных путей, наличие симптомов дыхательной недостаточности, деканюляция пациента при наличии трахеостомы или отказ от ранее необходимой трахеостомии. Хороший результат: полное восстановление просвета гортани и трахеи, а также отсутствие симптомов дыхательной недостаточности. Удовлетворительный результат: уменьшение симптомов дыхательной



Рис. 2. Результаты гистологического исследования у 25 пациентов общей группы с поражением гортани и трахеи при ГПА
Fig. 2. Histological examination results in 25 patients of the general group with laryngeal and tracheal lesions in GPA

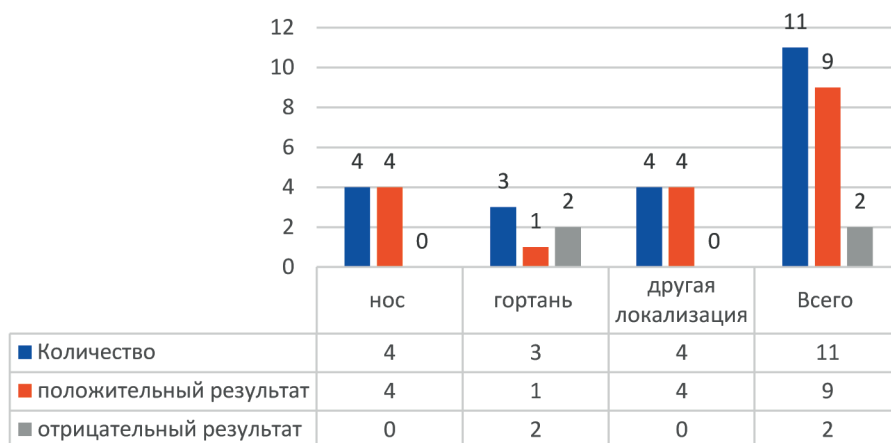


Рис. 3. Результаты гистологического исследования у 11 пациентов группы с ГФ ГПА и поражением гортани и трахеи
Fig. 3. Histological examination results in 11 patients of the group with GF GPA and laryngeal and tracheal lesions

недостаточности при сохранении деформации или остаточного сужения подскладкового пространства или трахеи. Неудовлетворительный результат: возникновение значительного рестеноза с появлением симптомов дыхательной недостаточности, требующих повторного хирургического лечения, канюленосительство.

Результаты исследования

Общая характеристика пациентов. Основные характеристики пациентов с поражением гортани и трахеи при ГПА представлены в табл. 1.

Средний возраст на момент установления диагноза составил 34 года, среди пациентов обеих групп преобладали женщины — 30(73%), причем в группе с ЛФ ГПА женщины составляли абсолютное большинство: 19(90%) женщин и 2(10%) мужчин. Также в группе с ЛФ ГПА возраст начала заболевания был ниже, средний возраст составил 32 года (16–59) по сравнению с группой с ГФ ГПА, где средний возраст начала был 41 год (18–63).

Диагноз ГПА у пациентов был установлен в среднем через 29 (= +32) мес. после появления симптомов, сроки верификации диагноза в нашем исследовании колебались от 2 до 96 мес., и в одном случае диагноз был поставлен через 32 года от начала заболевания. Сроки установки диагноза в группе с ЛФ ГПА были ожидаемо выше и составили в среднем 31,6 мес. против 25 мес. у пациентов с ГФ ГПА. При этом 36(88%) пациентов наблюдались оториноларингологами, у 9(22%) пациентов были проведены хирургические вмешательства на гортани и трахее, а 19 (46%) прооперированы по поводу сопутствующей патологии ЛОР-органов, в том числе и неоднократно.

Анализ АНЦА статуса у пациентов общей группы показал, что АНЦА положительный результат (АНЦА «+») определялся у 28 (68%) пациентов, АНЦА отрицательный (АНЦА «-») — у 13 человек (32%). При ГФ ГПА антитела выявлялись у большинства пациентов — у 17(85%) из 20 пациентов, тогда как АНЦА «-» статус был только у 3(15%). В этой группе из 17 пациентов АНЦА ПРЗ положительными были 13(65%) пациентов, АНЦА МПО положительными — 3(15%) пациента, у 1(5%) пациента выявлена двойная специфичность АНЦА ПРЗ+МПО.

При ЛФ ГПА с поражением гортани и трахеи АНЦА «+» и АНЦА «-» статус наблюдался примерно с равной частотой — у 11(52%) и 10(48%) пациентов соответственно. При этом у пациентов с АНЦА «+» статусом чаще выявлялись АНЦА МПО — у 6(29%) из 11 пациентов, у 1(5%) пациента выявлены АНЦА МПО+ПРЗ, а АНЦА ПРЗ определялись только у 4 (19%) пациентов,

Гистологическое исследование. Гистологическое исследование проводилось у 25(61%) из 41 пациента, при этом морфологическое подтверж-

дение получено у 14(56%) пациентов. Наиболее информативной оказалась биопсия полости носа — 6 из 7(86%) образцов позволили верифицировать диагноз, биопсия гортани была информативна только у 4 из 13 пациентов (31%), причем в 2 случаях для этого потребовался пересмотр материала (табл. 1, рис. 2).

При ГФ ГПА гистологическое исследование выполнялось у 11(55%) пациентов, забор материала из полости носа проводился у 4 пациентов, из гортани — у 3, легкого — у 1, в 1 случае выполнялась биопсия уха, бронха и в 1 случае — почек. Положительный результат, позволивший подтвердить диагноз ГПА, был получен в 8(73%) случаях, при этом информативными были все биоптаты полости носа — 4(100%), по одному образцу из гортани, уха, почки и легкого. Отрицательный результат получен в 2 биоптатах гортани и в 1 — из бронхов (табл. 1, рис. 3).

При ЛФ ГПА гистологическая верификация проводилась у 14(67%) пациентов, из них биопсия гортани выполнялась в 10 случаях, носа — в 3 случаях, в 1 случае забор материала проводился из слезной железы. Положительный результат был получен у 6(43%) пациентов, из них информативными были 3(30%) образца, взятых из гортани, причем для этого в 1 случае потребовался пересмотр материала, а еще в 1 — повторная биопсия. Также изменения, характерные для ГПА, были в 2(67%) препаратах из 3, взятых из носа, и в препарате, полученном из слезной железы (табл. 1, рис. 4).

Отрицательным результатом биопсии был в 8(57%) случаях, следует отметить, что в 7 препаратах, полученных из гортани, гистологическая картина всегда была патологической, но не демонстрировала всех ключевых признаков ГПА. Чаще всего в гистологическом заключении описывались воспалительные изменения, лимфогистиоцитарная инфильтрация, грануляционная ткань, в 2 образцах описывались некротические изменения и кровоизлияния, а в 1 — клетки Микулича.

Клинические варианты поражения гортани и трахеи при ГПА. Наиболее частыми проявлениями со стороны гортани и трахеи у пациентов обеих групп являлись подскладковый ларингит (ПЛ) — наблюдался у 33(80%) пациентов из 41, подскладковый стеноз гортани (ПСГ) — у 36(88%), стеноз трахеи (СТ) — у 19(46%), реже встречались инфильтраты в гортани, язвенный и надскладковый ларингит (табл. 1). ПЛ был характерен для большинства пациентов обеих групп и при генерализованной форме заболевания определялся у 18(90%), а при локальной — у 15(71%) пациентов. Развитие ПЛ было более характерно в первые 1–2 года заболевания, или в период обострения, в дальнейшем данные симптомы либо

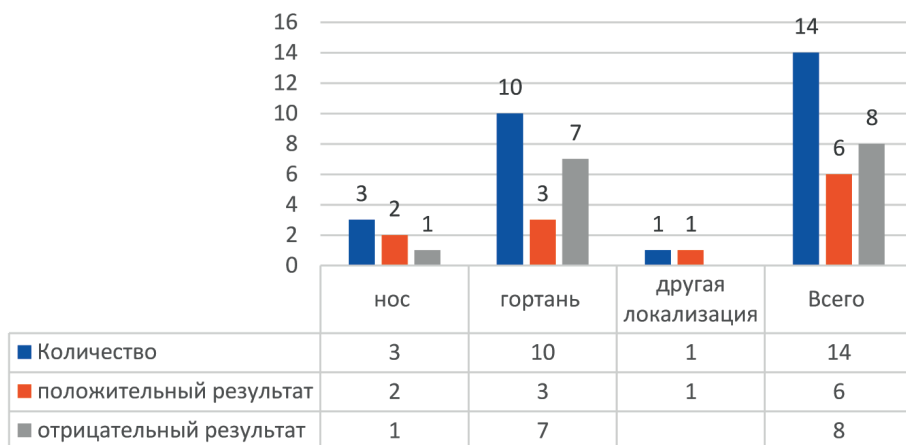


Рис. 4. Результаты гистологического исследования у 14 пациентов группы с ЛФ ГПА и поражением гортани и трахеи
 Fig. 4. Histological examination results in 14 patients of the group with LF GPA and laryngeal and tracheal lesions

регрессировали на фоне специфической терапии, либо фиксировались стойкие изменения в виде инфильтратов, рубцовых стенозов гортани и трахеи.

Частота развития ПСГ была высокой в обеих группах пациентов и составила 20(100%) случаев в группе с генерализованной и 17(81%) случаев в группе с локальной формой. Также в обеих группах характерным симптомом был стеноз трахеи (СТ), частота выявления которого была приблизительно равна в обеих группах. Следует отметить, что ожидаемо чаще у пациентов I группы было выявлено поражение бронхов с проявлениями в виде эндобронхита и бронхиального стеноза — у 6 (30%) пациентов против 1(4,7%) случая у пациентки II группы.

Хирургическое лечение патологии гортани и трахеи проводилось 17(41%) пациентам: 7 с генерализованной формой ГПА и 10 пациентам — с локальной. При этом общее количество проведенных вмешательств на гортани и трахее составило 39, из которых 12 (41%) вмешательств — срочные трахеостомии. Количество проведенных вмешательств в группе пациентов с ЛФ было достоверно выше, чем в группе ГФ и составило 25 случая против 14. При этом среднее количество вмешательств на каждого пациента при локальной форме составило 2,5, а при генерализованной — 2. Наибольшее количество операций на гортани было проведено пациентке с локальной формой ГПА, рецидивирующим стенозом гортани АНЦА МПО «+» статусом. За период до постановки диагноза ГПА, с 2021 по 2023 г., ей было проведено 7 хирургических вмешательств, в том числе 4 трахеостомии. На момент верификации диагноза и начала иммуносупрессивной терапии пациентка являлась хроническим канюленосителем.

Клинические варианты поражения гортани и трахеи и лечение у пациентов с ГФ ГПА. В табл. 2 представлены проявления со стороны гортани и

трахеи, течение, медикаментозная терапия, хирургическое лечение и исходы для каждого пациента с ГФ ГПА.

У 18 (90%) пациентов с ГФ ГПА симптомы поражения гортани и трахеи возникали до постановки диагноза, в среднем за 11 мес. (1–60 мес.) до его верификации. У 2(10%) пациентов симптомы возникли при обострении заболевания: у 1 пациента через 5 лет после начала лечения, у 1 пациентки через 31 год (372 мес.).

Длительность лечения составила в среднем 9,7 года (1–37 лет), под наблюдением более 2 лет находились 18 (90%) пациентов.

Наиболее частыми проявлениями со стороны гортани и трахеи у пациентов с ГФ ГПА являлись ПЛ — у 18(90%), а также ПСГ, который на разных стадиях заболевания был выявлен у 100% пациентов, при этом чаще всего сужение подскладочного отдела гортани не превышало 50%, так, ПСГ определялся у 12(60%) обследуемых. СТ наблюдался у 10(50%) пациентов I группы, в равных количествах случаев регистрировались СТИ-II, реже выявлялись инфильтраты гортани — в 5(25%) случаях, язвенный ларингит — у 4(20%) пациентов, а СБ были выявлены у 6(30%) с ГФ ГПА.

Проявлениями со стороны других ЛОР-органов у пациентов I группы наиболее часто были поражения носа и околоносовых пазух, которые отмечались у абсолютного большинства. Так, язвенно-некротический ринит (ЯНР) был выявлен в 19(95%) случаях, поражение околоносовых пазух, в 17(80%), реже выявлялись носовые кровотечения (НК), перфорации перегородки носа (ППН), седловидная деформация носа (СД) и спайки полости носа. Поражение органа слуха наблюдалось у 50% пациентов этой группы. У 1 пациента отмечались симптоматика со стороны глотки, ее рубцовая деформация (табл. 1).

Из системных проявлений наиболее характерным было вовлечение в патологический процесс

Таблица 2
Проявления со стороны гортани/трахеи, течение, медикаментозная терапия, хирургическое лечение и исходы для каждого пациента с генерализованной формой ГПА

Table 2
Laryngeal/tracheal manifestations, course, drug therapy, surgical treatment, and outcomes for each patient with the generalized form (GF) of GPA

№ п/п	Возраст /пол	Аншла	Срок лечения (лет) / год диагностики	Год появления симптомов ГПА/ гортани	Обострения ГПА	Проявления со стороны гортани и трахеи	Проявления ЛОР-органов зрения	Проявления со стороны других органов	Индикационная терапия	Предыдущая медикаментозная терапия	Хирургическое лечение на гортани и трахеи	Стадия активности на момент операции/до ИТ	Исход (гортань/трахея) на 2024 г. Требуется хирургическое лечение.	Клинико-лабораторная активность ГПА	Результат
1	62/Ж	ОТР	6/2017	2016/2016	-	ПЛ, ПСПП, СТП	ЯНР	СУСТ	2017 ГК+ЦФ	2018 ГК+МТ	2018 трахеостомия.	Высокая/до ИТ	ПСПП, СТП Каналеноситель. Требуется хирургическое лечение.	Р	Н
2	36/Ж	ПРЗ	34/1990	1990/2021	4	ПЛ, ПСПП	ЯНР, НК, СД, ППН, С	Л, СУСТ, ОЗ	1990 ГК+АЗА	1995 ГК + ЦФ + КОТ; 2008 ГК+ ЦФ; 2009 АЗА; 2011 АЗА + КОТ; 2021 ГК+ МТ	Нет	Нет	Нет	ЧР	У
3	49/Ж	ПРЗ	7/2016	2012/2015	2	ПЛ, ПСПП, СТП	ЯНР, ППН, СД, С, СО, Т	К, ОЗ; НП	2016 ГК+ЦФ	ГК + АЗА ГК + МТ 2022 ГК + РТМ	Нет	Нет	ПСПП	Р	У
4	19/М	ПРЗ	3/2021	2017/2021	-	ПЛ, ПСПП	ЯНР, ППН, С	Л, ОЗ, ЦНС	2021 ГК+ЦФ	2022 ГК+РТМ 2023 РТМ + ММ	Нет	Нет	ПСПП. Требуется хирургическое лечение	ЛО	Н
5	42/М	ПРЗ	1/2023	2022/2023	-	ПЛ, ПСПП, СТП-П, ЭБ, СБ	ЯНР, НК, СО, М, Т	Л, П, ЦНС	01.2023 ГК+ЦФ;	06.2023 ГК+РТМ	2023 трахеостомия; деканюляция; 2024 ЭРПО, Т-образная трубка	Высокая/до ИТ Умеренная/слабая/на фоне ИТ	Каналеноситель. В плане- деканюляция.	ПА	Н
6	58/М	ПРЗ	19/2005	2005/2005	2	ПЛ, ПСПП	ЯНР, НК, С	Л	2005 ГК+ЦФ	2009 ГК+ЦФ 2013 ГК+АЗА 2017 РТМ 2022 РТМ	Нет	Нет	ПСПП, СТИ Ларингоцеле. Требуется хирургическое лечение.	ЧР	Н
7	38/Ж	ПРЗ	7/2017	2016/2016	1	ПЛ, ПСПП	ЯНР, НК, ППН, СД, С, СО, Т	Л, К, СУСТ	2017 ГК+ЦФ+КОТ	2018 ГК+РТМ 2022 ГК+РТМ	Нет	Нет	ПЛ	Р	Х
8	37/М	ПРЗ	7/2017	2017/2017	1	ПЛ, ПСПП, СТП, СБ	ЯНР, С, СО, М, Т	Л	2017 ГК+ЦФ	2019 ГК+АЗА+КОТ 2019 ГК+ РТМ +КОТ	ЭБД, БУЖ	Высокая/до ИТ	ПЛ; ПСПП, СТП	Р	У

DISEASES OF THE LYMPHOEPITHELIAL PHARYNGEAL RING AND NECK

10	39/Ж	МПО	3/ 2021	2021/ 2021		ПЛ, ПСГ	ЯНР, ППН, С	Л, П	2021 ГК	2023 ГК	Нет	-	ПСГ	ЛО	У
11	58/Ж	ПРЗ	9/ 2015	2015/ 2021	1	ПЛ, ПСП, СТИ	ЯНР, С, СО, М	Л	2015 ГК+ЦФ	2017 ГК+МТ 2021 ГК+МТ	Нет	-	ПСГ	ПА	У
12	28/Ж	МПО ПРЗ	5/ 2019	2010/ 2018	2	ПЛ, ПСП, СТИ	ЯНР, СД, С, СО	Л	2019 ГК+РТМ+КОТ	2021 ГК+МТ 2022 ГК+АЗА+РТМ 2023 ГКС+ИГ+ РТМ	2020 ЭБД 2021 ЭБД 2023 СО2	1-2. Высокая/ до ИТ 3. Умерен- ная/ слабая/на фоне ИТ	ПСГ, СТИ	ПА	Н
13	58/М	ПРЗ	2/ 2022	2022/ 2022	-	ПЛ, ПСП	ЯНР	Л, П, НП	2022 ГК+ЦФ	2023 ГК+ММ	Нет	-	ПСГ	Р	У
14	39/Ж	ОТР	11/ 2013	2009/ 2009	2	ПЛ, ПСП, СТИ, ЭБ, СБ	ЯНР, СД, С, СО, М	Л	2013 ГК+АЗА	2014-2018 ГК+КОТ 2018 ГК+ЦФ 2019 ГК+РТМ 2023 ГК+РТМ+ИГ	2009 ЭБД 2011 ЭБД 2020 ЭБД+ СО2	1-2. Высокая/ до ИТ 3. Слабая/на фоне ИТ	ПСГ, СБ	ПА	У
15	35/Ж	МПО	3/ 2021	2011/ 2021		ПЛ, ПСП	ЯНР, НК, СД, СО, Т	СУСТ	2021 ГК+МТ	2023 ГК+РТМ+ МТ	Нет	-	ПСГ	Р	У
16	33/М	ПРЗ	8 /2016	2006/ 2006	3	ПЛ, ПСП, СТИ, ЭБ, СБ	ЯНР, С,	Л, ОЗ, К, ЦНС	2006 ГК+ЦФ	2008 ГК+РТМ 2013- отмена 2013 РТМ 2016 ГК+РТМ +МТ 2022 РТМ+КОТ	2017 ЭБД, БУЖ; 2023 ЭБД	1. Высокая/ на фоне ИТ 2. Умерен- ная/ слабая/ на фоне ИТ	ПСГ	ПА	У
17	46/М	ПРЗ	5/ 2019			ПЛ, ПСП	ЯНР, С	Л, П	2019 ГК+ЦФ	2019-2021 ГК+АЗА 2021 ГК+РТМ+КОТ 2022 +ИГ	Нет	-	ПЛ	Р	Х
18	18/М	ПРЗ	16 /2008	2008/ 2016	3	ПЛ, ПСП, СТИ, СБ	ЯНР, С, СО, М, Т	Л	2008 ГК+ЦФ	2009 ГК+ММ 2011 ГК+РТМ 2016-2020 РТМ 2020-2022 ГК	2016 трахео- стомия, ЭБД	Умеренная/ на фоне ИТ	ПСП, СТИ	Р	Н
19	23/Ж	ПРЗ	37/ 1987	1986/ 1987	7	ПЛ, ПСП	ЯНР, ППН, С	Л, П, ЖКТ	1987-1998 ГК+ЦФ	1998 АЗА 2001 МТ 2002 ЦФ 2004 ГК 2007 ГК+ЦФ+КОТ 2010 ММ 2011 РТМ+ММ 2012 ГК-РТМ	Нет	-	ПЛ, ПСП	ПА	У
20	54/Ж	МПО	1/ 2023	2016/ 2018	-	ПЛ, ПСП, ЭБ	ЯНР, ППН, СД, С, СО, Т	Л	2023 ГК+ЦФ		Нет	-	ПЛ, ПСП-1	ЧР	Х

ПСО — подскладчатый отдел; ПЛ — подскладчатый ларингит; ПСП — подскладчатый стеноз гортани; ПСГ — надскладчатый стеноз гортани; СТ — стеноз трахеи; ЭБ — эндобронхит; СБ — стеноз бронхов; ЯНР — язвенно-некротический ринит; С — синусит; НК — носовые кровотечения; ППН — перфорация перегородки носа; СД — седловидная деформация носа; СО — средний отит; М — мастоидит; Т — тугоухость; ОЗ — орган зрения; Л — легкие; П — почки; СУСТ — суставы; К — кожа; ЦНС — центральная нервная система; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; НП — неспецифические проявления; Р — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия; ТО — тяжелое обострение; ЛО — легкое обострение; ПА — перестраивающая активность; ПК — глюкокортикоиды; ЦФ — циклофосфамид; МТ — метотрексат; АЗА — азатиоприн; РТМ — ритуксимаб; КОТ — Ко-тримоксазол; ИГ — иммуноглобулин G; ИТ — иммуносупрессивная терапия; ЭБД — эндоскопическая баллонная дилатация; БУЖ — бужирование гортани и трахеи; СО2 — эндоскопическая СО2 ларинготрахеопластика; ЭРНО — этапная реконструктивно-пластическая операция; Х — хороший результат; У — удовлетворительный результат; Н — неудовлетворительный результат.

легких — у 17(85%) человек, реже диагностировалось поражение почек — 5(25%), суставов — 4(20%), также фиксировались поражения органа зрения, кожи и ЦНС.

Согласно рекомендациям от 2016 г. все пациенты с верифицированным диагнозом ГПА на стадии индукционной терапии получали комбинированную иммуносупрессивную терапию. В группе I для индукции ремиссии назначались ГК как в/в, так и перорально, с последующим снижением дозы. Кроме ГК в 80% случаев использовался ЦФ, что является общепризнанной тактикой для пациентов с ГПА с поражением жизненно важных органов. АЗА использовался для индукционной терапии в 2(10%) случаях, в 1(5%) случае использовался РТМ и в 1(5%) — МТ. Для поддерживающей терапии назначались низкие дозы ГК в сочетании с ЦФ, АЗА, МТ и ММ.

Только у 3 пациентов индукция с последующей поддерживающей терапией оказалась эффективной для достижения контроля над симптомами заболевания, при этом следует отметить, что срок наблюдения для этих пациентов составил менее 3 лет.

За время наблюдения у 12(60%) пациентов с ГФ ГПА регистрировались обострения, требующие усиления или изменения схемы иммуносупрессивной терапии, длительность лечения для этой части пациентов составила в среднем 14,2 года (5–37 лет), количество обострений увеличивалось в зависимости от длительности заболевания. Обострения ГПА сопровождалась усилением явлений ПСГ или СТ у 10(50%) пациентов. В 13(65%) случаях в связи с возникновением обострений или неэффективностью терапии потребовалось усиление иммуносупрессии, в связи с чем был назначен РТМ, причем у 2 — переход на ГИПБ произошел в связи с неэффективностью лечения в первые 12 мес. заболевания. Таким образом, на момент написания статьи РТМ получали 14(70%) пациентов.

Хирургическое лечение патологии гортани и трахеи проводилось 7(35%) пациентам данной группы, всего было проведено 14 вмешательств, из них 3 срочные трахеостомии. У 3 пациентов потребовалось по 1 вмешательству, у 2 — по 2 вмешательства, у 2 пациентов проведено по 3 хирургические процедуры. До постановки диагноза ГПА было выполнено 4(31%) вмешательства — 2 срочные трахеостомии и 2 процедуры эндоскопической баллонной дилатации ПСО. Остальные 9(69%) вмешательств были выполнены уже при наличии диагноза ГПА: 4 ЭБД ПСО гортани и трахеи, 4 комбинированные эндоскопические эндодопросветные ларинготрахеопластики с дилатацией и использованием CO₂-лазера, и в 1 случае ЭРПО с установкой Т-образной трубки.

В результате проведенного консервативного и хирургического лечения хороший результат

в отношении проявлений со стороны гортани и трахеи был достигнут у 3(15%), удовлетворительный — у 11(55%), неудовлетворительный — у 6(30%).

Хороший и удовлетворительный результат лечения был достигнут у 14(70%), у 11 из них проводилось только медикаментозное лечение, хирургические вмешательства проведены у 3 пациентов.

Пациенты, пролеченные консервативно, в 10 случаях демонстрировали яркую клиническую картину ГПА, имели АНЦА «+» статус, исходная степень ПСГ составляла менее 50%, а СТ не превышал 1/3 просвета. У 10(67%) пациентов с положительным результатом в схеме ИТ использовался РТМ, в том числе у всех прооперированных пациентов.

У пациентов с хирургическими вмешательствами в анамнезе стеноз ПСГ превышал 50%, имел большую протяженность и сопровождался СТ-II ст. Всем этим пациентам выполнялись только эндоскопические внутрипросветные операции: эндоскопическая баллонная дилатация (ЭБД), бужирование и использование CO₂-лазера для эндоскопического расширения стенозированного участка гортани и трахеи с введением ГК локально в пораженный участок. У 1 пациента выполнено 3 процедуры, у 1 — 2, у 1 операция произведена однократно. У всех пациентов с неоднократными операциями в анамнезе первичные вмешательства производились на фоне высокой локальной активности заболевания.

Пациенты с неудовлетворительным результатом лечения демонстрировали высокую активность в начале заболевания, высокую степень ПСГ и СТ, большую протяженность стеноза, а также поражение жизненно важных органов и систем. У 2 пациентов хирургическое лечение стеноза не проводилось в связи с тяжелым соматическим статусом, высокой активностью заболевания, однако требуется его проведение в плановом порядке. Из 4 оперированных пациентов 3 перенесли экстренную трахеостомию, в последующем 2 были деканюлированы. У 1 из деканюлированных пациентов была проведена ЭРПО с установкой Т-образной трубки с перспективой деканюляции, а еще одному выполнена ЭБД. Хирургическая коррекция требуется 5 пациентам, 2 пациента остаются канюленосителями. У 5 пациентов с неудовлетворительным результатом в схеме лечения использовался РТМ, что позволило достичь контроля над течением заболевания и КЛР у всех пациентов, однако не избавило от необходимости хирургического восстановления просвета дыхательных путей.

Клинические варианты поражения гортани и трахеи и лечение у пациентов с ЛФ ГПА. В табл. 3 представлены проявления со стороны гортани и

трахеи, течение, медикаментозная терапия, хирургическое лечение и исходы для каждого пациента с ЛФ ГПА.

У пациентов с ЛФ ГПА симптомы поражения гортани и трахеи в подавляющем большинстве случаев [у 19(90%) пациентов из 21], возникали в дебюте заболевания, предшествовали диагнозу и были зафиксированы в медицинской документации в среднем за 20 мес. (3–72 мес.) до его постановки. И только у одной пациентки диагноз был верифицирован через 32 года после впервые возникшего стеноза. У 2 пациентов симптомы поражения гортани и трахеи возникли через 108 и 120 мес. от постановки диагноза, в стадии поддерживающей терапии ГПА.

У 3(14%) пациентов ЛФ ГПА изолированное поражение гортани и трахеи являлось единственным проявлением заболевания.

Наиболее часто у пациентов с ЛФ ГПА со стороны гортани и трахеи выявлялись ПЛ — 15(71%), ПСГ у 16(76%) пациентов, при этом у 9(43%) сужение в подскладковом отделе составляло 50–70%, у 4(19%) — более 70%, а ПСП определялся только у 3(14%) обследуемых. Более редко регистрировались инфильтраты гортани, язвенный ларингит и надскладковый ларингит. Особенностью явилось наличие в этой группе 3(14%) случаев надскладкового стеноза гортани (НСГ), который не выявлялся в группе пациентов с ГФ.

СТ наблюдался у 9(43%) пациентов II группы, причем у 4 из них сужение трахеи превышало $\frac{1}{3}$ просвета, а ЭБ и СБ были выявлены только у 1(4,7%) пациентки с ЛФ ГПА.

Со стороны других ЛОР-органов наиболее частыми проявлениями были поражения носа с развитием ЯНР — у 19(90%) пациентов, СД — у 10(48%), вовлечением ОНП — у 11(52%), около $\frac{1}{3}$ пациентов отмечали НК и ППН. Значительно реже у пациентов II группы встречалось поражение органа слуха, глотки и орбиты.

Срок лечения пациентов с ЛФ ГПА составил в среднем около 5,7 года (1–18 лет), под наблюдением более 2 лет находились 14(67%) пациентов. За время наблюдения у 8(38%) пациентов со сроком заболевания от 6 до 18 лет регистрировались клинико-лабораторные признаки обострения ГПА, причем количество обострений зависело от длительности течения заболевания. Так, у всех 5 пациентов с длительностью заболевания более 10 лет было зафиксировано 2 и более обострений (табл. 3).

Индукционная терапия у пациентов данной группы включала ГКС, которые назначались всем пациентам. Кроме ГК в индукционную терапию входил МТ у 9(43%) пациентов, ЦФ у — 6(29%), АЗА у 2(9%), РТМ — у 2(9%), ММ — у 1(5%) пациента. Для поддержания ремиссии использовались низкие дозы ГК в сочетании с МТ, ЦФ, АЗА, РТМ.

В дальнейшем в 5 случаях в связи с персистирующей активностью и неэффективностью терапии пациентам было рекомендовано изменение схемы иммуносупрессивной терапии с назначением РМТ, на момент написания статьи РТМ получали 8(38%) пациентов.

Хирургическое лечение проводилось 10(48%) пациентам группы с ЛФ ГПА, всего было проведено 25 вмешательств, из них 9(36%) — срочные трахеостомии. Обращает на себя внимание то, что 18(72%) вмешательств были проведены до верификации диагноза и начала иммуносупрессивной терапии, в период наблюдения пациентов оториноларингологом, из них 9 операций — срочные трахеостомии, в том числе повторные. Только 7(29%) хирургических манипуляций проведены после постановки диагноза ГПА и были направлены на восстановление проходимости дыхательных путей. Из них эндоскопические внутрипросветные операции: баллонная дилатация + ларинготрахеопластика с использованием CO₂-лазера — 3 операции; 2 — баллонная дилатация; 2 — ЭРПО.

В результате медикаментозного и хирургического лечения хороший результат в отношении гортани и трахеи был достигнут у 5(24%) пациентов, удовлетворительный с сохранением клинико-рентгенологических изменений гортани и трахеи, но без симптомов дыхательной недостаточности — у 9(43%). У 7(33%) результат был неудовлетворительным, из них 4(19%) остаются хроническими канюленосителями, всем этим пациентам требуется проведение первичной или повторной хирургической коррекции дыхательных путей.

Хороший и удовлетворительный результат лечения достигнут у 14(67%) пациентов, из них у 8 эффект достигнут только на медикаментозной иммуносупрессивной терапии, а 6 дополнительно к ИТ проведены хирургические вмешательства. У 7(50%) пациентов с положительным результатом в схеме ИТ использовался РТМ, в том числе у 4 оперированных пациентов. Оперированные пациенты имели исходно стеноз ПСП II–III ст. и СТ I ст., у 4 из 6 пациентов проведено по 1 вмешательству, у 2 — более 2 операций. Выполнялись срочные трахеостомии, не более 1 вмешательства: ЭБД, бужирование, использование CO₂-лазера, а также ЭРПО. Всем пациентам, перенесшим по 1 вмешательству, операции проводились в стадии умеренной или слабой локальной активности ГПА, на фоне иммуносупрессивной терапии. Пациенты, потребовавшие 2 и более хирургических манипуляций оперированы первично на фоне высокой активности ГПА, до лечения или в начале индукционной терапии.

Неудовлетворительный результат у 3 пациентов связан с необходимостью плановой пер-

Таблица 3
Table 3

Проявления со стороны гортани /трахеи, лечение, медикаментозная терапия, хирургическое лечение и исходы для каждого пациента с локальной формой ГПА
Laryngeal/tracheal manifestations, course, drug therapy, surgical treatment, and outcomes for each patient with the local form (LF) of GPA

№ п/п	Возраст /пол	АНЦА	Срок лечения (лет) /год диагноза	Год появления симптомов ГПА/гортани	Обострения ГПА	Проявления со стороны гортани и трахеи	Проявления ЛОР, органа зрения	Индикационная терапия	Последующая медикаментозная терапия	Хирургическое лечение	Стадия активности на момент операции /до или после начала ИТ	Исход (гортань/трахея)	Клинико-лабораторная активность ГПА	Результат
1	30/М	ОТР	14/2010	2010/2020	2	ПЛ	ЯНР, НК, С	2010-2012 ГК+АЗА	2013-2018 РТМ; 2018 МТ; 2023 РТМ	нет		Норма	ПА	Х
2	40/Ж	ОТР	1/2023	2005/2020	0	ПЛ, ПСГП, СТП	ЯНР, СД, ППН, С	2023-2024 ГК+ЦФ→ ЦФ СІСЛОРС		2023 БУЖ, биопсия. 2023 ЭРПО, временная трахеостомия, биопсия; 2023 постоянная трахеостомия	1-3 Высокая /до ИТ	Стеноз голосовой щели; ПСГП; СТП канюлезистель.	ТО	Н
3	32/Ж	ПРЗ	18/2006	2006/2006	2	ПСГП, СТП	ЯНР, ППН,	ГК + МТ	ГК+МТ	2006 трахеостомия; 2006 БУЖ; Т-обр. трубка; 2008 деканюляция; 2013 трахеостомия; Т-обр. трубка; 2015 ЭБД	1-2 Высокая /на фоне ИТ 4 Высокая /обострение 5 Слабая /на фоне ИТ	ПСГП, канюлезистель.	ПА	Н
4	31/Ж	ОТР	2/2022	2016	0	ПЛ, ПСГП	ЯНР, ППН, СД, С	ГК+МТ	ГК+МТ	нет		ПСГ II	ПА	Н
5	19/Ж	ПРЗ, МПО	13/2011	2011	2	ПЛ, ПСГП	ЯНР, С, ОЗ	ГКС+МТ	ГК, МТ, АЗА	2022 ЭБД, СО ₂	Слабая/на фоне ИТ	ПСГ I	ЧР	У
6	20/Ж	ОТР	1/2023	2020/2020	0	ПЛ, ПСГП, СТП	ЯНР, СД	ГКС+ЦФ ЦФ СІСЛОРС		2020 трахеостомия биопсия; 2020 ЭБД; 2020 иссечение рубцов; 2020 деканюляция; 2021 трахеостомия; 2021 иссечение рубцов; 2021 деканюляция; 2022 трахеостомия, Т-обр. трубка; 2022 деканюляция; 2023 трахеостомия;	1-7 Высокая /до ИТ	ПСГП, СТП канюлезистель.	ТО	Н
7	29/Ж	ОТР	1/2023	2021/2021	0	ПЛ, ПСГП, СТП	-	ГК+АЗА		2022 БУЖ; 2022 эндоскопическое иссечение образования гортани, биопсия; 2023 трахеостомия; 2023 ЭРПО	1-3 Высокая /до ИТ 4 Умеренная /на фоне ИТ	ПСГП, СТП канюлезистель.	ПА	Н

DISEASES OF THE LYMPHOEPITHELIAL PHARYNGEAL RING AND NECK

8	50/Ж	МПО	10/ 2014	1982/ 1982	2	ПСГП	ЯНР, С	ГК+МТ	АЗА	1982 ЭРПО: ларингофиссура с ушиванием; 1991 трахеостомия; 1991 деканюляция; 2014 СО ₂ иссечение рубцов	1-3 Высокая/до ИТ 4 Слабая/на фоне ИТ	Рубцовые изменения ПСО	Р	Х
9	28/Ж	МПО	2/ 2022	2013/ 2021	0	ПСГП, СГП	ЯНР, НК, ППН, СД, С	ГК+РГМ	РГМ	2022 СО ₂ иссечение рубцов	Умеренная/не фоне ИТ	ПСГП	Р	У
10	33/Ж	МПО	1/ 2023	2017/ 2018	0	ПЛ, ПСГП, СГП	ЯНР, СД, С	ГК+ЦФ→ ЦФ СИДЛОРС + КОТ	Нет	Нет	Нет	ПСГП, СГП	ТО	Н
11	16/Ж	ОТР	5/ 2019	2018/ 2019	0	ПЛ, ПСГП	ЯНР, НК, СД	ГК+ММ	ММ	Нет	Нет	ПЛ, ПСГП-1	Р	Х
12	34/М	ОТР	3/ 2021	2018/ 2021	0	НСГ, СГП	ЯНР, С, ЯНФЛ	ГК+МТ→ РГМ	РГМ	Нет	Нет	НСГ, СГП	Р	Н
13	33/Ж	МПО	7/ 2018	2016 /2016	1	ПЛ, ПСГП	ЯНР, СД, СО, НСТ	ГК+ЦФ	2019 РГМ	2019 СО ₂ иссечение рубцов, ЭБД	Слабая/на фоне ИТ	ПСГП	Р	У
14	39/Ж	ПРЗ	1/ 2023	2020/ 2020		НСГ	-	ГК		Нет	Нет	НСГ	ПА	У
15	59/Ж	МПО	2/ 2022	2020/ 2021	0	ПЛ, ПСГП	ЯНР, С, СО	ГК+РГМ	РГМ	2022 трахеостомия, 2022 деканюляция; 2023 ЭРПО	1 Высокая/на фоне ИТ 3 Слабая/на фоне ИТ	ПСГП	ЧР	У
16	37/Ж	ПРЗ	2/ 2022	2020/ 2022	0	ПЛ, ПСГП, СГП	ЯНР	ГК+МТ	2023 РГМ	2023 ЭБД	Слабая/на фоне ИТ	ПСГП, СГП	Р	У
17	41/Ж	МПО	18/ 2006	2000/ 2006	2	ПСГП, СГП	ЯНР, С	ГК+МТ	2011 ГК+ЦФ; 2015 РГМ	Нет	Нет	ПСГП	ПА	У
18	46/Ж	ОТР	1/ 2023	2019/ 2022	0	ПЛ, ИГ, ПСГП	ЯНР, СД, С, СО	ГК+ЦФ		Нет	Нет	ПЛ, ПСГП	ЧР	У
19	33/Ж	ПРЗ	11/ 2013	2013/ 2013	1	ПЛ	ЯНР, С	ГК+МТ до 2020	МТ	Нет	Нет	ПЛ	Р	Х
20	23/Ж	ОТР	1/ 2023	2023/ 2023		ЭГ, НСГ	-	ГК+МТ		Нет	Нет	Норма	Р	Х
21	17/Ж	ОТР	6/ 2017	2015/ 2015	1	ПЛ, ПСГП, ЭБ	ЯНР, ППН, СД	ГК+ЦФ	2017 ГК+МТ 2022 РГМ	Нет	Нет	ПСГП	Р	У

ПЛ — подскладковый ларингит; ПСГ — подскладковый стеноз гортани; НСГ — надскладковый стеноз гортани; ИГ — инфилтрат гортани; ЯЛ — язвенный ларингит; СТ — стеноз трахеи; ЭГ — эпиглоттит; ЭБ — эндобронхит; ЯНР — язвенно-некротический ринит; С-синусит; НК — носовые кровотечения; ППН — перфорация перегородки носа; СД — седловидная деформация носа; СО — средний отит; ЯНФЛ — язвенно-некротический фаринголарингит; ОЗ — орган зрения; Р — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия; ТО — тяжелое обострение; ЛО — легкое обострение; ПА — перестимулирующая активность; ГК — глюкокортикостероиды; ЦФ — циклофосфамид; МТ — метотрексат; АЗА — азатиоприн; РГМ — ритуксимаб; ММ — ми-кофенолата мофетил; КОТ — Ко-тримаксозол; ИТ — иммуносупрессивная терапия; ЭБД — эндоскопическая баллонная дилатация; БУЖ — бужирование гортани и трахеи; СО₂ — эндоскопическая СО₂ ларинготрахеопластика; ЭРПО — этапная реконструктивно-пластическая операция; Х — хороший результат; У — удовлетворительный результат; Н — неудовлетворительный результат.

вичной хирургической коррекции ПСГ и СТ, временный отказ от которой связан в одном случае с соматическим статусом пациента, а во втором — с отказом пациентки от хирургического лечения. Этим пациентам планировалось выполнение эндоскопической внутрисветовой коррекции стеноза. У 4 остальных пациентов с неудовлетворительным результатом в анамнезе было от 3 до 7 вмешательств, в том числе неоднократных трахеостомий, в подавляющем большинстве случаев, выполненных до начала ИТ-терапии, в стадии высокой активности. И только у 1 пациентки с неоднократными операциями в анамнезе последнее вмешательство, проведенное в фазе слабой активности (ЭРПО), оказалось эффективным, в плановом порядке пациентке показана деканюляция.

Обсуждение

Вовлечение в патологический процесс органов головы и шеи является наиболее частым проявлением ГПА и наблюдается у 85–90% пациентов на разных стадиях заболевания. При этом поражение гортани и трахеи по данным разных авторов, встречается в 10–23% случаев и всегда требует особого внимания в связи с возможным развитием жизнеугрожающих состояний [19, 20]. Наиболее типичным является развитие патологии подскладкового отдела гортани, что, вероятно, обусловлено особенностями анатомии и физиологии этой области, однако специфическая этиология и патогенез ПСГ при ГПА до сих пор не изучены [21]. Наиболее часто в литературе встречаются описания клинических случаев ПСГ и значительно реже внимание уделяется стенозам трахеи и бронхов [7, 22]. В работе С. Girard и соавт. было показано, что развитие стенозов гортани, трахеи и бронхов не является редким проявлением ГПА, может развиваться независимо от поражения других органов и систем и зачастую они не поддаются обычным схемам лечения [7]. Еще реже в качестве проявления ГПА описывается надскладковый стеноз гортани, существуют лишь единичные описания этой локализации поражения [23].

Пациенты со стенозами гортани и трахеи часто нуждаются в хирургическом лечении в целях восстановления проходимости дыхательных путей. Несмотря на то что в литературе накоплен опыт хирургического лечения данной патологии при ГПА, отсутствуют единые рекомендации по оптимальной лечебной тактике.

Серьезную проблему составляют случаи поражения гортани и трахеи при ЛФ ГПА, особенно при АНЦА «—» статусе пациента и отсутствии морфологического подтверждения диагноза. Трудности диагностики и рецидивирующий характер стенозов вынуждает оториноларинголо-

гов прибегать к повторным хирургическим вмешательствам, которые имеют кратковременный эффект и приводят к усугублению симптомов со стороны гортани и трахеи. Кроме того, пациенты в течение длительного времени не получают специфической терапии, что приводит к прогрессированию заболевания, а в ряде случаев к его генерализации. Необходимы дальнейшие меры по повышению эффективности ранней диагностики локальных форм ГПА.

Демографические характеристики. В нашем исследовании большинство пациентов были женского пола, причем в группе с ЛФ ГПА женщины составили 90%. Кроме того, обращает на себя внимание молодой возраст пациентов на момент постановки диагноза — 34 года в общей группе, 32 года в группе с ЛФ ГПА. Эти данные отличаются от ранее опубликованной и общепринятой информации о демографических характеристиках общей популяции пациентов с ГПА, где говорится о соотношении мужчин и женщин приблизительно 1:1 и более позднем возрасте начала заболевания, приходящемся на возраст после 50–60 лет [24–26].

Однако наши результаты согласуются с другими исследованиями, где сообщается, что пациенты с поражением ПСГ и СТ при ГПА имеют более молодой возраст начала заболевания и среди них преобладают женщины [7, 27], а также с опубликованными в 2010 г. данными по пациентам с ЛФ ГПА, которая, по мнению авторов, часто является более рецидивирующей и рефрактерной и с большей вероятностью затрагивает более молодое и преимущественно женское население [28].

Срок установки диагноза. Для установки диагноза для общей группы пациентов с ГПА с проявлениями в гортани и трахее понадобилось в среднем 29 мес., причем при генерализованной форме этот срок сокращался до 25 мес., а при локальной составил около 31 мес. Полученные данные отличаются от аналогичных собственных данных для общей группы пациентов с ГПА с поражением ВДП, где медиана времени до установления диагноза составила 7 (3; 24) мес., а также от данных литературы [24, 28]. Данный факт может быть связан с более тщательным сбором анамнеза в отношении ранних проявлений заболевания со стороны ЛОР-органов, большим количеством ЛФ ГПА в этом исследовании, особенностью локализации процесса, а также возникновением трудностей в верификации диагноза со стороны оториноларингологов, длительно наблюдающих пациентов с ограниченным поражением ЛОР-органов без системных проявлений.

АНЦА статус. При анализе АНЦА статуса было показано, что пациенты с ГФ ГПА в подавляющем большинстве случаев (85%) являлись АНЦА «+» и у них достоверно чаще определялись

АНЦА ПРЗ (в 65%), что согласуется с многочисленными данными отечественных и зарубежных авторов [7, 25, 30, 31].

При ЛФ АНЦА «←» статус фиксировался примерно в половине наблюдений — у 10(48%) из 21 пациента, следует отметить, что из 11 (52%) АНЦА «+» пациентов АНЦА ПРЗ выявлялись только у 4 (19%), а у остальных определялись АНЦА МПО или наблюдалась двойная специфичность. На стойкую ассоциацию ЛФ ГПА с АНЦА «←» статусом указывают многие исследователи, так, частота серонегативных вариантов при ЛФ ГПА, по данным разных авторов, колеблется от 41 до 47%, что снижает диагностическую ценность данного метода при локальных формах по сравнению с генерализованными и увеличивает ценность биопсии ЛОР-органов в диагностике [28, 29, 32].

Более частое выявление АНЦА МПО в группе II подтверждается сообщением Jan H. Schirmer с соавт. от 2016 г., где было показано, что пациенты с АНЦА МПО статусом при ГПА демонстрируют различия в клиническом течении заболевания, чаще имеют ограниченное поражение с развитием ПСГ и реже нуждаются в назначении агрессивной иммуносупрессивной терапии (ЦФ/РТМ) [33]. На более частое выявление АНЦА МПО при ПСГ указывают также французские исследователи, опубликовавшие сравнение групп пациентов с ПСГ и БС при ГПА [7].

Гистологическое исследование. На сложность подтверждения диагноза гистологическим исследованием биоптатов гортани и трахеи неоднократно указывалось в литературных источниках [7, 34, 35]. В нашей работе гистологическое исследование образцов, полученных из гортани и трахеи, в общей группе также имело ограниченную диагностическую ценность, из 13 образцов, взятых из гортани и трахеи, информативными оказались лишь 4(31%), и это с учетом пересмотра материала в 2 случаях и повторной биопсии в 1. Наиболее информативной для верификации диагноза оказалась биопсия полости носа, которая выполнялась 7 из 25 пациентов и оказалась положительной в 6(86%) случаях, также практически в 100% оказалась информативной биопсия других локализаций (легкое, почка, ткани орбиты). Трудности гистологической верификации патологии гортани и трахеи ГПА свидетельствуют об исключительных особенностях клинического течения заболевания при этой локализации, не подчиняющейся общим законам течения васкулита.

Редкое выполнение биопсии полости носа может быть объяснено в данном случае вероятным акцентированием внимания врачей на более ярко выраженную локализацию патологического процесса в гортани и трахее, без принятия во внимание наличие сопутствующей патологии

слизистой полости носа, на этапе до постановки диагноза ГПА. Хотя при ретроспективном тщательном анализе симптомов заболевания более чем у 80% пациентов на момент забора материала из гортани и трахеи существовало сопутствующее поражение носа и околоносовых пазух. Требуется дополнительные исследования для повышения эффективности гистологической верификации при данной локализации процесса, вероятно, может быть полезно взятие дополнительных образцов из полости носа, при наличии соответствующих изменений этой области. Также необходима дополнительная междисциплинарная работа оториноларингологов, ревматологов и патоморфологов.

Клинические варианты поражения гортани и трахеи. В нашем исследовании симптомы со стороны гортани и трахеи развивались в 90% случаев в дебюте заболевания и предшествовали диагнозу в среднем за 11(1–60) мес. при ГФ ГПА и 20(3–72) мес. при ЛФ ГПА, и только в 10% симптомы возникали при обострении заболевания, через 5 и более лет после начала лечения.

Наиболее характерными проявлениями со стороны гортани и трахеи у пациентов обеих групп были ПЛ и ПСГ, частота встречаемости этих проявлений составила для общей группы 80 и 88% соответственно. ПЛ в стадии высокой клинической активности мог проявляться гиперемией, отеком слизистой оболочки, наличием специфического отделяемого в гортани, как вязкого, так и в виде специфических корочек, также при эндоскопическом исследовании могли определяться язвенно-некротические изменения, инфильтраты, грануляции. Аналогичные изменения фиксировались при высокой активности заболевания в трахее по данным трахеобронхоскопии.

Следует отметить, что выраженность отека, гиперемии, язвенно-некротических изменений и образование грануляций в гортани и трахее уменьшалась с течением времени, при снижении клинической активности заболевания на фоне лечения, тогда как выраженность и прогрессирование стенозов часто не зависели от клинической активности заболевания и стадии медикаментозного лечения. Стенозы гортани и трахеи могли развиваться как в дебюте заболевания, на фоне активного аутоиммунного воспаления, так и в состоянии клинико-лабораторной ремиссии ГПА. Так, например, из 6 пациентов I группы, с неудовлетворительным результатом лечения со стороны гортани и трахеи, КЛА сохранялась у 3, а 3 пациента находились в КЛР заболевания.

Однако различия в состоянии слизистой оболочки гортани и трахеи в стадии активности и в стадии ремиссии были характерны для всех пациентов. Стенозы в стадии КЛР чаще носили рубцовый характер, с наличием более плотных тканей,

с формированием циркулярных или ограниченных стенозов, которые можно рассматривать как исход или результат специфического воспаления. Для этой стадии нехарактерны были явления отека и гиперемии, не выявлялись грануляции, специфическое отделяемое и зоны кровоточивости. Таким образом, состояние слизистой оболочки гортани и трахеи может служить маркером локальной активности заболевания.

ПСГ выявлялся у всех пациентов при ГФ ГПА, степень его выраженности была меньше, чем у пациентов с ЛФ ГПА: у 60% пациентов сужение в подскладковом отделе гортани не превышало 50% (ПСГ1) по шкале Myers—Cotton, тогда как для локальной формы были характерны более серьезные подскладковые стенозы: у 14(67%) пациентов сужение было более 50%, а у 5(24%) из них превышало 70% (ПСГIII). В литературных источниках мы не нашли ранее опубликованной информации о сравнении степени тяжести ПСГ при локальной и генерализованной формах ГПА, лишь в единичных сообщениях фигурирует информация об оценке степени ПСГ при ГПА [34, 36].

СТ наблюдались у пациентов обеих групп в 19(46%) случаях, у 11(27%) степень сужения просвета шейного отдела трахеи не превышала $\frac{1}{3}$, а у 8(19,5%) составляла от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ просвета.

Интересной особенностью поражения гортани в нашем исследовании явилось наличие у 3(14%) пациентов с ЛФ ГПА изменений в надскладковом отделе с развитием НСГ. Как мы указывали выше, в проанализированной нами литературе НСГ при ГПА упоминается только в одном источнике, в виде клинического случая, у пациента с отрицательным результатом биопсии и выявленными при обследовании ц-АНЦА [23]. Наши пациенты с НСГ были молодого возраста, от 23 до 39 лет, на момент постановки диагноза, в 2 случаях имели отрицательный АНЦА статус, диагноз был верифицирован с помощью патоморфологического исследования и в 1 случае у пациентки 39 лет выявлялись АНЦА ПРЗ. Две пациентки имели изолированное поражение надскладкового отдела, у одной из них НСГ сопровождался проявлениями эпиглоттита, при этом они хорошо реагировали на иммуносупрессивную терапию ГК и МТ с регрессом симптомов на фоне лечения.

У одного пациента НСГ сопровождался рубцовой деформацией надгортанника, СТ II с явлениями дыхательной недостаточности, язвенно-некротическим фаринголарингитом, поражением носа и ОНП, что потребовало назначения РТМ на фоне неэффективности индукционной терапии ГК и МТ. Несмотря на снижение активности заболевания и клинико-лабораторную ремиссию на фоне РТМ, пациент нуждается в плановом хи-

рургическом лечении для восстановления проходимости дыхательных путей.

Таким образом, поражения надскладкового отдела гортани являются еще одним возможным проявлением ГПА со стороны ЛОР-органов, которые могут, вероятно, развиваться как изолированно, так и в сочетании с поражением других локализаций. В нашем исследовании НСГ наблюдались только при ЛФ, хотя изменения в надскладковом отделе гортани с развитием надскладкового ларингита, наличием язвенных поражений и специфического отделяемого фиксировались и у пациентов с ГФ ГПА.

Результаты медикаментозного и хирургического лечения. Основными методами восстановления проходимости дыхательных путей у пациентов, описанными в литературе, являются открытые ларинготрахеальные вмешательства, эндоскопические внутрипросветные методики и трахеостомия как экстренный метод или этап ЭРПО. Обзор литературы, опубликованный в 2024 г., информирует всего о 29 случаях открытых ларинготрахеальных вмешательств с реконструкцией при ГПА, опубликованных в источниках за период с 1992 по 2023 г. [37]. О проведении открытых ларинготрахеальных вмешательств сообщали С. L. Costantino и соавт., по результатам проведенного исследования 11 пациентов с ГПА авторы доложили, что, хотя результаты хирургического вмешательства были удовлетворительными у 10(91%) пациентов, у 5 возникли послеоперационные осложнения, у 6(55%) пациентов потребовались повторные эндоскопические операции. Исследователи пришли к выводу, что в ряде случаев ларинготрахеальные резекции с реконструкцией могут быть показаны пациентам с ГПА, в частности в случае угрозы трахеостомии и при частых эндоскопических внутрипросветных операциях в анамнезе. Однако требуется тщательный отбор пациентов для хирургического лечения, которое лучше производить в стадии клинической ремиссии заболевания, в течение как минимум 6 месяцев после индукционной иммуносупрессии, при отсутствии активного воспаления дыхательных путей [38]. Об относительной безопасности открытых операций на гортани и трахее в стадии ремиссии ГПА сообщали также Glut и соавт., при этом выбор между ЭРПО и эндоскопическими методом, по мнению авторов, зависит от протяженности стеноза [39].

Эндоскопические вмешательства являются наиболее популярным видом хирургического лечения ПСГ и непротяженных СТ. Наиболее часто используется ЭБД, в ряде случаев с введением ГКС непосредственно в очаг поражения большинство исследователей сообщает об эффективности данного подхода у пациентов с ГПА на разных стадиях активности, метод позволяет избежать тра-

хеостомии и улучшить самочувствие пациентов, однако наибольший эффект достигается при одновременном назначении иммуносупрессивной терапии [40–42].

Также сообщается об эффективности использования CO₂-лазера для эндоскопического расширения стенозированного участка гортани и трахеи, в том числе и в сочетании с местным использованием ГКС и митомицина С. Данный метод в сочетании с иммуносупрессивной терапией приводит к увеличению временных интервалов без симптомов дыхательной недостаточности и позволяет избежать открытого хирургического вмешательства у пациентов с ГПА с тяжелым и непротяженным стенозом, хотя и не исключает необходимость повторных операций [39, 43]. Более ранние исследования от 1992 г., касающиеся использования CO₂-лазера, напротив, говорят об усилении протяженности и степени стеноза после процедуры, однако эти данные могли быть связаны с проведением операций в стадии высокой местной активности ГПА [20].

Трахеостомия, по данным литературы, проводилась в основном в качестве временного метода для пациентов с тяжелым стридором или угрожающими нарушениями дыхания и в основном использовалась в качестве экстренной меры или в качестве промежуточного звена для окончательного вмешательства. [20, 39, 42, 44]. В последующем наблюдались успешные результаты декануляции, количество которых увеличивалось у пациентов, перенесших последующие операции, которые были либо эндоскопическими, либо с открытым доступом. У пациентов, которым не удалось провести декануляцию, заболевание носило тяжелый характер и сопровождалось поражением бронхолегочной системы [39, 44].

Анализ эффективности проведенного лечения у пациентов I группы, с ГФ ГПА, показал, что все положительные результаты хирургического лечения были достигнуты при использовании эндоскопических малоинвазивных методов, которые выполнялись вне активности заболевания и сопровождалась адекватной ИТ. Ни одному пациенту с положительным исходом лечения не выполнялась трахеостомия. 12 (86%) из 14 пациентов с ГФ ГПА с хорошим и удовлетворительным результатом лечения имели АНЦА «+» статус, в схеме лечения у всех пациентов с положительными результатами использовались ГК, ЦФ или РТМ.

Неудовлетворительные результаты лечения зарегистрированы у пациентов, имеющих изначально тяжелые поражения гортани и трахеи, а также других органов и систем в рамках ГПА. В 3 случаях в связи с соматическим статусом, тяжестью и распространенностью патологического процесса выполнялись трахеостомии. Даже

на фоне стабилизации состояния, адекватной ИТ-терапии у этих пациентов сохраняются явления стеноза гортани и трахеи, которые требуют в дальнейшем повторных хирургических вмешательств для восстановления просвета дыхательных путей. У 2 пациентов неудовлетворительный результат, напротив, связан с временным отказом от необходимой хирургической коррекции стеноза гортани и трахеи в связи с общесоматическим состоянием. Использование РТМ в схеме лечения у 5 пациентов с неудовлетворительным результатом позволило достигнуть контроля за течением заболевания и КЛР, однако не избавило их от хирургической коррекции. У 1 пациентки, которая получает ГК и МТ для поддерживающей терапии наблюдается сохранение клинико-лабораторной активности.

Для пациентов II группы с ЛФ ГПА хороший и удовлетворительный результат лечения был достигнут у 14 (67%) пациентов, при этом в 8 (38%) случаях только посредством консервативного лечения с назначением ИТ. Интересный факт, что чем раньше была назначена ИТ пациентам после появления симптомов со стороны гортани и трахеи, тем лучше был исход лечения в последующем. Так, у 11 из 14 пациентов с положительным результатом ИТ назначалась не позже, чем через 12 мес. после появления симптомов. Пациенты с положительным исходом лечения, потребовавшие хирургического лечения, имели исходно более тяжелую степень стеноза гортани и трахеи, а повторные операции потребовались только тем пациентам, которым первичные вмешательства проводились на стадии высокой активности заболевания.

Неудовлетворительный результат лечения больных с ЛФ ГПА и поражением гортани и трахеи зарегистрирован у 7(33%) пациентов. У 4 из них в анамнезе неоднократные хирургические вмешательства, в том числе трахеостомии (от 3 до 7), большинство операций было проведено пациентам до установления диагноза ГПА, в стадии высокой активности заболевания, в связи с рецидивирующими и прогрессирующими стенозами гортани и трахеи. Все 4 пациента остаются хроническими канюленосителями и требуют хирургической коррекции в плановом порядке. У остальных 3 пациентов с неудовлетворительным результатом планируется первичное хирургическое лечение вне активности заболевания. Следует отметить, что из 7 пациентов с неудовлетворительным результатом 5 пациентов имеют АНЦА «→» статус и только у 1 из них в схеме лечения использовался РТМ, остальные пациенты получали ЦФ, МТ и АЗА.

Таким образом, факторами, влияющими на неудачи в лечении пациентов с ЛФ ГПА, явились диагностические трудности в дебюте заболе-

вания, отсроченное назначение ИТ, АНЦА «—» статус пациентов, множественные повторные хирургические вмешательства (в том числе трахеостомии), проведенные в стадии высокой активности, в подавляющем большинстве случаев до установления диагноза ГПА, а также использование щадящих схем лечения, рекомендованных для ЛФ ГПА.

Выводы

Для ГПА с поражением гортани и трахеи характерен более молодой возраст пациентов с преобладанием женщин, особенно при локальных формах заболевания.

При ЛФ ГПА с поражением гортани трахеи в АНЦА «—» статус регистрировался примерно в половине случаев заболевания, при АНЦА «+» статусе чаще выявлялись АНЦА МПО.

В данном наблюдении в 90% случаев у пациентов симптомы поражения гортани и трахеи возникали в дебюте заболевания, проявления возникали в среднем за 11 мес. до диагноза у пациентов I группы и за 20 мес. у пациентов II группы. Однако у 10% пациентов обеих групп поражение гортани и трахеи возникало впервые через длительное время (от 60–372 мес.) после начала лечения ГПА.

При ЛФ ГПА в данном исследовании была характерна большая тяжесть ПСГ, которая превышала 50% у 14(67%) пациентов II группы. Это может быть обусловлено длительностью постановки диагноза у пациентов этой группы, поздним началом иммуносупрессивной терапии, использованием для индукционной терапии щадящих схем, рекомендованных для ЛФ ГПА, а также со значительно большей хирургической активностью оториноларингологов, проводящих повторные вмешательства у пациентов с рецидивирующими стенозами, на этапе до установления диагноза ГПА.

НСГ является еще одним возможным проявлением ГПА со стороны гортани трахеи, в нашем исследовании встречался только при ЛФ.

СТ наблюдались примерно у половины пациентов с ГПА, как при ГФ, так и при ЛФ.

Для повышения эффективности гистологического исследования при подозрении на ГПА с поражением гортани и трахеи необходимо проводить забор материала не только из гортани, но и, по возможности, из других локализаций, например из полости носа. При изолированном поражении гортани и трахеи рекомендовано проводить пересмотр препаратов в специализированных лабораториях.

У части пациентов с ГФ ГПА с поражением гортани и трахеи индукционная терапия с использованием ГК и ЦФ и последующая поддерживающая иммуносупрессивная терапия не приводили к ремиссии заболевания и потребовали перевода 13(65%) пациентов на РТМ в связи с обострением или неэффективностью индукционной терапии. Эффективность РТМ выражалась в достижении клинко-лабораторной ремиссии заболевания у 11(55%) пациентов, а также в отсутствии прогрессирования ПСГ, СТ, однако, не избавляла всех пациентов от необходимости хирургической коррекции стенозов.

Эффективность хирургического лечения ПСГ и СТ при ГПА, по нашему мнению, зависит от нескольких факторов:

- времени, прошедшего от появления симптомов со стороны гортани и трахеи до начала иммуносупрессивной терапии; чем раньше назначена ИТ-терапия, тем лучше прогноз по восстановлению просвета дыхательных путей в дальнейшем;

- стадии активности заболевания: при проведении операции по восстановлению дыхательных путей: в стадии высокой активности следует ожидать рецидива стеноза или ухудшения результата операции со временем; повторные, в том хирургические, манипуляции, проведенные в стадии высокой активности, ведут к усугублению ситуации и чреваты тяжелыми, протяженными стенозами и инвалидизацией пациентов;

- этапа медикаментозного лечения; в стадии индукционной терапии сохраняется активность заболевания и хирургическое лечение следует проводить по жизненным показаниям; методом выбора могут быть эндоскопические внутрипросветные вмешательства, являющиеся наименее травматичными, хотя и сопровождающиеся высокой частотой рецидива; наиболее эффективным хирургическое лечение может быть в стадии медикаментозной (или безмедикаментозной) ремиссии заболевания; на данном этапе эффективно могут выполняться как эндоскопические внутрипросветные операции, так и ЭРПО; трахеостомия, даже проведенная по жизненным показаниям, приводит к ухудшению прогноза по восстановлению просвета дыхательных путей в дальнейшем;

РТМ, вероятно, более эффективно предотвращает прогрессирование ПСГ и СТ при ГФ и ЛФ ГПА, повышает результативность хирургического лечения и снижает вероятность рецидива. Однако требуются дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jennette J. C., Falk R. J., Bacon P. A., Basu N., Cid M. C., Ferrario F. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;Jan;65(1):1-11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>

2. Бекетова Т. В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинеитрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Научно-практическая ревматология*. 2012;6(50). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/granulematoz-s-poliangiitom-patogeneticheski-svyazannyi-s-antineyτροφильными-tsitoplazmaticheskimi-antitelami-osobennosti>
Beketova T. V. Granulomatosis with polyangiitis pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical course features. *Scientific and practical rheumatology*. 2012;6(50). <https://cyberleninka.ru/article/n/granulematoz-s-poliangiitom-patogeneticheski-svyazannyi-s-antineyτροφильными-tsitoplazmaticheskimi-antitelami-osobennosti>
3. Hoffman G., Kerr G., Leavitt R. et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116:488-498. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-6-488>
4. Watts R., Lane S., Hanslik T. et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:222-7 <https://doi.org/10.1136/ard.2006.054593>
5. Alam D. S., Seth R., Sindwani R., Woodson E. A., Rajasekaran K. Upper airway manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Cleve Clin J Med*. 2012 Nov;79. Suppl 3:S16-21. <https://doi.org/10.3949/ccjm.79.s3.04>
6. Daum T. E., Specks U., Colby T. V., Edell E. S., Brutinel M. W., Prakash U. B., DeRemee R. A. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; Feb;151(2 Pt 1):522-526. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.2.7842215>
7. Girard C., Charles P., Terrier B., Busson G., Cohen P., Pagnoux C., Cottin V., Cordier J. F., Guillevin L. Tracheobronchial Stenoses in Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's): A Report on 26 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(32):e1088. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001088>
8. Falk R. J., Jennette J. C. ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 1997 Feb;8(2):314-322. <https://doi.org/10.1681/asn.v8i2.314>
9. Robson J. C., Grayson P. C., Ponte C. The DCVAS Investigators, et al 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81:315-320. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221795>
10. Luqmani R. A., Bacon P. A., Moots R. J., Janssen B. A., Pall A., Emery P., Savage C., Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994 Nov;87(11):671-678. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7820541/>
11. Bhamra K., Luqmani R. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(6):494-500. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0291-1>
12. Stone J. H., Hoffman G. S., Merkel P. A., Min Y. I., Uhlfelder M. L., Hellmann D. B., Specks U., Allen N. B., Davis J. C., Spiera R. F., Calabrese L. H., Wigley F. M., Maiden N., Valente R. M., Niles J. L., Fye K. H., McCune J. W., St Clair E. W., Luqmani R. A. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum*. 2001 Apr;44(4):912-920. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200104\)44:4<912::AID-148ANR>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200104)44:4<912::AID-148ANR>3.0.CO;2-5)
13. Mukhtyar C. et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(12):1827-1832. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.101279>
14. Паршин В. Д. О классификации рубцового стеноза трахеи. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2020;(10): 5–10.
Parshin V. D. Classification of cicatricial tracheal stenosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;(10):5-10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia20201015>
15. Бекетова Т. В. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. *Современная ревматология*. 2019;13(1):19–25. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-19-25>
Beketova T. V. International treatment guidelines ANCA-associated systemic vasculitis. *Modern rheumatology Journal*. 2019;13(1):19-25. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-19-25>
16. Буланов Н. М., Козловская Н. Л., Тао Е. А. и др. Современные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов с поражением почек с позиций медицины, основанной на доказательствах. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(4):72–84. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-72-84>
Bulanov N., Kozlovskaya N., Tao E. et al. Evidencebased treatment of ANCA-associated vasculitis with kidney involvement. *Clinical pharmacology and therapy*. 2020;29(4):72-84. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-72-84>
17. Yates M., Watts R. A., Bajema I. M. et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9): 1583-1594. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>
18. Hellmich B., Sanchez-Alamo B., Schirmer J. H., Berti A., Blockmans D., Cid M. C., Holle J. U., Hollinger N., Karadag O., Kronbichler A., Little M. A., Luqmani R. A., Mahr A., Merkel P. A., Mohammad A. J., Monti S., Mukhtyar C. B., Musial J., Price-Kuehne F., Segelmark M., Teng YKO, Terrier B., Tomasson G., Vaglio A., Vassilopoulos D., Verhoeven P., Jayne D. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):30-47. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223764> PMID: 36927642
19. Langford C. A., Sneller M. C., Hallahan C. W. et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1754-1760. <https://doi.org/10.1002/art.1780391020>
20. Lebovics R. S., Hoffman G. S., Leavitt R. Y., et al. The management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 1992; 102:1341-1345. <https://doi.org/10.1288/00005537-199212000-00005>

21. Eliachar I., Chan J., Akst L. New approaches to the management of subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. *Cleve Clin J Med*. 2002;69:149-151. https://doi.org/10.3949/ccjm.69.suppl_2.sii149
22. Zycinska K., Wardyn K., Zielonka T. M., Nitsch-Osuch A., Zarzycki S., Demkow U., Lukas W., Pirogowicz I. Subglottic and tracheal stenosis due to Wegener's granulomatosis. *Adv Exp Med Biol*. 2013;755:221-224. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4546-9_28
23. Belloso A., Estrach C., Keith A. O. Supraglottic stenosis in localized Wegener granulomatosis. *Ear Nose Throat J*. 2008 Jul;87(7):E11-4. PMID: 18633919. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18633919/>
24. Mohammad A. J., Jacobsson L. T., Westman K. W., Sturfelt G., Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Dec;48(12):1560-1565. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797309/>
25. Wojciechowska J., Kręćicki T. Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: a comparative analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018 Dec;38(6):517-527. <https://www.actaitalica.it/article/view/100>
26. Смирнова И. Г., Буланов Н. М., Волкова К. Б., Гудратова Э. Г., Небригов Е. Г., Стаферов А. А., Осипова И. А., Новиков П. И., Свистушкин В. М., Моисеев С. В. Оценка качества жизни больных гранулематозом с полиангиитом с поражением верхних дыхательных путей. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(3):38-42 <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-38-42>
Smirnova I. G., Bulanov N. M., Volkova K. B., Gudratova E. G., Nebritov E. G., Staferov A. A., Osipova I. A., Novikov P. I., Svistushkin V. M., Moiseev S. V. Quality of life of patients with granulomatosis with polyangiitis and ENT disease: a controlled cross-sectional study. *Clinical pharmacology and therapy*. 2021;30(3):38-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-38-42>
27. Langford C. A., Sneller M. C., Hallahan C. W., Hoffman G. S., Kammerer W. A., Talar-Williams C., Fauci A. S., Lebovics R. S. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1996 Oct;39(10):1754-1760. <https://doi.org/10.1002/art.1780391020>
28. Holle J. U., Gross W. L., Holl-Ulrich K., Ambrosch P., Noelle B., Both M., Csernok E., Moosig F., Schinke S., Reinhold-Keller E. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1934-1939. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.130203>
29. Smirnova I. G., Bulanov N. M., Novikov P. I., Osipova I. A., Moiseev S. V. Upper respiratory tract manifestations in patients with ANCA-associated vasculitides and their association with the presence and type of ANCA. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):555-562. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-555-562>
30. Wojciechowska J., Krajewski W., Krajewski P., Kręćicki T. Granulomatosis With Polyangiitis in Otolaryngologist Practice: A Review of Current Knowledge. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2016 Mar;9(1):8-13. <https://doi.org/10.21053/ceo.2016.9.1.8>
31. Rao J. K., Weinberger M., Oddone E. Z., Allen N. B., Landsman P., Feussner J. R. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995 Dec 15;123(12):925-932. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7486487/>
32. Borner U., Landis B. N., Banz Y., Villiger P., Ballinari P., Caversaccio M., Dubach P. Diagnostic value of biopsies in identifying cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody-negative localized Wegener's granulomatosis presenting primarily with sinonasal disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2012 Nov-Dec;26(6):475-480. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3825>
33. Schirmer J. H., Wright M. N., Herrmann K., Laudien M., Nölle B., Reinhold-Keller E., Bremer J. P., Moosig F., Holle J. U. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) Is a Clinically Distinct Subset of ANCA-Associated Vasculitis: A Retrospective Analysis of 315 Patients From a German Vasculitis Referral Center. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Dec;68(12):2953-2963. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27333332/>
34. Taylor S. C., Clayburgh D. R., Rosenbaum J. T., Schindler J. S. Clinical manifestations and treatment of idiopathic and Wegener granulomatosis-associated subglottic stenosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Jan;139(1):76-81. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.1135>
35. Daum T. E., Specks U, Colby T. V., Edell E. S., Brutinel M. W., Prakash U. B., DeRemee R. A. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Feb;151(2 Pt 1):522-526. <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.151.2.7842215>
36. Zycinska K., Wardyn K., Zielonka T. M., Nitsch-Osuch A., Zarzycki S., Demkow U., Lukas W., Pirogowicz I. Subglottic and tracheal stenosis due to Wegener's granulomatosis. *Adv Exp Med Biol*. 2013;755:221-224. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4546-9_28
37. Almuhanha A., Almahboob A., Alhussien A., Aljurayyed R., Alammam A. Current Therapeutic Approaches to Subglottic Stenosis in Patients With GPA: A Systematic Review. *Ear Nose Throat J*. 2024 Feb;103(2):117-125. <https://doi.org/10.1177/01455613211036246>
38. Costantino C. L., Niles J. L., Wright C. D., Mathisen D. J., Muniappan A. Subglottic Stenosis in Granulomatosis With Polyangiitis: The Role of Laryngotracheal Resection. *Ann Thorac Surg*. 2018 Jan;105(1):249-253. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.07.026>
39. Gluth M. B., Shinnars P. A., Kasperbauer J. L. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 2003 Aug;113(8):1304-1307. <https://doi.org/10.1097/00005537-200308000-00008>
40. Fijolek J., Wiatr E., Gawryluk D., Martusewicz-Boros M. M., Orłowski T. M., Dziedzic D., Polubiec-Kownacka M., Oniszh K., Langfort R., Roszkowski-Sliz K. Intratracheal Dilation-injection Technique in the Treatment of

Granulomatosis with Polyangiitis Patients with Subglottic Stenosis. *J Rheumatol.* 2016 Nov;43(11):2042-2048. <https://doi.org/10.3899/jrheum.151355>

41. Hoffman G. S., Thomas-Golbanov C. K., Chan J., Akst L. M., Eliachar I. Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation. *J Rheumatol.* 2003 May;30(5):1017-1021. PMID: 12734898. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12734898/>
42. Langford C. A., Sneller M. C., Hallahan C. W., Hoffman G. S., Kammerer W. A., Talar-Williams C., Fauci A. S., Lebovics R. S. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1996 Oct;39(10):1754-1760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8843868/>
43. Gouveris H., Karaiskaki N., Koutsimpelas D., Chongolwatana C., Mann W. Treatment for adult idiopathic and Wegener-associated subglottic stenosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Mar;270(3):989-993. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-2240-z>
44. Alaani A., Hogg R. P., Drake Lee A. B. Wegener's granulomatosis and subglottic stenosis: management of the airway. *J Laryngol Otol.* 2004 Oct;118(10):786-790. <https://doi.org/10.1258/0022215042450670>

Вклад авторов:

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors:

Authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Осипова Ирина Андреевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением оториноларингологии, Медэксперт Плюс (121170, Российская Федерация, Москва, Кутузовский пр., д. 32, к. 1); irineosip@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5806-6075>

Вавин Вячеслав Валерьевич — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, Медицинский Центр «Эндентика» (129323, Российская Федерация, Москва, Сельскохозяйственная ул., д. 38, к. 2); Lor42@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1743-9023>

Новиков Павел Игоревич — кандидат медицинских наук, заведующий ревматологическим отделением, УКБ № 3, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (119991, Российская Федерация, Москва, Трубетцкая ул., д. 8, стр. 2); novikov-pavel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>

Information about authors

Irina A. Osipova — Candidate of Sciences (Med.), Head of the Otolaryngology Department, MedExpert Plus (1, 32, Kutuzovsky pr., Moscow, Russian Federation, 121170); irineosip@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5806-6075>

Vyacheslav V. Vavin — Candidate of Sciences (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Work, Endentika Medical Center (2, 38, Selskokhozyaistvennaya str., Moscow, Russian Federation, 129323); Lor42@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1743-9023>

Pavel I. Novikov — Candidate of Sciences (Med.), Head of the Rheumatology Department, Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (2, 8, Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991); novikov-pavel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>

Поступила / Received 10.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 19.09.2024

Принята в печать / Accepted 29.10.2024

ОТИАТРИЯ

Научная статья

УДК 616.831-002.3-02:616.28

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-90-97>

Отогенные внутричерепные осложнения: методы прогнозирования у детей

**Н. Е. Кузнецова¹, А. П. Ястремский², А. И. Извин³, М. Н. Пономарева⁴,
И. М. Вешкурцева⁵, Е. А. Сухова⁶, К. А. Кукин⁷, О. Ю. Вакух⁸**

^{1,2,3,4,5,6,7} Тюменский государственный медицинский университет,
Тюмень, 625023, Российская Федерация

⁵ Тюменская областная клиническая больница № 2, Тюмень, 625039, Российская Федерация

⁸ Тюменский государственный университет, Тюмень, 625003, Россия

¹ KNE61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>

² yastrem-andrej97@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7760-4860>

³ izvin.a41@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>

⁴ mariyponomareva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6522-3342>

⁵ vizabella-64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0215-7709>

⁶ suhovaelizaveta01@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6156-8562>

⁷ k.kukin.2002@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-26647-0978>

⁸ voxikru@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-26647-0978>

Реферат. В настоящее время в медицинской практике разрабатываются методы и инструменты для диагностики заболеваний и прогнозирования вероятности развития возможных осложнений. В статье представлен метод прогнозирования развития отогенных внутричерепных осложнений у детей.

Цель исследования. Оценить эффективность разработанных методов прогнозирования отогенных внутричерепных осложнений (ОВЧО) у детей с использованием IT-технологий. **Пациенты и методы.** Проведено клиническое исследование, в котором приняли участие 130 детей (80 мальчиков и 50 девочек) с острым гнойным средним отитом, мастоидитом и отогенными внутричерепными осложнениями. Средний возраст пациентов составил $4,32 \pm 0,31$ года. Все пациенты разделены на 3 группы. В группу I вошли дети с острым средним отитом (ОСО) — 50 чел. (30 мальчиков и 20 девочек). В группу II вошли 50 чел. (25 мальчиков и 25 девочек) с мастоидитом. В группу III вошли 30 пациентов (15 мальчиков и 15 девочек) с отогенными внутричерепными осложнениями (ОВЧО). В качестве маркера выбран индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ). Показано, что в возрастной группе от 2 до 16 лет развитие ОСО и мастоидита прогнозируется при $ИСЛ \geq 2,08 \pm 0,23$, а развитие ОВЧО — при $ИСЛ \geq 3,95,08 \pm 0,23$. Для создания прогнозной модели ОВЧО использовали метод машинного обучения и построения дерева решений на основе ИСЛ. Точность модели показала, что сумма всех правильно определенных диагнозов составляет 71%, а каждый диагноз имеет вероятность ошибки не более 5%. Таким образом, разработанная модель позволяет прогнозировать вероятность развития отогенных внутричерепных осложнений у детей с диагностической точностью до 95%. Машинное обучение можно применять для построения дерева решений при прогнозировании ОВЧО у детей в целях своевременного хирургического лечения и системной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: отит, мастоидит, внутричерепные осложнения, дети, машинное обучение, дерево решений

Для цитирования: Кузнецова Н. Е., Ястремский А. П., Извин А. И., Пономарева М. Н., Вешкурцева И. М., Сухова Е. А., Кукин К. А., Вакух О. Ю. Отогенные внутричерепные осложнения: методы прогнозирования у детей. *Российская оториноларингология*. 2024;23(6):90–97. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-90-97>

Science article

Otogenic intracranial complications: prediction methods in children

N. E. Kuznetsova¹, A. P. Yastremskii², A. I. Izvin³, M. N. Ponomareva⁴,
I. M. Veshkurtseva⁵, E. A. Sukhova⁶, K. A. Kukin⁷, O. Yu. Vakukh⁸

^{1,2,3,4,5,6,7} Tyumen State Medical University, Tyumen, 625023, Russian Federation

⁵ Tyumen Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, 625039, Russian Federation

⁸ Tyumen State University, Tyumen, 625003, Russian Federation

¹ KNE61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>

² yastrem-andrej97@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7760-4860>

³ izvin.a41@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>

⁴ mariyponomareva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6522-3342>

⁵ vizabella-64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0215-7709>

⁶ suhovaelizaveta01@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6156-8562>

⁷ k.kukin.2002@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-26647-0978>

⁸ voxikru@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-26647-0978>

Abstract. Currently, in medical practice, methods and tools are being developed to diagnose diseases and predict the likelihood of developing possible complications. The article presents a method for predicting the development of otogenic intracranial complications in children. **Objective.** To evaluate the effectiveness of the developed methods for predicting otogenic intracranial complications (OICC) in children using IT technologies. **Patients and methods.** A clinical study was conducted in which 130 children (80 boys and 50 girls) with acute purulent otitis media, mastoiditis, and otogenic intracranial complications took part. The average age of the patients was 4.32 ± 0.31 years. All patients are divided into 3 groups. Group I included 50 children with acute otitis media (AOM) (30 boys and 20 girls). Group II included 50 children (25 boys and 25 girls) with mastoiditis. Group III included 30 children (15 boys and 15 girls) with otogenic intracranial complications (OICC). The leukocyte shift index (LSI) was chosen as a marker. It was shown that in the age group from 2 to 16 years the development of AOM and mastoiditis is predicted at $LSI \geq 2.08 \pm 0.23$, and the development of OICC, at $LSI \geq 3.95.08 \pm 0.23$. To create a predictive model of OVChO, we used the method of machine learning and constructing a decision tree based on LSI. The accuracy of the model showed that the sum of all correctly identified diagnoses is 71%, and each diagnosis has an error probability of no more than 5%. Thus, the developed model allows us to predict the probability of developing OICC in children with diagnostic accuracy of up to 95%. Machine learning can be used to build a decision tree when predicting OICC in children for the purpose of timely surgical treatment and systemic antibacterial therapy.

Keywords: otitis media, mastoiditis, intracranial complications, children, machine learning, decision tree

For citation: Kuznetsova N. E., Yastremskii A. P., Izvin A. I., Ponomareva M. N., Veshkurtseva I. M., Sukhova E. A., Kukin K. A., Vakukh O. Yu. Otogenic intracranial complications: prediction methods in children. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(6):90-97. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-90-97>

Введение

Отогенные внутричерепные осложнения — это воспалительные заболевания структур головного мозга, обусловленные распространением воспалительного патологического процесса в полость черепа из органа слуха, на 350–450 случаев воспалительных заболеваний среднего уха приходилось одно отогенное внутричерепное осложнение. Летальность колеблется в пределах от 5 до 50% случаев отогенных внутричерепных осложнений [1, 2]. Ежегодно от осложнений острого среднего отита (ОСО) умирает 21 тысяча человек, т. е. 33 на 10 млн человек. Смертность выше на первом году жизни (85,4 на 10 млн) и в возраст-

ной группе 1–4 лет (90,5), в возрастной группе 25–34 лет она снижается до 13,6. Во всем мире 34 миллиона детей страдают потерей слуха, из которых 60% можно объяснить предотвратимыми причинами. По оценкам ВОЗ, более трети предотвратимой потери слуха у детей связано с инфекциями, включая эпидемический паротит, краснуху, менингит, корь и инфекции среднего уха [3].

Основную роль в патогенезе отогенных внутричерепных осложнений (ОВЧО) играют анатомо-топографическая близость среднего и внутреннего уха с полостью черепа и контактный путь его инфицирования, преимущественно при обострении хронического гнойного среднего отита.

та (ХГСО) [4, 5]. Заболеваемость хроническим гнойным средним отитом (ХГСО) составляет 4,76%, т. е. 31 млн случаев, при этом 22,6% случаев ежегодно приходится на детей в возрасте до пяти лет.

Однако в последнее время в развитии ОВЧО все большее значение приобретает острый гнойный средний отит (ОГСО) [6, 7]. В педиатрической популяции уровень заболеваемости ОСО составляет 10,85%, т. е. 709 млн случаев в год, наиболее часто встречается в первые годы жизни, у детей грудного и раннего возраста его частота достигает 65–95% [3, 8].

Наиболее частым внутривисочным осложнением острого среднего отита у детей является острый мастоидит (ОМ), который развивается при распространении инфекции на сосцевидный отросток височной кости, иногда является первым признаком заболевания уха и играет ключевую роль в развитии дальнейших осложнений [9, 10]. При осложненном мастоидите гнойная инфекция сначала вызывает ОМ, а в дальнейшем внутривисочные и внутричерепные осложнения (ВЧО), такие как поднадкостничный абсцесс (СПА), паралич лицевого нерва (ФП), лабиринтит, петрозит, менингит, субдуральный абсцесс, тромбоз сигмовидного синуса и внутричерепной абсцесс [11, 13].

Менингит при остром среднем отите у детей является наиболее частым внутричерепным осложнением. Согласно литературным данным, распространенность острых бактериальных менингитов в детской популяции на территории Российской Федерации составляет 4–6 случаев на 100 тыс. детского населения [12]. Среди всех внутричерепных осложнений (ВЧО) при воспалительной патологии среднего уха у детей гнойные менингиты занимают лидирующие позиции, составляя 46,4%, а при патологии придаточных пазух носа могут достигать 12,5% [14, 15].

Для гнойных менингитов характерны высокие показатели летальности, которые в детской популяции могут составлять 3,7–10%, у детей младшего возраста при тяжелом течении — 45%, а в странах с ограниченными возможностями достигать 100% [16]. Отогенный абсцесс головного мозга, вызванный холестеатомой среднего уха, является потенциально серьезным и опасным для жизни осложнением. Смертность, связанная с отогенными абсцессами головного мозга, составляет 8–26,3%.

В последнее время в Китае из-за устойчивости к антибиотикам начала расти заболеваемость абсцессом головного мозга, вторичным по отношению к холестеатоме среднего уха [17]. Хотя абсцесс мозжечка встречается в два раза реже абсцесса мозга, он известен своей особенно трудной диагностикой, требующей визуализации непре-

рывности патологического процесса от сосцевидного отростка до задней ямки [18].

Отогенный тромбоз венозного синуса головного мозга у детей — редкое, гетерогенное и опасное для жизни состояние с возможными отологическими, неврологическими и офтальмологическими последствиями, распространенность у детей, по данным разных авторов, составляет от 2,7 до 12,6%. Его течение и результаты могут быть самыми разными и потенциально привести к летальному исходу [19–21]. Ранняя диагностика внутривисочных и внутричерепных осложнений, их эффективное лечение имеют жизненно важное значение, так как задержки в их диагностике и лечении связаны с увеличением заболеваемости и смертности, а широко используемые антибиотики могут подавлять классические признаки и симптомы ОВЧО [22].

В настоящее время в медицинской науке и практике разрабатываются и рекомендуются к применению новые тесты, методы и инструменты для диагностики заболеваний и прогнозирования вероятности развития возможных осложнений. Применение таких моделей позволяет специалисту качественно и квалифицированно верифицировать диагноз заболевания, определять прогноз и развитие возможных осложнений [23, 24]. Особое значение в предсказании начала заболевания, прогноза и результата медицинской терапии приобретают биологические маркеры (биомаркеры). Биомаркер указывает на медицинский (биологический) признак, который можно измерить объективно, точно и воспроизводимо и который можно использовать в качестве индикатора состояния всего организма [25].

Подобные биомаркеры могут быть очень разнообразными и включать в себя измерения как в пассивном состоянии организма, например, общий анализ крови, так и в активном в виде ответа организма на некоторые воздействия [26].

Цель исследования

Оценить эффективность разработанных методов прогнозирования отогенных внутричерепных осложнений (ОВЧО) у детей с использованием ИТ-технологий.

Пациенты и методы исследования

Проведено клиническое исследование на кафедре оториноларингологии Тюменского медицинского университета (ТМУ) и ГБУЗ ТО ОКБ № 2 в 2012–2022 гг. В этом исследовании приняли участие 130 детей (80 мальчиков и 50 девочек) с острым гнойным средним отитом, мастоидитом и отогенными внутричерепными осложнениями.

Результаты

Средний возраст всех пациентов составил $4,32 \pm 0,31$ года. Все пациенты разделены на

3 группы. В группу I вошли дети с острым средним отитом (ОСО) — 50 чел. (30 мальчиков и 20 девочек). В группу II вошли 50 чел. (30 мальчиков и 20 девочек) с ОСО и мастоидитом. В группу III вошли 30 пациентов (20 мальчиков и 10 девочек) с отогенными внутричерепными осложнениями (ОВЧО). В качестве биомаркера был выбран индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), рассчитанный с учетом параметров общего анализа крови. Показано, что в возрастной группе от 2 до 16 лет развитие ОСО и мастоидита прогнозируется при $ИСЛ \geq 2,08 \pm 0,23$, а развитие ОВЧО — при $ИСЛ \geq 3,95,08 \pm 0,23$ [27, 28].

Для создания модели прогнозирования проведена выборка пациентов, выполнено машинное обучение, в основе которого лежат дерево решений CART и статистический алгоритм Random Forest [29]. Построение данного дерева включает так называемые «ветви» и «листья». На «ветвях» решения записаны признаки, от которых зависит значение целевой переменной, а в «листьях», которыми заканчиваются «ветви», записаны ее значения [30].

Схема построения изображена на рис. 1.

На рис. 1 представлена одна из четырех веток дерева принятия решений глубины 4, само дерево принятия решений имеет глубину 6.

Первая строка «Лето $\leq 0,5$ » показывает, какой признак на этом этапе для машины более значимый, следовательно, акцент программа делает на сезон заболевания. Что означает строчка $gini = 0,61$? Если случайным образом распределить значения, то в среднем в 61% сделаем ошибку. Анализируя данные результаты, мы обнаруживаем, что чем ближе к правильному предсказанию диагноза, тем меньше процент (меньше значение $gini$). Третья строчка $value$ — это сумма всех диа-

гнозов в данной ветке. Далее мы можем наблюдать, что чем темнее цвет, тем классификатор ближе к предсказанию правильного диагноза. В верхнем прямоугольнике значение $value = [6, 7, 1, 17]$ показывает, что необходимо спрогнозировать диагнозы: ОСО — 6 человек, мастоидит у 7 человек, мастоидит + СПА у 1 человека, ОВЧО у 17 человек. Ярко-оранжевый прямоугольник слева ($value = [2, 0, 0, 0]$ и $class = ОСО$) показывает, что 2 диагноза ОСО спрогнозированы верно, на этом первая ветка закончилась. Также два ярко-зеленых треугольника предсказывают правильно спрогнозированных 4 диагноза ($value = [0, 4, 0, 0]$ и $class = мастоидит$) и 1 диагноз ($value = [0, 1, 0, 0]$ и $class = мастоидит$) мастоидит соответственно. Ярко-фиолетовый прямоугольник справа внизу ($value = [0, 0, 0, 2]$ и $class = ОВЧО$) показывает, что 2 диагноза ОВЧО спрогнозированы верно. Разная интенсивность любого цвета показывает, что еще не все диагнозы спрогнозированы, для окончательного определения диагнозов необходимо увеличить глубину дерева принятия решений. Для определения точности прогнозной модели ОВЧО сформировали матрицу неточности. Данные матрицы представлены на рис. 2.

В результате расчетов было определено, что точность модели составила 0,71, а точность прогноза диагноза — 0,95 ($\alpha = 0,05$). Точность модели показывает, что сумма всех правильно определенных диагнозов по главной диагонали составляет 71%, а каждый правильно определенный диагноз имеет вероятность ошибки не более 5%. Следующий шаг представляет обработку всех данных, позволяющую с помощью коэффициентов корреляции определить, существует ли зависимость между переменными и насколько она сильна.

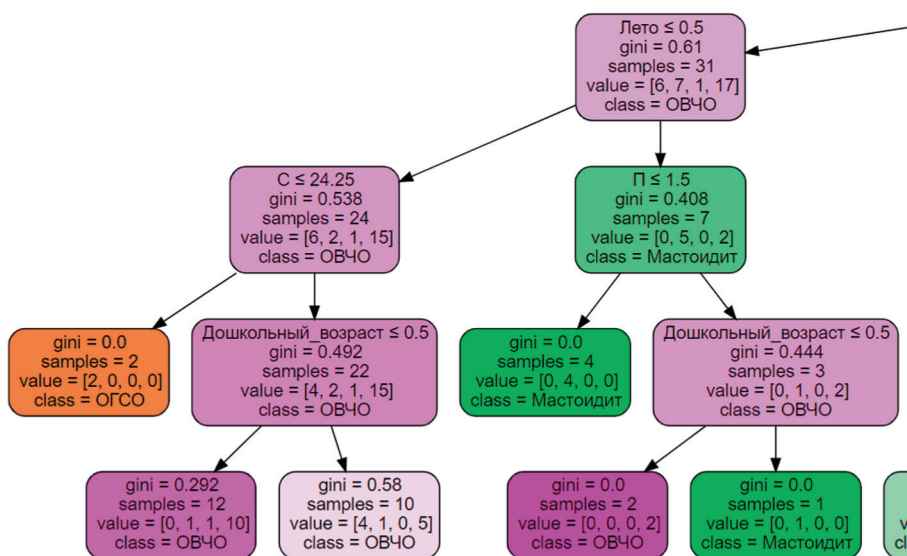


Рис. 1. Дерево решений
Fig. 1. Decision tree

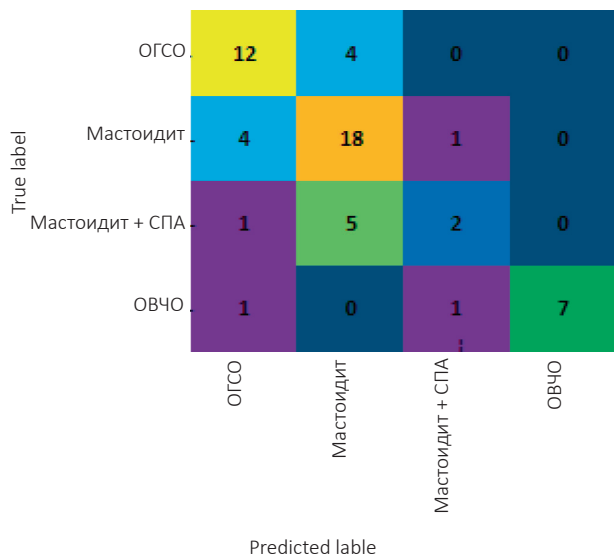


Рис. 2. Матрица неточности
Fig. 2. Confusion matrix

На рис. 3 представлена корреляционная зависимость по диагнозу ОВЧО.

Рассчитана корреляционная зависимость по диагнозам: ОГСО, мастоидит, мастоидит + СПА — и корреляционная зависимость по возрастным группам: младенческий возраст, дошкольный возраст, дошкольный возраст, младший школьный возраст, подростковый возраст. Положительное значение корреляционной зависимости показывает, что при увеличении/уменьшении одного значения признака другое значение признака также увеличивается/уменьшается. Отрицательное значение корреляционной зависимости показывает, что при увеличении/уменьшении значения одного признака другое значение признака будет уменьшаться/увеличиваться.

Заключение

Проведенное клиническое исследование показало, что такие биомаркеры, как интегральные индексы крови можно использовать в диагности-

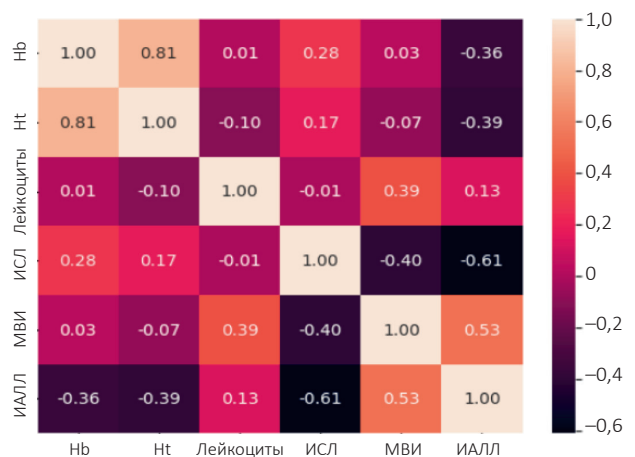


Рис. 3. Отогенные внутричерепные осложнения
Fig. 3. Otogenic intracranial complications

ке и построении прогнозной модели развития ОВЧО. Точность модели показала, что сумма всех правильно определенных диагнозов составляет 71%, а каждый диагноз имеет вероятность ошибки не более 5%. Разработанная модель позволяет прогнозировать вероятность развития отогенных внутричерепных осложнений у детей с диагностической точностью до 95%.

Модель прогнозирования — это новый, многообещающий метод, который помогает дифференцировать отогенные внутричерепные осложнения на раннем этапе заболевания.

Выводы

Машинное обучение можно применять для построения дерева решений при прогнозировании ОВЧО у детей в целях своевременного выполнения хирургического лечения и назначения системной антибактериальной терапии у детей. Разработка модели прогнозирования развития ОВЧО имеет важное значение для своевременного оказания специализированной медицинской помощи и профилактики инвалидизации у детей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Богомильский М. Р. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1040 с.
Vogomilsky M. R. Diseases of the ear, throat and nose in childhood: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 1040 p. (In Russ.)
2. Кривопапов А. А., Щербук А. Ю., Щербук Ю. А., Янов Ю. К. Внутричерепные гнойно-воспалительные осложнения острых и хронических заболеваний уха, носа и околоносовых пазух. СПб., 2018. 234 с.
Krivopalov A. A., Shcherbuk A. Yu., Shcherbuk Yu. A., Yanov Yu. K. Intracranial purulent-inflammatory complications of acute and chronic diseases of the ear, nose and paranasal sinuses. Saint Petersburg, 2018. 234 p. (Russ.)
3. World Health Organization. Childhood Hearing Loss-Act Now, Here's How! [Internet]. Geneva; 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204507>. Accessed 28 Aug 2022 (2016).
4. Янов Ю. К., Кривопапов А. А., Щербук Ю. А., Артюшкин С. А., Вахрушев С. Г., Дорофеев В. И., Комаров М. В., Тузиков Н. А. Клинические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. Вестник оториноларингологии. 2015;80(5):23–29. <https://doi.org/10.17116/otorino201580523-29>

- Yanov Yu. K., Krivopalov A. A., Shcherbuk Yu. A., Artyushkin S. A., Vakhrushev S. G., Dorofeev V. I., Komarov M. V., Tuzikov N. A. The specific clinical features of otogenic intracranial complications: the current views. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2015;80(5):23-29. <https://doi.org/10.17116/otorino201580523-29>
5. Диаб Х. М., Корвяков В. С., Михалеви́ч А. Е., Пашчина О. А., Хасан Б. С. Хирургическое лечение пациентов с дефектами средней черепной ямки, осложненными менингоэнцефалитической грыжей, при различной ушной патологии. *Российская оториноларингология*. 2021;20(5):25–39. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-5-25-39>
Diab Kh. M., Korvyakov V. S., Mikhalevich A. E., Pashchinina O. A., Khasan B. S. Surgical treatment of patients with defects of middle cranial fossa complicated by meningoencephalic hernia with various ear pathology. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(5):25-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-5-25-39>
 6. Кривоपालов А. А., Лейко Д. В., Щербук А. Ю., Щербук Ю. А., Шамкина П. А., Маркова А. М. Множественные отогенные абсцессы головного мозга у ребенка. *Российская оториноларингология*. 2019;18(5):96–101. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-96-101>
Krivopalov A. A., Leiko D. V., Shcherbuk A. Yu., Shcherbuk Yu. A., Shamkina P. A., Markova A. M. Multiple otogenic brain abscesses in a child. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(5):96-101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-96-101>
 7. Дайхес Н. А., Карнеева О. В., Ким И. А., Савельев С. В., Серебрякова И. Ю., Дайхес А. Н., Трухин Д. В. Состояние оториноларингологической службы Российской Федерации. *Российская оториноларингология*. 2019;18(3):9–16. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-9-16>
Daikhes N. A., Karneeva O. V., Kim I. A., Savel'ev S. V., Serebryakova I. Yu., Daikhes A. N., Trukhin D. V. The state of otorhinolaryngological service of the Russian Federation. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(3):9-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-9-16>
 8. Радциг Е. Ю., Полу́нин М. М., Егина А. Д., Бондарева Д. Г. Особенности топической терапии различных форм отита у детей. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):152–156. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.3.202143>
Radtsig E. Yu., Polunin M. M., Egina A. D., Bondareva D. G. Topical therapy of otitis media in children: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):152-156. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.3.202143>
 9. Balsamo C., Biagi C., Mancini M., Corsini I., Bergamaschi R., Lanari M. Acute mastoiditis in an Italian pediatric tertiary center: a 15 — year retrospective study. *Ital J Pediatr*. 2018;44:71. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0511-z>
 10. Duygu E., Şevik Elicora S. Our experience on the management of acute mastoiditis in pediatric acute otitis media patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;138. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110372>
 11. Mattos J. L., Colman K. L., Casselbrant M. L., Chi D. H. Intratemporal and intracranial complications of acute otitis media in a pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78:2161-2164. <https://doi.org/10.1007/s12070-022-03254-3>
 12. Марченко Н. В., Войтенков В. Б., Скрипченко Н. В., Дубицкий Д. Л., Бедова М. А., Овчинников А. С., Чуркина Д. Н. Нейровизуализация при бактериальных менингитах у детей. *Клиническая практика*. 2021;12(1):72–81. <https://doi.org/10.17816/clinpract64008>
Marchenko N. V., Voitenkov V. B., Skripchenko N. V., Dubitsky D. L., Bedova M. A., Ovchinnikov A. S., Churkina D. N. Bacterial meningitis imaging in children. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(1):72-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinpract64008>
 13. Migirov L., Duvdevani Sh., Kronenberg. Otogenic intracranial complications: a review of 28 cases. *J. Acta Otolaryngol*. 2005. vol. 125. no. 8. P. 819-22. DOI: 10.1080/00016480510038590
 14. Dudvarski Z., Arsović N., Ješić S., Nešić V., Medo B., Nikolić D. Meningoencephalitis as a complication of acute otitis media in an 11-year-old child. *Srp Arh Celok Lek*. 2019;147(3-4):218-222. <https://doi.org/10.2298/SARH170523164D>
 15. Скрипченко Н. В., Егорова Е. С., Вильниц А. А., Скрипченко Е. Ю., Алексеева Л. А. Цереброваскулярные нарушения при гнойных менингитах у детей. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):71–82. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-71-82>
Skripchenko N. V., Egorova E. S., Vilnits A. A., Skripchenko E. Yu., Alekseeva L. A. Cerebrovascular disorders in purulent meningitis in children. *Infectious diseases*. 2021;19(1):71-82. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-71-82>
 16. Zhang L., Niu X., Zhang K., He T., Sun Y. Potential otogenic complications caused by cholesteatoma of the contralateral ear in patients with otogenic abscess secondary to middle ear cholesteatoma of one ear: A case report. *World J Clin Cases*. 2022. Oct 6;10(28):10220-10226. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i28.10220>. PMID: 36246835; PMCID: PMC9561596
 17. Cucu A. I., Patrascu R. E., Cosman M., Costea C. F., Vonica P., Blaj L. A., Hartie V., Istrate A. C., Prutianu I., Boisteanu O., Patrascanu E., Hristea A. Cerebellar Abscess Secondary to Cholesteatomatous Otomastoiditis-An Old Enemy in New Times. *Diagnostics (Basel)*. 2023. Nov 29;13(23):3566. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13233566>. PMID: 38066807; PMCID: PMC10706446.
 18. Извин А. И., Вешкурцева И. М., Кузнецова Н. Е. Системная антибактериальная терапия при отогенных и риногенных внутричерепных очагах у детей. *Российская отоларингология*. 2017;2(87):36–40. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-2-36-40>
Izvin A. I., Veshkurtseva I. M., Kuznetsova N. E. Systemic antibacterial therapy in otogenous and rhinogenous intracranial complications in children. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2017;2:36-40. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-2-36-40>

19. Castellazzi M. L., di Pietro G. M., Gaffuri M., Torretta S., Conte G., Folino F., Aleo S., Bosis S., Marchisio P. Pediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis: a case report and a literature review. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020; 46:122. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00882-9>
20. Кузнецова Н. Е., Вешкурцева И. М., Кузнецова Т. Б. Отогенные тромбозы церебральных венозных синусов у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(7):399–403. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-399-403>
Kuznetsova N. E., Veshkurtseva I. M., Kuznetsova T. B. Otogenic thrombosis of cerebral venous sinuses in children. *RMJ. Medical Review*. 2022;6(7):399-403. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-399-403>
21. Zevallos J. P., Vrabec J. T., Williamson R. A., Giannoni C., Larrier D., Sulek M. et al. Advanced pediatric mastoiditis with and without intracranial complications. *Laryngoscope*. 2009;119:1610-1615. <https://doi.org/10.1002/lary.20259>
22. Skotnicka B. Powikłania zapaleń ucha środkowego u dzieci w dobie antybiotykoterapii [Complications of otitis media in children in the era of antibioticotherapy]. *Otolaryngol Pol*. 2007;61(5):779-783. [https://doi.org/10.1016/S0030-6657\(07\)70525-5](https://doi.org/10.1016/S0030-6657(07)70525-5). PMID: 18552018.
23. Ястремский А. П., Извин А. И., Санников А. Г. Теоретические основы клинической диагностики различных заболеваний ЛОР-органов с помощью информационных систем. *Российская оториноларингология*. 2016;4(83):74-81. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-4-74-81>
Yastremskii A. P., Izvin A. I., Sannikov A. G. Theoretical fundamentals of it-aided clinical diagnostics of various ENT-diseases using informative systems. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2016;4:74-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-4-74-81>
24. Карпов О. Э., Храмов А. Е. Прогностическая медицина. *Врач и информационные технологии*. 2021;3:20–37. https://doi.org/10.25881/18110193_2021_3_20
Karpov O.E., Khramov A.E. Predictive medicine. Doctor and information technology. 2021; 3: 20-37. (In Russ.) https://doi.org/10.25881/18110193_2021_3_20
25. Strimbu K., Tavel J. A. What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2010;5(6):463. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>
26. Chen J. J., Lu T. P., Chen Y. C., Lin W. J. Predictive biomarkers for treatment selection: statistical considerations. *Biomarkers in medicine*. 2015; 9(11): 1121-1135. <https://doi.org/10.2217/bmm.15.84>
27. Способ прогнозирования острого среднего отита у детей: патент на изобретение № 2751974 Российская Федерация: МПК G01N33/00(2021.02)/ Кузнецова Н. Е., Вешкурцева И. М., Пономарева М. Н., Кузнецова Т. Б.; заявитель ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». № 2021101365; заявлен 22.01.2021; опубликован: 21.07.2021. Бюл. 21.
Method for predicting acute otitis media in children: patent for invention No. 2751974 Russian Federation: IPC G01N33/00(2021.02)/ Kuznetsova N. E., Veshkurtseva I. M., Ponomareva M. N., Kuznetsova T. B.; applicant FSBEI HE „Tyumen State Medical University“. No. 2021101365; declared 01/22/2021; Published: 07/21/2021. Bulletin 21.
28. Способ диагностики внутричерепных отогенных осложнений у детей: патент № 2781886 Российская Федерация: МПК G01N 33/48(2006.01)/ Кузнецова Н. Е., Извин А. И., Егоров Д. Б., Вешкурцева И. М., Пономарева М. Н., Кузнецова Т. Б., Бачерикова Е. Д.; заявитель ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». № 2022119409; заявлен 15.07.2022; опубликован 19.10.2022 Бюл. № 29.
Method for diagnosing intracranial otogenic complications in children: patent No. 2781886 Russian Federation: IPC G01N 33/48(2006.01)/ Kuznetsova N. E., Izvin A. I., Egorov D. B., Veshkurtseva I. M., Ponomareva M. N., Kuznetsova T. B., Bacherikova E. D.; applicant FSBEI HE „Tyumen State Medical University“. No. 2022119409; declared 07/15/2022; published 10/19/2022 Bulletin. No. 29.
29. Новикова Т. П., Евдокимова С. А., Гоцуй У. Разработка алгоритма количественного инвестирования на базе Random Forest. *Моделирование систем и процессов*. 2022;4:53–60. <https://doi.org/10.12737/2219-0767-2022-15-4-53-60>
Novikova T. P., Evdokimova S. A., Gotsui U. Development of a quantitative investment algorithm based on Random Forest. *Modeling of systems and processes*. 2022;4:53-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/2219-0767-2022-15-4-53-60>
30. Котловский М. Ю., Цыбикова Э. Б., Лорсанов С. М., Фадеев П. А., Фадеева С. О., Гусев А. В. Разработка модели машинного обучения для прогнозирования числа впервые выявленных пациентов с ВИЧ инфекцией в субъектах Российской Федерации. *Врач и информационные технологии*. 2023;3:16-29. https://doi.org/10.25881/18110193_2023_3_16
Kotlovsky M. Yu., Tsybikova E. B., Lorsanov S. M., Fadeev P. A., Fadeeva S. O., Gusev A. V. Development of a machine learning model to predict the number of newly diagnosed patients with HIV infection in the constituent entities of the Russian Federation. *Doctor and information technology*. 2023;3:16-29. (In Russ.) https://doi.org/10.25881/18110193_2023_3_16

Вклад авторов:

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors:

Authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Кузнецова Надежда Ефимовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии, Тюменский государственный медицинский университет (625023, Российская Федерация, Тюмень, Одесская ул., д. 54), kne61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>

Ястремский Андрей Петрович — доктор медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии, Тюменский государственный медицинский университет (625023, Российская Федерация, Тюмень, Одесская ул., д. 54), yastrem-andrej97@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7760-4860>

Извин Александр Иванович — доктор медицинских наук, заслуженный врач России, профессор кафедры оториноларингологии, Тюменский государственный медицинский университет (625023, Российская Федерация, Тюмень, Одесская ул., д. 54), izvin.a41@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7350-4865>

Пономарева Мария Николаевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии, Тюменский государственный медицинский университет (625023, Российская Федерация, Тюмень, Одесская ул., д. 54), mariyponomareva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6522-3342>

Вешкурцева Изабелла Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет (625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54); e-mail: vizabella-64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0215-7709>

Сухова Елизавета Андреевна — студент 5-го курса, Тюменский государственный медицинский университет (625023, Российская Федерация, Тюмень, Одесская ул., д. 54), mariyponomareva@yandex.ru, suhovaelizaveta01@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6156-8562>

Кукин Кирилл Алексеевич — студент 5-го курса, Тюменский государственный медицинский университет (625023, Российская Федерация, Тюмень, Одесская ул., д. 54), k.kukin.2002@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-26647-0978>

Вакух Оксана Юрьевна — магистрант, Тюменский государственный университет (625003, Российская Федерация, Тюмень, ул. Володарского, д. 6); voxikru@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-26647-0978>

Information about authors

Nadezhda E. Kuznetsova — Candidate of Sciences (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Tyumen State Medical University (54, Odesskaya str., Tyumen, Russian Federation, 625023); kne61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>

Andrei P. Yastremskii — Doctor of Sciences (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Tyumen State Medical University (54, Odesskaya str., Tyumen, Russian Federation, 625023); yastrem-andrej97@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7760-4860>

Aleksandr I. Izvin — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Chair of Department of Otorhinolaryngology, Tyumen State Medical University (54, Odesskaya str., Tyumen, Russian Federation, 625023); izvin.a41@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7350-4865>

Mariya N. Ponomareva — Doctor of Sciences (Med.), Associate Professor, Department of Ophthalmology, Tyumen State Medical University (54, Odesskaya str., Tyumen, Russian Federation, 625023); mariyponomareva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6522-3342>

Izabella M. Veshkurtseva — Candidate of Sciences (Med.), Associate Professor of the Chair of Clinical Pharmacology, Tyumen State Medical University (54, Odesskaya str., Tyumen, Russian Federation, 625023); vizabella-64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0215-7709>

Elizaveta A. Sukhova — Student, Tyumen State Medical University (54, Odesskaya str., Tyumen, Russian Federation, 625023); suhovaelizaveta01@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6156-8562>

Kirill A. Kukin — Student, Tyumen State Medical University (54, Odesskaya str., Tyumen, Russian Federation, 625023); K.Kukin.2002@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-26647-0978>

Oksana Yu. Vakukh — Master's Student, Tyumen State University (6, Volodarskogo str., Tyumen, Russian Federation, 625003); voxikru@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-26647-0978>

Поступила / Received 17.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 02.09.2024

Принята в печать / Accepted 29.10.2024

ОТИАТРИЯ

Научная статья

УДК 616.28-008.14:616.284-002.3:616.283.1-089.843
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-98-105>

**Опыт проведения кохлеарной имплантации у пациентов
с хроническим гнойным средним отитом**

**В. Е. Кузовков¹, А. С. Лиленко², С. Б. Сугарова³, П. А. Лунтовская⁴,
П. Р. Харитонов⁵, Ю. С. Корнева⁶**

^{1,2,3,4,5,6} Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи,
Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация

¹ <https://orcid.org/0000-0002-2581-4006>

² <https://orcid.org/0000-0003-1641-506X>

³ <https://orcid.org/0000-0003-0856-8680>

⁴ luntovskayapolina@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0003-0880-5113>

⁵ <https://orcid.org/0009-0002-9457-7451>

⁶ <https://orcid.org/0000-0002-8616-8044>

Реферат. Пациенты с глубокой потерей слуха и хроническим средним отитом являются перспективными кандидатами на кохлеарную имплантацию, однако требуют пристального внимания со стороны специалистов, наблюдающих за ними. В прошлом хронический гнойный средний отит считался противопоказанием к кохлеарной имплантации из-за риска развития ряда осложнений. Несмотря на эти потенциальные проблемы, выполнение КИ является единственным решением в помощи пациентам с хроническим гнойным средним отитом и сенсоневральной тугоухостью IV степени. Существуют различные методики ведения вышеуказанной группы пациентов. Одни авторы описывают проведение КИ с санирующими операциями на среднем ухе в один этап, другие авторы — в несколько этапов. Проблема кохлеарной имплантации у пациентов, страдающих хроническим гнойным средним отитом, всегда вызывает дискуссию среди ЛОР-хирургов. **Цель исследования.** Поделиться опытом проведения кохлеарной имплантации пациентам с хроническим гнойным средним отитом. В качестве материалов и методов в данной статье проанализированы клинические случаи 10 пациентов с хроническим гнойным средним отитом, которым были проведены санирующая операция на среднем ухе и кохлеарная имплантация. **Выводы.** Одноэтапное проведение КИ и санирующего вмешательства на среднем ухе может рассматриваться в качестве методики, позволяющей ускорить слухоречевую реабилитацию пациентов с сенсоневральной тугоухостью IV степени и хроническим гнойным средним отитом, что особенно актуально для пациентов с приобретенной патологией внутреннего уха и риском оксификации спирального канала улитки.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, хронический гнойный средний отит, тимпанопластика, радикальная операция на среднем ухе, сенсоневральная тугоухость IV степени

Для цитирования: Кузовков В. Е., Лиленко А. С., Сугарова С. Б., Лунтовская П. А., Харитонов П. Р., Корнева Ю. С. Опыт проведения кохлеарной имплантации у пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Российская оториноларингология.* 2024;23(6):98–105. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-98-105>

Science article

Experience of cochlear implantation in patients with chronic suppurative otitis media

V. E. Kuzovkov¹, A. S. Lilenko², S. B. Sugarova³, P. A. Luntovskaya⁴,
P. R. Kharitonova⁵, Yu. S. Korneva⁶

^{1,2,3,4,5,6} Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech,
Saint Petersburg, 190013, Russian Federation

¹ <https://orcid.org/0000-0002-2581-4006>

² <https://orcid.org/0000-0003-1641-506X>

³ <https://orcid.org/0000-0003-0856-8680>

⁴ luntovskayapolina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0880-5113>

⁵ <https://orcid.org/0009-0002-9457-7451>

⁶ <https://orcid.org/0000-0002-8616-8044>

Abstract. Patients with profound hearing loss and chronic otitis media are promising candidates for cochlear implantation (CI), but they require meticulous attention from the specialists monitoring them. Recently, chronic otitis media was considered as a contraindication for cochlear implantation due to the risk of developing a number of complications. Despite these potential problems, performing CI is the only solution to help patients with chronic otitis media and severe sensorineural hearing loss. There are various methods for managing the abovementioned group of patients. Some authors describe performance of CI with middle ear surgery in one stage, while other authors, in several stages. The issue of cochlear implantation in patients suffering from chronic suppurative otitis media always causes discussion among otosurgeons. **Objective.** To share the experience of cochlear implantation in patients with chronic suppurative otitis media. **Patients and methods.** The article analyzes clinical cases of 10 patients with chronic otitis media who underwent middle ear surgery and cochlear implantation. **Conclusions.** One-stage CI and middle ear surgery can be considered as a technique that allows accelerate auditory and speech rehabilitation of patients with severe sensorineural hearing loss and chronic suppurative otitis media, which is especially important for patients with acquired inner ear pathology and the risk of ossification of the cochlea spiral canal.

Keywords: cochlear implantation, chronic suppurative otitis media, tympanoplasty, canal wall-down surgery, severe sensorineural hearing loss

For citation: Kuzovkov V. E., Lilenko A. S., Sugarova S. B., Luntovskaya P. A., Kharitonova P. R., Korneva Yu. S. Experience of cochlear implantation in patients with chronic suppurative otitis media. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(6):98-105. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-98-105>

Список сокращений

ХГСО — хронический гнойный средний отит

КИ — кохлеарная имплантация

СНТ — сенсоневральная тугоухость

НСП — наружный слуховой проход

СП — субтотальная петрозэктомия

КТ — компьютерная томография.

Введение

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) является одной из часто встречающейся нозологией в оториноларингологии. Частота пациентов, страдающих хроническим гнойным средним отитом, составляет 4,76 случая (от 1,7 до 9,4) на 1000 населения (или 31 миллион случаев в год), из которых 22,6% — дети младше 5 лет. Распространенность данной патологии среди детей и взрослых в мире составляет от 0,3 до 15%, из них имеют значительное снижение слуха — 60% [1].

Хронический гнойный средний отит может вызывать ряд осложнений, которые могут стать

причиной глухоты и вызвать необходимость проведения КИ.

На сегодняшний день КИ — это самый эффективный, высокотехнологичный способ реабилитации и социальной адаптации людей, страдающих глухотой и сенсоневральной тугоухостью СНТ высокой степени выраженности [2–4].

Проблема кохлеарной имплантации у пациентов, страдающих хроническим гнойным средним отитом, всегда вызывает дискуссию среди ЛОР-хирургов.

В прошлом хронический гнойный средний отит считался противопоказанием к кохлеарной имплантации из-за риска развития менингита,

перфорации барабанной перепонки, рецидива холестеатомы и экстрезии электрода в радикальную полость из-за разрушения тонкой эпителиальной выстилки [2, 5, 6].

Более того, развитие среднего отита после имплантации может вызвать внутричерепные осложнения или экстрезию устройства или вызвать необходимость удаления устройства. Несмотря на эти потенциальные проблемы, выполнение КИ является единственным решением в помощи пациентам с ХГСО [7, 8].

Пациенты с глубокой потерей слуха вследствие хронического среднего отита являются перспективными кандидатами на кохлеарную имплантацию, однако требуют пристального внимания со стороны специалистов, наблюдающих за ними [9].

На сегодняшний день есть несколько способов ведения данной группы пациентов.

Например, Jiaying Li, Ningyu Wang, Juan Zhang в своем исследовании при проведении КИ выполнили тимпаномастоидэктомию и одновременно ввели ирригационную и дренажную трубку в пространство сосцевидного отростка и среднего уха, чтобы эвакуировать экссудат из воспаленных полостей и контролировать инфекцию путем применения местных антибиотиков. Выделения из уха у их пациентки исчезли в течение 1 месяца, а ее барабанная перепонка зажила естественным путем. Их успешный опыт показывает, что ирригация и дренирование антибиотиками эффективно контролировали инфекцию и ускоряли заживление ран у пациента [10].

Job T. F. Postelmans, Robert J. Stokroos, Joris J. Linmans, Bernd Kremer считают, что пациентам с признаками активного ХГСО с холестеатомой или без нее кохлеарную имплантацию следует выполнять поэтапно. У пациентов с ХГСО с сухой перфорацией или полостью после радикальной операции без патологических изменений кохлеарную имплантацию можно провести как одноэтапную процедуру. Хотя общепризнано, что кохлеарная имплантация относительно безопасна у пациентов с ХГСО вне обострения, ее результаты показывают, что все еще существует вероятность серьезных осложнений, при которых желательна последующая замена кохлеарного имплантата [11].

В ретроспективном исследовании Pietro Canzi и соавторов были собраны данные о пациентах, прооперированных в период с 2005 по 2022 год, на основе которых были сделаны выводы: одноэтапная процедура является наиболее рекомендуемой стратегией; оперативное лечение в несколько этапов рекомендуется при наличии ХГСО с холестеатомой, а не в случаях активного воспаления [12].

Еще в 2009 году Catharine A. Hellingman и Erwin A. Dunnebier проанализировали написан-

ную по данной теме литературу и пришли к заключению, что при перфорации барабанной перепонки мирингопластику и кохлеарную имплантацию следует выполнять в два этапа. У пациентов с холестеатомой следует выполнять раздельную антроаттотомию или радикальную операцию среднего уха с последующей кохлеарной имплантацией на втором этапе, используя необлитерирующую технику. При радикальной полости следует выполнить необлитерирующую процедуру после (ревизионной) мастоидэктомии, чтобы сделать ухо пациента с радикальной полостью пригодным для проведения имплантации и обеспечить оптимальную защиту электродов, желательно без закрытия наружного слухового прохода (НСП), чтобы полость можно было легко контролировать в послеоперационном периоде [13].

На проблему проведения кохлеарной имплантации у пациентов с хроническим гнойным средним отитом обратили внимание Vashishth, Ashish и соавторы. Они ретроспективно проанализировали клинические случаи 35 человек, из них у 19 пациентов были выявлены полости после радикальной операции, у 11 — первичные холестеатомы, у 3 — холестеатомы каменной части пирамиды височной кости и у 3 — ретракционные карманы. Одноэтапно санирующую операцию на ухе и кохлеарную имплантацию провели 31 пациенту; у 5 пациентов кохлеарная имплантация выполнялась вторым этапом после санирующего вмешательства. Средний период наблюдения составил 7,16 года с диапазоном от 2 до 13 лет. У 4 пациентов (11%) пришлось прибегнуть к эксплантации из-за экстрезии электрода и инфицирования послеоперационной полости, у 3 была проведена повторная имплантация на том же или контралатеральном ухе. Все эксплантации произошли в течение 24 месяцев после первичной имплантации. Ни у одного из пациентов во время наблюдения не наблюдалось остаточной или рецидивирующей холестеатомы. Данное исследование позволило авторам сделать заключение, что кохлеарная имплантация осуществима при хроническом гнойном среднем отите с холестеатомой и полостями после радикальной операции, одноэтапная имплантация может быть выполнена при отсутствии активного воспалительного процесса в ухе. Несмотря на низкий риск остаточной холестеатомы после тщательного удаления гнойного образования, риск эксплантации остается, особенно у пациентов с полостью после радикальной операции, и он выше, чем при стандартной имплантации [14].

Young Hoon Yoon и соавторы оценили отдаленные результаты различных тактик проведения кохлеарной имплантации при ХГСО. Средний срок их наблюдения составил 3,1 года (диапазон 0,5–9,2

года). У 3 (8,3%) из 36 пациентов наблюдались послеоперационные осложнения. Рецидив ретракции натянутой части барабанной перепонки наблюдался у одного пациента с адгезивным средним отитом, которому были проведены одноэтапная КИ и тимпаноластика. Экструзия электрода произошла у другого пациента, перенесшего поэтапную КИ в радикальной полости. Для лечения последних двух осложнений применяли субтотальную петрозэктомия (СП) и облитерацию полости. У всех пациентов с имплантами и хорошей пневматизацией сосцевидного отростка осложнений не было. Не было выявлено существенных различий в результатах слухоречевой реабилитации и частоте осложнений между одноэтапным и поэтапным проведением КИ [15].

Еще одна группа авторов во главе с Seulgi Lee провела ретроспективное исследование 31 пациента с одновременно проведенной кохлеарной имплантацией с субтотальной петрозэктомией. Значительное улучшение результатов слухоречевой реабилитации наблюдалось у всех пациентов по сравнению с дооперационным результатом. Из 31 пациента осложнения возникли у 3 пациентов (9,6%). У одного пациента наблюдался дефект закрытия наружного слухового прохода, а у 2 других — миграция приемника-передатчика кохлеарного импланта. Миграции происходили, несмотря на фиксацию устройства в височной области. Мигрировавшие импланты были возвращены на место в ходе ревизионной операции. Seulgi Lee с соавторами сделали выводы: одновременная КИ с СП является эффективным и безопасным хирургическим методом с относительно низкой частотой осложнений [11].

В настоящее время в современной специальной литературе представлено достаточно большое количество данных о методах оперативного лечения и тактики ведения пациентов с ХГСО, которым выполнена или необходимо выполнить КИ, однако взгляды на хирургическую тактику различных авторов расходятся, особенно в вопросе этапности проведения вмешательств.

В этой статье мы хотим поделиться опытом работы в ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России с пациентами с сопутствующим хроническим гнойным средним отитом, которым производилась кохлеарная имплантация.

Цель исследования

Поделиться опытом проведения кохлеарной имплантации пациентам с хроническим гнойным средним отитом.

Методы исследования

В исследование были включены 10 пациентов, прооперированных в ФГБУ «Санкт-

Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России с 2021 по 2023 г. с двусторонней хронической сенсоневральной тугоухостью IV степени и хроническим гнойным средним отитом, из них 2 ребенка и 8 взрослых.

За указанный период времени: 9 пациентов были прооперированы в один этап, 1 пациенту была проведена КИ в два этапа; 6 пациентов с мезотимпанитом; 4 — с эптитимпанитом; у 3 пациентов не было оперативных вмешательств на ухе до проведения КИ; 2 человека с радикальной операцией в анамнезе на имплантируемое ухо; антромастотомия на имплантируемом ухе была проведена у 2 человек, тимпаноластика до КИ проводилась 2 пациентам.

Результаты

У пациентов с наличием дефекта в натянутой части барабанной перепонки, отсутствием обострения принималось решение об одномоментном проведении тимпаноластики с кохлеарной имплантацией.

КИ выполнялась по стандартной методике. Борами выполнена мастоидотомия, через заднюю тимпанотомию вскрыта барабанная полость. Бором удален навес над окном улитки, обнажена мембрана окна улитки. Борами подготовлены ложе для импланта, отверстия для крепления. Установлен и фиксирован в ложе имплант, активный электрод которого через мастоидальную полость, предварительно вскрытую в передних отделах вторичную барабанную перепонку полностью введен в улитку. Далее производилось закрытие дефекта по технике *underlay*, активный электрод в барабанной полости укрывался предварительно подготовленными фрагментами крупного аутохряща и аутофасцией по площади, приближенными к барабанной перепонке, для минимизации риска экструзии электрода. Производилась укладка фасциального лоскута на подготовленное ложе. Тампонада НСП осуществлялась силиконовым протектором и гемостатическими губками SURGICEL.

Пациенту с эптитимпанитом, у которого в анамнезе была проведена антромастотомия на имплантируемом ухе, КИ проводилась одномоментно с ревизией мастоидальной полости. В ходе операции при отсепаровке мягких тканей в антромастотомической полости визуализировалась холестеатома (рис. 1, 2). Борами выполнено расширение антромастотомической полости до верхушки сосцевидного отростка. Холестеатомные массы выстлали пластинку средней черепной ямки, сигмовидного синуса и задней черепной ямки, врастали в клетки синодурального угла, область переднего полукружного канала (патологическое было удалено). Наковальня и молоточек разруше-

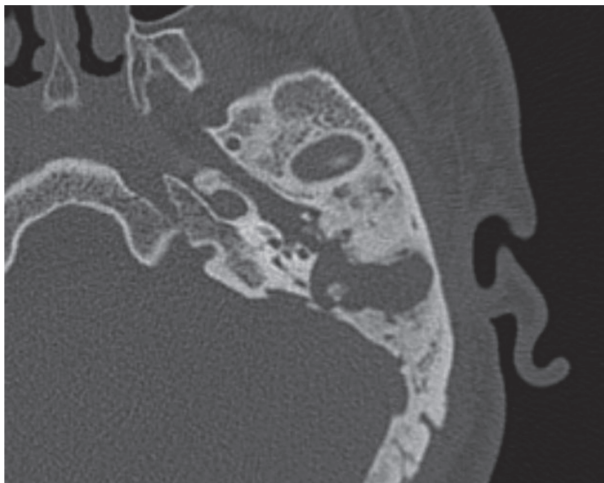


Рис. 1. КТ левой височной кости пациента X. до проведения оперативного вмешательства. Послеоперационная полость после антростапидотомии totally заполнена холестеатомными массами, наличие фистулы лабиринта, обнажение барабанного сегмента лицевого нерва

Fig. 1. CT of the left temporal bone of patient X. before the surgical intervention. The postoperative cavity after antromastoidotomy is totally filled with cholesteatoma masses, the presence of a labyrinth fistula, exposure of the tympanic segment of the facial nerve

ны, остатки окутаны холестеатомными массами, которые были удалены, сухожилие мышцы, натягивающей барабанную перепонку, представлено культей, chorda tympani отсутствовали, холестеатомные массы покрывали тимпанальный отдел лицевого нерва, костный канал которого был частично разрушен, произрастали в аттик. Были выполнены частичная аттикотомия, расширенная задняя тимпанотомия до уровня луковицы яремной вены, патологическое было удалено. В слуховой трубе определялись холестеатомные массы, были удалены. В области перехода мастоидального сегмента лицевого нерва в тимпанальный определялось грыжевое выпячивание мастоидального сегмента лицевого нерва (борами выполнена его декомпрессия). Бором был удален навес над окном улитки, визуализирована фиброзно-измененная мембрана окна улитки с фрагментом фиброзной облитерации. Алмазными борамы было произведено высверливание фиброзной облитерации нисходящего завитка улитки, протяженность которого составила ≈ 7 мм. В области поворота базального завитка — фиброзная облитерация, пробужжена. В область мастоидального отдела лицевого нерва фиксирована губка с дексаметазоном. Был установлен и фиксирован в ложе имплант, активный электрод которого через мастоидальную полость, заднюю тимпаностому полностью введен в улитку. Излишки электрода прикрыли аутохрящевыми полосками на всем протяжении, фасциальными лоскутами. Тампонада наружного слухового прохода производилась гемостатической губкой MEROCEL.

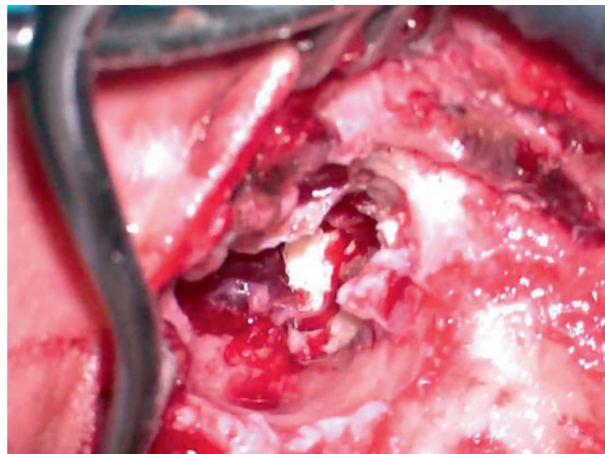


Рис. 2. Интраоперационное фото пациента X. со вскрытой антростапидальной полостью слева, где визуализируется фрагмент холестеатомы

Fig. 2. Intraoperative photo of patient X. from the opened antromastoid cavity on the left, where a fragment of a cholesteatoma is visualized

Вышеописанный пациент предоставил компьютерную томографию (КТ) височных костей через год после операции (рис. 3). Послеоперационная полость чистая, без патологического содержимого. Рецидива холестеатомы и экстрюзии электрода у данного пациента не обнаружилось.

Пациенту с эптитимпанитом, у которого не было оперативных вмешательств на имплантируемое ухо, КИ проводилась в два этапа: первым этапом — радикальная операция с санацией очага инфекции; второй этап — через 6 месяцев после радикальной операции проведение КИ. Во время

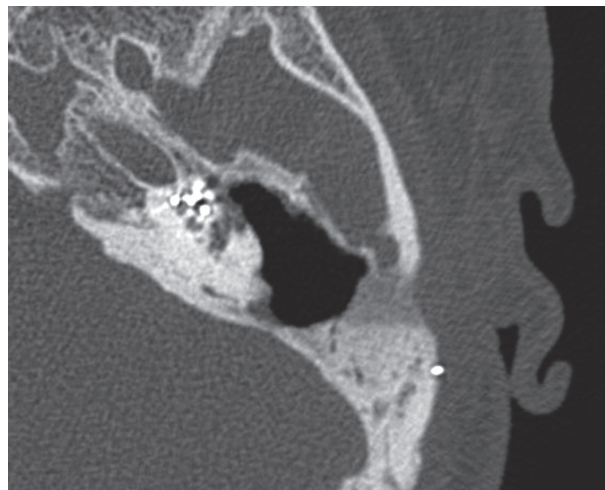


Рис. 3. КТ левой височной кости пациента X. через 12 месяцев после проведения оперативного вмешательства. Послеоперационная полость без патологического содержимого. Признаки рецидива холестеатомы и экстрюзии электрода отсутствуют

Fig. 3. CT of the left temporal bone of patient X. 12 months after the surgery. A postoperative cavity without pathological contents. There are no signs of recurrence of cholesteatoma and electrode extrusion

первого этапа были обнаружены холестеатомные массы, которые окутывали разрушенный молоточек и наковальню, суперструктуры стремени отсутствуют, частичное разрушение задней стенки наружного слухового прохода. Была выполнена радикальная операция с удалением патологического содержимого барабанной полости и санацией хронического очага инфекции, с закрытием дефекта барабанной перепонки. Особенность проведения радикальной операции у данного пациента заключалась в оставлении чуть повышенной «шпоры» в нижних отделах барабанной полости для укладки электрода над мастоидальным сегментом лицевого нерва следующим этапом.

Через 6 месяцев после проведения первого этапа — радикальной операции — пациенту была выполнена кохлеарная имплантация. При выполнении КИ производились открытие и расширение трепанационной полости, боррами были подготовлены ложе для импланта, борозда для укладки электрода в мастоидальном сегменте трепанационной полости и туннель в «шпоре». Был установлен и фиксирован в ложе имплант, активный электрод которого через мастоидальную полость, борозду над «шпорой» и предварительно вскрытую в передних отделах вторичную барабанную перепонку полностью введен в улитку. Излишки электрода были прикрыты аутохрящевыми полосками на всем протяжении, фасциальными лоскутами. Телеметрия импланта. Тампонада НСП силиконовым протектором и гемостатической губкой «Белкозим».

У пациентов с ранее проведенной радикальной операцией на имплантированном ухе в полости после РО рецидива холестеатомы не обнаружилось.

Сложность проведения кохлеарной имплантации у данной группы пациентов заключалась в укладке и фиксации активного электрода в мастоидальном и барабанном сегменте для предотвращения в последующем его экструзии. Для этого после установки электрода производилось его укрытие предварительно подготовленным аутохрящом и аутофасцией. У 1 пациента электрод закрыли аллохрящем (рис. 4). Экструзии электрода в течение последующих 6 месяцев не произошло.

У пациента с сенсоневральной тугоухостью IV степени с ранее выполненным оперативным вмешательством в объеме антромастотомии на КТ височных костей была выявлена холестеатома, тотально заполняющая антромастотомическую полость. В данном случае было принято решение о проведении симультанной санирующей операции на среднем ухе и КИ.

В ходе операции были обнаружены холестеатомные массы, распространяющиеся по всей ранее сформированной антромастотомической полости, прорастающие в аттик. Была выполнена аттикотомия с сохранением задней стенки НСП.

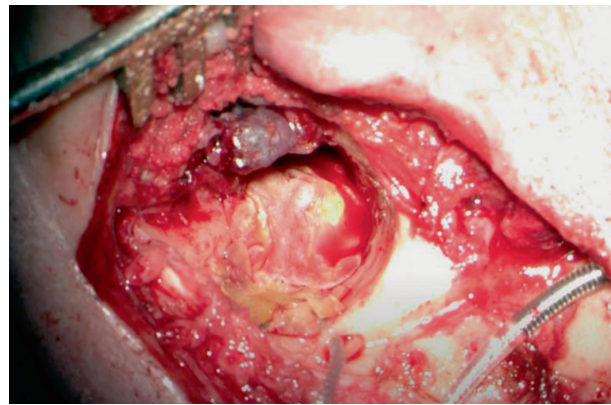


Рис. 4. Интраоперационное фото укрытия электрода аутофасцией и аллогенным хрящом при проведении кохлеарной имплантации после радикальной операции на левом ухе
Fig. 4. Intraoperative photo of the electrode covering with autofasciation and allogeneic cartilage during cochlear implantation after radical surgery on the left ear

Холестеатомные массы удалены. Далее после выполнения задней тимпанотомии и вскрытия мембраны окна улитки в тимпанальную лестницу была введена электродная решетка.

В данном случае при выполнении раздельной аттикоантротомии задняя стенка НСП была сохранена, что избавило от необходимости укрытия электрода и существенно снизило риски экструзии электрода в послеоперационном периоде.

Интраоперационно холестеатома обнаружилась у 3 пациентов: у пациента с антромастотомией в анамнезе на имплантированное ухо, у пациента с раздельной аттикоантротомией и у пациента с эпителимпанитом без операций на ухе в анамнезе, у последнего КИ производилась в два этапа.

Удаление задней стенки НСП пришлось произвести 4 больным.

Все пациенты при поступлении на подключение проходили плановую послеоперационную отомикроскопию через 1 месяц и через 6 месяцев при проведении курса реабилитации.

Послеоперационных осложнений не выявилось ни у одного пациента.

Результаты слухоречевой реабилитации соответствовали таковым у пациентов соответствующей возрастной группы без сопутствующего хронического гнойного среднего отита.

Заключение

Одноэтапное проведение кохлеарной имплантации и санирующего вмешательства на среднем ухе может рассматриваться в качестве методики, позволяющей ускорить слухоречевую реабилитацию пациентов с сенсоневральной тугоухостью IV степени и хроническим гнойным средним отитом, что особенно актуально для пациентов с приобретенной патологией внутреннего уха и риском оксификации спирального канала улитки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wong M. C., Shipp D. B., Nedzelski J. M. et al. Cochlear implantation in patients with chronic suppurative otitis media. *Otol Neurotol*. 2014;35(5):810-814. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000337>
2. Дайхес Н. А., Мачалов А. С., Балакина А. В., Кузнецов А. О., Коробкин А. С., Нариманов Р. А., Баснакаева М. Х., Наяндина Е. И., Базанова М. В. Аудиологические особенности ведения пациентов, перенесших хирургические вмешательства на структурах среднего уха, во время использования системы кохлеарной имплантации. *Российская оториноларингология*. 2022;21(4):103–112. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-103-112>
Daikhes N. A., Machalov A. S., Balakina A. V., Kuznetsov A. O., Korobkin A. S., Narimanov R. A., Basnakaeva M. Kh., Nayandina E. I., Bazanova M. V. Audiological features of the management of patients who underwent surgical interventions on the structures of the middle ear during the use of the cochlear implantation system. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(4):103-112. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-103-112>
3. Щербаклова Я. Л., Мегрелишвили С. М., Кузовков В. Е., Карпищенко С. А. Расширение показаний к кохлеарной имплантации в Российской Федерации. *Российская оториноларингология*. 2020;19(6):72–77.
Shcherbakova Ya. L., Megrelishvili S. M., Kuzovkov V. E., Karpishchenko S. A. Expansion of indications for cochlear implantation in the Russian Federation. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(6):72-77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-6-72-77>
4. Дайхес Н. А., Владимирова Т. Ю., Булгакова С. В., Сапожников Я. М., Мачалов А. С., Кузнецов А. О., Куренков А. В., Мартынова А. Б. Комплексная оценка результатов реабилитации пациентов старшей возрастной группы с хронической сенсоневральной тугоухостью. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021;17(4):691–696. <https://elibrary.ru/item.asp?id=48155708>
Daikhes N. A., Vladimirova T. Yu., Bulgakova S. V., Sapozhnikov Ya. M., Machalov A. S., Kuznetsov A. O., Kurenkov A. V., Martynova A. B. Comprehensive assessment of the results of rehabilitation of older patients with chronic sensorineural hearing loss. *Saratov J Med Sci Res*. 2021;17(4):691-696. (In Russ.) <https://elibrary.ru/item.asp?id=48155708>
5. Кузовков В. Е., Лиленко А. С., Костевич И. В., Сугарова С. Б. Анатомия височной кости. Отохирургический атлас: Атлас для врачей. СПб.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 176 с. <https://doi.org/10.33029/9704-6473-1-ATL-2022-1-176>
Kuzovkov V. E., Lilenko A. S., Kostevich I. V., Sugarova S. B. Anatomy of the temporal bone. *Otosurgical atlas: Atlas for doctors*. Saint Petersburg: GEOTAR-Media, 2022. 176 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/9704-6473-1-ATL-2022-1-176>
6. Таварткиладзе Г. А., Мачалов А. С., Бобошко М. Ю., Сапожников Я. М., Карнеева О. В., Кузнецов А. О., Абдулкеримов Х. Т., Цыганкова Е. Р., Климанцев С. А. Сенсоневральная тугоухость у взрослых: клинические рекомендации. М., 2021. 37 с. <https://elibrary.ru/item.asp?id=47960476>
Tavartkiladze G. A., Machalov A. S., Boboshko M. Yu., Sapozhnikov Ya. M., Karneeva O. V., Kuznetsov A. O., Abdulkirimov Kh. T., Tsygankova E. R., Klimantsev S. A. Moscow, 2021. p. 37 (In Russ.) <https://elibrary.ru/item.asp?id=47960476>
7. Yan F., Reddy P. D., Isaac M. J. et al. Subtotal Petrosotomy and Cochlear Implantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;147(1):1-12. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.3380>
8. Kurkure R., Rayamajhi P., Castellino A. et al. Subtotal Petrosotomy in Cochlear Implant Surgery: Our Experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;72(3):320-325. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-01819-8>
9. Тарасова Н. В., Мачалов А. С., Кравченко О. Ю., Балакина А. В., Терехина Л. И., Наяндина Е. И. Психолого-педагогическое сопровождение взрослых после кохлеарной имплантации — пятилетний опыт наблюдений. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2021;11(4):480–485. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.4.023>
Tarasova N. V., Machalov A. S., Kravchenko O. Yu., Balakina A. V., Terekhina L. I., Nayandina E. I. Psychological and pedagogical support of adults after cochlear implantation — five-year observation experience. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2021;11(4):480-485. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.4.023>
10. Li J., Wang N., Zhang J. Case Report: Antibiotic Irrigation and Drainage Tube for Managing Chronic Suppurative Otitis Media After Cochlear Implantation. *Ear Nose Throat J*. 2024. Apr. 8:1455613241238829. <https://doi.org/10.1177/01455613241238829>
11. Lee S., Lee J. B., Chung J. H. et al. Surgical outcomes of simultaneous cochlear implantation with subtotal petrosotomy. *Auris Nasus Larynx*. 2020;47(6):943-949. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2020.05.009>
12. Kurkure R., Rayamajhi P., Castellino A. et al. Subtotal Petrosotomy in Cochlear Implant Surgery: Our Experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;72(3):320-325. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-01819-8>
13. Hellingman C. A., Dunnebie E. A. Cochlear implantation in patients with acute or chronic middle ear infectious disease: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(2):171-176. <https://doi.org/10.1007/s00405-008-0828-0>
14. Vashishth A., Fulcheri A., Prasad S. C. et al. Cochlear Implantation in Chronic Otitis Media with Cholesteatoma and Open Cavities: Long-term Surgical Outcomes. *Otol Neurotol*. 2018;39(1):45-53. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001624>
15. Yoon Y. H., Lee J. B., Chung J. H. et al. Cochlear Implantation in Patients with Chronic Suppurative Otitis Media: Surgical Outcomes and a Management Algorithm. *Audiol Neurotol*. 2020;25(3):151-157. <https://doi.org/10.1159/000505509>

Вклад авторов:

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors:

Authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Кузовков Владислав Евгеньевич — доктор медицинских наук, эксперт Международного объединения ведущих медицинских центров слуховой имплантации HEARING, главный научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); <https://orcid.org/0000-0002-2581-4006>

Лиленко Андрей Сергеевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела диагностики и реабилитации нарушений слуха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); <https://orcid.org/0000-0003-1641-506X>

Сугарова Серафима Борисовна — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела диагностики и реабилитации нарушений слуха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); <https://orcid.org/0000-0003-0856-8680>

Лунтовская Полина Андреевна — ординатор 2 года обучения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); luntovskayapolina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0880-5113>

Харитоновна Полина Романовна — аспирант отдела диагностики и реабилитации нарушений слуха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); luntovskayapolina@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-9457-7451>

Корнева Юлия Сергеевна — аспирант отдела диагностики и реабилитации нарушений слуха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); <https://orcid.org/0000-0002-8616-8044>

Information about authors

Vladislav E. Kuzovkov — Doctor of Sciences (Med.), Main Researcher, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); <https://orcid.org/0000-0002-2581-4006>

Andrei S. Lilenko — Candidate of Sciences (Med.), Researcher of the Department of Diagnosis and Rehabilitation of Hearing Impairments, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); <https://orcid.org/0000-0003-1641-506X>

Serafima B. Sugarova — Candidate of Sciences (Med.), Head of the Department of Diagnostics and Rehabilitation of Hearing Disorder, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); <https://orcid.org/0000-0003-0856-8680>

Polina A. Luntovskaya — Resident of the second year of study, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); luntovskayapolina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0880-5113>

Polina R. Kharitonova — Postgraduate Student of the Department of Diagnostics and Rehabilitation of Hearing Impairment, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); <https://orcid.org/0009-0002-9457-7451>

Yuliya S. Korneva — Postgraduate Student of the Department of Diagnostics and Rehabilitation of Hearing Impairment, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); <https://orcid.org/0000-0002-8616-8044>

Поступила / Received 17.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 04.09.2024

Принята в печать / Accepted 29.10.2024

ОБЗОРЫ

УДК 616.284-002.258-072.1
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-106-115>

Возможности эндоскопической ассистенции в хирургии холестеатомы пирамиды височной кости

Х. М. Диаб¹, О. А. Пашинина², П. А. Лагиева³, О. С. Панина⁴, А. Е. Михалевич⁵

^{1,2,3,4,5} Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии
Федерального медико-биологического агентства России, Москва, 123182, Российская Федерация

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н. И. Пирогова,
Москва, 117197, Российская Федерация

¹ Hasandiab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5337-3239>

² olga83@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7188-3280>

³ lagieva.patima@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2297-1601>

⁴ dr.panina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5177-4255>

⁵ MikhalevichAE@mail.ru✉, <https://orcid.org/0000-0002-9081-6016>

Реферат. Введение. Височная кость считается самой сложноорганизованной костью черепа человека, так как граничит со множеством важных анатомических структур черепа и шеи, таких как капсула лабиринта, внутренний слуховой проход, в сложных пространственных взаимоотношениях проходят лицевой нерв, внутренняя сонная артерия, сигмовидный синус, луковица яремной вены, височная доля мозга, мозжечок, ствол мозга. Патология височной кости разнообразна, но холестеатома пирамиды при этом занимает одну из ведущих позиций и составляет 4–9%. Лечение пациентов с холестеатомой пирамиды височной кости (ХПВК) традиционно считается трудным как для отохирургов, так и для нейрохирургов и сопряжено с трудностью удаления матрикса с сосудисто-нервных структур, мозговых оболочек, сложной санацией труднодоступных пространств (клиновидная пазуха, носоглотка, мышцелок затылочной кости, паравертебральное пространство), при этом с возможностью сохранения слуха, целостности и функции лицевого нерва — с достаточно высоким риском развития резидуальной и рецидивирующей ХПВК. **Цель.** Провести анализ литературных данных о применении эндоскопической ассистенции в хирургии холестеатомы пирамиды височной кости. **Материалы и методы.** Проведен анализ статей, описывающих применение эндоскопической техники у пациентов с ХПВК. Охват исследования составил 18 лет, за период с 2004 по 2022 год. Количество пациентов, вошедших в исследование, составило 173, что позволяет прийти к определенным выводам и наметить пути повышения эффективности хирургического лечения пациентов с ХПВК. **Обсуждение.** Распространение холестеатомы в верхушку пирамиды, клиновидную пазуху, носоглотку, мышцелок затылочной кости либо между важными сосудисто-нервными структурами делает полное микрохирургическое удаление холестеатомы пирамиды височной кости сложной задачей, требующей часто еще больших входных ворот хирургического поля. Эндоскопическая ассистенция может играть важную вспомогательную роль в хирургии ХПВК, позволяя своевременно идентифицировать резидуальную холестеатому, санировать труднодоступные места, в части случаев сохранить слух и функцию лица. Рядом авторов оправдан сочетанный подход микроскопии и эндоскопической техники, что позволяет избежать разрушений височной кости и окружающих структур, тем самым уменьшить возникновение осложнений. Стелющийся характер процесса по поверхностям лицевого нерва, ВСА, мозговых оболочек, распространение в углы и щели между структурами относятся к основным трудностям в ходе санации ХПВК и являются основными причинами интраоперационных осложнений. **Выводы.** Как показали исследования, эндоскопический метод в комбинации с микроскопическим подходом позволяет уменьшить число рецидивов и резидуальной холестеатомы, дает возможность сохранить лицевой нерв в его канале, позволяет использовать слухосохраняющие доступы в большем числе случаев (микроскоп — прямолинейный обзор, эндоскоп имеет возможность углового обзора), сокращает среднее время работы при интраоперационном использовании в сравнении с использованием только микроскопа.

Ключевые слова: холестеатома пирамиды височной кости, эндоскопическая техника, комбинированный микроскопический и эндоскопический подход, резидуальная холестеатома

Для цитирования: Диаб Х. М., Пашчинина О. А., Лагиева П. А., Панина О. С., Михалеви́ч А. Е. Возможности эндоскопической ассистенции в хирургии холестеатомы пирамиды височной кости. *Российская оториноларингология*. 2024;23(6):106–115. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-106-115>

REVIEWS

Advantages of endoscopic assistance surgery of petrous bone cholesteatoma

Kh. M. Diab¹, O. A. Pashchinina², P. A. Lagieva³, O. S. Panina⁴, A. E. Mikhalevich⁵

^{1,2,3,4,5} National Medical Research Center of Otolaryngology,
Federal Medical and Biological Agency, Moscow, 123182, Russian Federation

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117197, Russian Federation

¹ Hasandiab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5337-3239>

² olga83@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7188-3280>

³ lagieva.patima@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2297-1601>

⁴ dr.panina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5177-4255>

⁵ MikhalevichAE@mail.ru✉, <https://orcid.org/0000-0002-9081-6016>

Abstract. Introduction. The temporal bone is considered the most complexly organized bone of the human skull as it borders on many important anatomical structures of the skull and neck such as the labyrinth capsule, the internal auditory canal, the facial nerve, the internal carotid artery, the sigmoid sinus, the bulb of the jugular vein, the temporal lobe of the brain, the cerebellum, and the brain stem in complex spatial relationships. The pathology of the temporal bone is diverse, but the cholesteatoma of the pyramid at the same time occupies one of the leading positions and is composed (4–9%). Treatment of patients with petrous bone cholesteatoma (PBC) is traditionally considered difficult for both otosurgeons and neurosurgeons and involves the difficulty of removing the matrix from neurovascular structures, meninges; complex debridement of hard-to-reach spaces (sphenoid sinus, nasopharynx, occipital condyle, paravertebral space) while preserving hearing, integrity, and facial nerve function; with a sufficiently high risk of developing residual and recurrent cholesteatoma. **Objective.** To analyze the literature data on the use of endoscopic assistance in surgery of PBC. **Materials and methods.** The analysis of articles describing the use of endoscopic techniques in patients with PBC was carried out. The scope of the study was 18 years, for the period from 2004 to 2022. The number of patients included in the study was 173, which allows us to come to certain conclusions and outline ways to improve the effectiveness of surgical treatment of patients with PBC. **Discussion.** The spread of the cholesteatoma into the petrous apex, the sphenoid sinus, nasopharynx, occipital condyle, or between important neurovascular structures makes the complete microsurgical removal of the PBC a difficult task, often requiring even larger entrance gates of the surgical field. Endoscopic assistance can play an important auxiliary role in surgery of a PBC allowing timely identification of a residual cholesteatoma, debridement hard-to-reach places, in some cases preserving hearing and facial function. A number of authors have justified the combined approach of microscopy and endoscopic techniques, which avoids destruction of the temporal bone and surrounding structures, thereby reducing the occurrence of complications. The creeping nature of the process on the surfaces of the facial nerve, internal carotid artery, meninges, spreading into corners and crevices between structures are among the main difficulties during the treatment of the PBC and are the main causes of intraoperative complications. **Conclusions.** As studies have shown, the endoscopic method in combination with the microscopic approach allows reducing the number of relapses and residual cholesteatoma, makes it possible to preserve the facial nerve in its canal, allows using hearing-preserving approaches in a greater number of cases (the microscope has a straight line view, the endoscope has the ability to have an angular view), reduces the average time of work during intraoperative use in comparison with the use of a microscope only.

Keywords: petrous bone cholesteatoma, endoscopic technique, combined microscopic and endoscopic approach, residual cholesteatoma

For citation: Diab Kh. M., Pashchinina O. A., Lagieva P. A., Panina O. S., Mikhalevich A. E. Advantages of endoscopic assistance surgery of petrous bone cholesteatoma. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(6):106–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-106-115>

Введение

Височная кость, представляя из себя по форме пирамиду, считается самой сложноорганизованной костью черепа человека. Кпереди она сочленяется с затылочной и клиновидной костями, формируя сложный комплекс, где проходит С3-сегмент внутренней сонной артерии (ВСА),

кавернозный синус, канал Дорелло [1, 2]. Книзу яремный отросток височной кости соединяется с яремным отростком затылочной кости, который переходит в затылочный мышцелок и контактирует с верхними суставными ямками атланта, образуя атлантозатылочный сустав. В структуре височной кости находятся капсула лабиринта, внутренний

слуховой проход, в сложных пространственных взаимоотношениях проходят лицевой нерв, внутренняя сонная артерия, сигмовидный синус, луковица яремной вены. Вокруг располагаются височная доля мозга — сверху, мозжечок — сзади, ствол мозга — медиально.

Патология височной кости разнообразна, холестеатома пирамиды при этом занимает одну из ведущих позиций (4–9%) [3]. Лечение пациентов с холестеатомой пирамиды височной кости (ХПВК) традиционно считается трудным как для отохирургов, так и для нейрохирургов.

Начиная с 1950-х годов, с появлением микроскопической техники в хирургии основания черепа наблюдается рост числа публикаций, посвященных описанию классификаций холестеатомы, шкалам в зависимости от распространенности процесса и хирургических техник. Впервые деление ХПВК на супралабиринтный и инфралабиринтный апикальный типы было предложено Ugo Fish в 1977 г. [4]. Дополнительный транслабиринтный класс был предложен L. J. Bartels в 1991 г. [5]. В 1993 г. M. Sanna (имеется модификация от 2011 г.) предложил свою классификацию, разделив все ХПВК на 5 классов (супралабиринтный; инфралабиринтный; инфралабиринтный апикальный; массивный; апикальный) и 3 подкласса, которые являются уточняющими: холестеатома ската (С), холестеатома с распространением в клиновидный синус (S), холестеатома носоглотки (R) [3, 14].

Классификация D. Moffat и W. Smith дополнительно разделила супралабиринтные холестеатомы на простую супралабиринтную и супралабиринтную апикальную, также дополнительно была выделена массивная лабиринтная апикальная холестеатома [6]. Все эти классификации подчеркивают возможную протяженность патологического процесса от клиновидной пазухи до атлантозатылочного сочленения.

В зависимости от типа холестеатомы согласно этим классификациям предложены алгоритмы предварительного выбора хирургического доступа [7]. Все основные хирургические доступы (subtotal petrosectomy, transotic, transcochlear, translabyrinthine, infratemporal) основаны на использовании микроскопической техники [8, 9]. При этих доступах формируется широкая конусообразная полость, достаточная для микроскопического обзора и бимануальной техники ведения операции [10]. Но возможности использования микроскопа имеют свои объективные физические ограничения, связанные с прямым углом обзора, ограниченностью светового конуса [11, 12].

В современной хирургии холестеатомы пирамиды височной кости все еще сохраняется ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения.

1. Удаление матрикса с сосудисто-нервных структур, мозговых оболочек.

2. Санация труднодоступных пространств (клиновидная пазуха, носоглотка, мышцелок затылочной кости, паравертебральное пространство).

3. Возможность сохранения слуха, целостности и функции лицевого нерва.

4. Резидуальная и рецидивирующая ХПВК.

Одно из возможных решений данных задач — расширение интраоперационного использования эндоскопической техники в ходе хирургических вмешательств.

Цель работы

Провести анализ литературных данных о применении эндоскопической ассистенции в хирургии холестеатомы пирамиды височной кости (табл.).

Результаты

Первое применение ригидной эндоскопической техники при холестеатоме упоминается с 1980-х годов. В 1993 году Thomassin опубликовал исследование на 125 пациентах с отдельной аттикоантротомией в анамнезе, 36 из которых выполнялись ревизионные операции под комбинированной (микроскопической и эндоскопической) техникой, при этом особое внимание уделялось тимпанальному синусу и переднему эпителиальному пространству. Авторы отметили, что во время повторной операции эндоскопическая ассистенция позволила под контролем зрения удалить остатки холестеатомы и снизить в последующем вероятность резидуальной холестеатомы ПВК с 47,7 до 6% [13, 14].

В контексте патологии пирамиды височной кости заговорили T. L. Kumral и др. в своем исследовании на 14 пациентах с холестеатомой верхушки пирамиды височной кости, проведенном с 1994 по 2012 год. В период с 1994 по 2006 год прооперировано 6 пациентов исключительно микроскопически: у 4 из 6 пациентов выявлены рецидивы, проводились повторные операции и в последующее наблюдение рецидива не отмечалось. Восемь пациентов были прооперированы комбинированно микроскопически с эндоскопическим этапом в период с 2007 по 2012 год, рецидивов в послеоперационном периоде не выявлено. Учитывая распространенность патологического процесса [чаще всего канал внутренней сонной артерии (ВСА), лицевой нерв, твердая мозговая оболочка, лабиринт] применялись различные хирургические доступы (транслабиринтный, доступ через среднюю черепную ямку, петромастоидэктомия). Автор отмечает, эндоскопическая ассистенция позволяет воздействовать на структуры менее инвазивно, а также снижает рецидивы в слепых зонах (уровень значимости $p = 0,014$) [10].

В последующие годы эндоскопическая техника в хирургии среднего уха приобретает большую популярность как в качестве ассистенции, так и

Особенности эндоскопической ассистенции при комбинированном хирургическом лечении холестеатомы пирамиды височной кости
Features of the endoscopic assistance in the combined surgical treatment of the petrous bone cholesteatoma

Автор и работа	Число пациентов с ХПВК, прооперированных комбинированным микроскопическим и эндоскопическим методом (общее число пациентов)	Особенности эндоскопической визуализации	Вид оптики
Marchioni D., Gazzini L., Bonali M. et al. Role of endoscopy in lateral skull base approaches to the petrous apex. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i> 277, 727-733 (2020). https://doi.org/10.1007/s00405-019-05750-9 [16]	15 пациентов (n = 75)	Все случаи с резидуальной холестеатомой. В 8 случаях холестеатома визуализирована и удалена медиальнее и/или ниже горизонтального сегмента ВСА, в 2 случаях — на дне внутреннего слухового прохода, в 5 случаях в области лабиринтного сегмента лицевого нерва	Стержневые эндоскопы диаметром 3 или 4 мм и под углом 0° или 45° (Карл Шторц, Тутлинген, Германия)
Kumral T. L., Uyar Y., Yildirim G. et al. Does Endoscopic Surgery Reduce Recurrence of the Petrous Apex Cholesteatoma? <i>Indian J Otolaryngol Head Neck Surg</i> 65, 327–332 (2013). https://doi.org/10.1007/s12070-013-0637-7 [10]	8 пациентов (n = 14)	Во всех случаях эндоскоп применялся для исключения остаточной холестеатомы. Оценивалась область верхушки ПВК и ММУ, во всех случаях остаточная ХПВК была визуализирована и удалена, что повлияло на безрецидивность в сравнении с группой пациентов без эндоскопического этапа	Стержневые эндоскопы диаметром 2,7 мм под углом 0°, 30° и 70° (Hopkins)
Endoscopy-assisted surgery of the petrous apex Douglas E. Mattox, Atlanta, Georgia doi: 10.1016/j.otohns.2003.11.002 [11]	1 пациент (n = 5)	Эндоскопами визуализирован лицевой нерв, применен для удаления матрикса холестеатомы от задней черепной ямки, вокруг горизонтального отдела каменистой части ВСА	Стержневые эндоскопы диаметром 4 мм и под углом 0°, 30° и 70° (Карл Шторц, Тутлинген, Германия)
Presutti L., Alicandri-Ciufelli M., Rubini A., Gioacchini F. M., Marchioni D. Combined Lateral Microscopic/Endoscopic Approaches to Petrous Apex Lesions: Pilot Clinical Experiences. <i>Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology</i> . 2014;123(8):550-559. doi:10.1177/0003489414525342 [12]	6 пациентов (n = 9)	Во всех случаях под эндоскопом обрабатывались область ВСА, вертикальный и горизонтальный отделы, лицевой нерв прослеживался эндоскопически в передне-заднем и латерально-медиальном направлении. В 2 из 6 случаев матрикс холестеатомы удален из ВСП (эндоскоп диаметром 4 мм под углом 45°, Карл Шторц, Тутлинген, Германия). Послеоперационный период 2 года и 6 мес. рецидивов не было	Стержневые эндоскопы диаметром 4 мм и под углом 0°, 45° (Карл Шторц, Тутлинген, Германия)
Hiroimi Kojima, Yasuhiro Tanaka, Yuichiro Yaguchi, Hidemi Miyazaki, Shingo Murakami, Hiroshi Moriyama, Endoscope-assisted surgery via the middle cranial fossa approach for a petrous cholesteatoma, <i>Auris Nasus Larynx</i> , Volume https://doi.org/10.1016/j.anl.2007.09.010 [15]	1 пациент (n = 1)	Эндоскопически визуализированы ВСА и вся нижняя поверхность улитки	Стержневые эндоскопы 30° диаметром 2,7 мм и 70° диаметром 4,0 мм Olympus, Japan)
Iannella G., Savastano E., Pasquariello B., Re M., Magliulo G. Giant Petrous Bone Cholesteatoma: Combined Microscopic Surgery and an Adjuvant Endoscopic Approach. <i>J Neurol Surg Rep</i> . 2016 Mar;77(1):e46-9. doi: 10.1055/s-0035-1571205 [28]	1 пациент (n = 1)	Эндоскопически визуализированы области вокруг коленчатого узла, полукружных каналов и улитки. Кзади разрушена часть затылочной кости и основания черепа, дистальнее — тело первого шейного позвонка (атланта)	Стержневые эндоскопы диаметром 4 мм под углом 0° и 45° (Карл Шторц, Тутлинген, Германия)
Poletti A. M., Solimeno L. S., Cugini G., Miceli S., Colombo G. Microendoscopic Surgery of Middle Ear and Petrous Bone: Benefits Analysis. <i>Ear, Nose & Throat Journal</i> . 2021;100(10_suppl):943S-948S. doi:10.1177/0145561320930017 [18]	51 пациент (n = 66)	Эндоскоп использовался как завершающий этап операции в труднодоступных зонах, в частности верхушка пирамиды височной кости	Стержневые эндоскопы диаметром 4 мм под углом 0° и 30° (Карл Шторц, Тутлинген, Германия)

Автор и работа	Число пациентов с ХПВК, прооперированных комбинированным микроскопическим и эндоскопическим методом (общее число пациентов)	Особенности эндоскопической визуализации	Вид оптики
Orhan K. S., Çelik M., Polat B., Aydemir L., Aydoseli A., Sencer A., Güldiken Y. Endoscope-Assisted Surgery for Petrous Bone Cholesteatoma with Hearing Preservation J Int Adv Otol 2019; 15: 391-395 DOI: 10.5152/iao.2019.7212 [20]	6 пациентов (n = 9)	Эндоскопически визуализированы и санированы нижняя часть улитки, медиальная поверхность каменистой части ВСА, верхушка пирамиды височной кости	Стержневые эндоскопы диаметром 2,7 мм под углом 0° и 45° (Карл Шторц, Тутлинген, Германия)
Pace A., Visconti I. C., Iannella G. et al. Petrous Bone Cholesteatoma: Facial and Hearing Preservation. Ear, Nose & Throat Journal. 2021;0(0). doi: 10.1177/014556132111056554 [21]	16 пациентов (n = 16)	Эндоскопически визуализирована и санирована холестеатома с ТМО ЗЧЯ и СЧЯ, костного канала лицевого нерва, вблизи задней стенки лабиринта	Стержневые эндоскопы диаметром 3 или 4 мм и под углом 0° или 45° (Карл Шторц, Тутлинген, Германия)
Zhen Gao, Gang Gao, Wei-Dong Zhao, Xian-Hao Jia, Jing Yu, Chun-Fu Dai, Bing Chen, Fang-Lu Chi, Jing Wang & Ya-Sheng Yuan (2019) Petrous bone cholesteatoma: our experience of 51 patients with emphasis on cochlea preservation and use of endoscope, Acta Oto-Laryngologica, 139:7, 576-580, DOI: 10.1080/00016489.2019.1605455 [27]	51 пациент (n = 51)	Эндоскопический контроль вертикального и горизонтального сегментов ВСА, верхушка пирамиды височной кости	Стержневые эндоскопы под углом 30° и 70°
Presutti L., Alicandri-Ciufelli M., Rubini A., Gioacchini F. M., Marchioni D. Combined lateral microscopic/endoscopic approaches to petrous apex lesions: pilot clinical experiences. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2014 Aug;123(8):550-559. doi: 10.1177/0003489414525342. PMID: 24634157 [12]	6 пациентов (n = 9)	Эндоскопический контроль вертикального и горизонтального сегментов ВСА, верхушка пирамиды височной кости, для визуализации области коленчатого узла, лабиринтного сегмента лицевого нерва и области преддверия	Стержневые эндоскопы диаметром 4 мм под углом 45° (Карл Шторц, Тутлинген, Германия)
Cazzador D., Favaretto N., Zanoletti E., Martini A. Combined Surgical Approach to Giant Cholesteatoma: A Case Report and Literature Review. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2016 Aug;125(8):687-693. doi: 10.1177/0003489416646118. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27117903 [29]	1 пациент (n = 1)	Под эндоскопическим контролем холестеатома была удалена с медиальной части позвоночной артерии, удалена холестеатома от IX–XI нервов, первого шейного позвонка	Стержневые эндоскопы диаметром 4 мм и под углом 30°, 45°, 70° (Карл Шторц, Тутлинген, Германия)
Liu Y., Wang F., Shen W., Liu J., Zhao H., Han W., Chen L., Yuan H., Dai P., Han D., Yang S., Hou Z. Petrous bone cholesteatoma: our experience of 20 years and management of two giant cases affecting rhinopharynx. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022 Jun; 279(6):2791-2801. doi: 10.1007/s00405-021-06969-1. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34255147 [25]	10 пациентов (n = 192)	Эндоскопический контроль ВСА, улитки	Стержневые эндоскопы

в качестве основной методики проведения операции. В 2004 году Mattox и др. заговорили о том, что применение эндоскопа в традиционной отоларингологии может помочь добиться лучшей визуализации труднодоступных зон, опубликовав данные 5 пациентов (4 холестеринные гранулемы и 1 ХПВК). Во всех случаях использовалась эндоскопическая техника и хирургическая санация была достигнута без осложнений в ходе операции [11].

Kojima сообщил о случае эндоскопически-ассистированного удаления супралабиринтной холестеатомы через среднюю черепную ямку. В ходе операции 30- и 70-градусный жесткий эндоскоп позволил визуализировать пространство медиальнее ВСА и нижний полюс улитки и безопасно удалить холестеатому, что, по мнению автора, минимизировало риски повреждения капсулы лабиринта [15].

В 2015 г. Marchioni и соавторы опубликовали работу по эндоскопическим трансканальным коридорам к латеральному основанию черепа. Среди 12 пациентов представлено 6 с холестеатомой пирамиды, в 2 случаях выполнялась антростома под микроскопом. Успешное удаление холестеатомы, по данным авторов, в 2 случаях было достигнуто надколенчатым доступом, в 1 случае — транспромонториальным доступом, в 3 случаях — инфракохлеарным доступом. Ограничениями работы можно считать недостаточный период наблюдения (12 месяцев) и критерии, предъявляемые к МРТ [16].

В 2016 г. Iannela опубликовал случай комбинированного удаления (микроскоп+эндоскоп) гигантской инфралабиринтной апикальной ХПВК. Субтотальная петрозэктомия, удаление холестеатомы в пределах височной кости выполнялись под микроскопом; санация мышечка затылочной кости, прилегающей к телу атланта, проводилась под эндоскопическим контролем (оптика 0 и 30°, $d = 4$ мм) [17].

Пространства между сосудисто-нервными структурами. Poletti отметил, что вне зависимости от использованной техники так или иначе холестеатома все равно крайне склонна к рецидивам. При этом включение эндоскопа в хирургический арсенал способствует (почти) полному устранению патологии (M. Badr-el-Dine, Poletti), хотя 100%-ная эрадикация патологии не может быть достигнута [18, 19]. В 5 случаях ХПВК Poletti отметил, что эндоскоп позволил добиться полного удаления холестеатомы, расположенной в области верхушки пирамиды без транслокации лицевого нерва, сведя практически к нулю побочные эффекты за счет его мобилизации. Эндоскоп позволил под контролем зрения удалить матрикс с нервов во ВСП, мозговых оболочек задней и средней черепных ямок, обеспечить контроль над внутренней сонной артерией [18].

K. S. Orhan и соавторы описали применение эндоскопической ассистенции в случаях апикального и массивного распространения холестеатомы для визуализации холестеатомных масс под улиткой, на внутренней поверхности каменистой части внутренней сонной артерии и в области вершины пирамиды височной кости. При супралабиринтном распространении была отдельно отмечена возможность полного удаления холестеатомы под контролем зрения в супралабиринтном и надколенчатом пространстве, медиальнее верхнего полукружного канала и области внутреннего слухового прохода. У 8 из 9 пациентов группы удалось сохранить слуховую функцию [20].

D. Marchioni и соавт. В 2019г. применил комбинированный микрохирургический и эндоскопический подход в 58 из 75 операционных случаев, из которых с холестеатомой пирамиды височной кости было 47 человек. В работе отмечены наиболее частые локализации остаточных образований, выявленных эндоскопическим методом после микрохирургического этапа операции: в 8 случаях расположение медиальнее и/или ниже горизонтального сегмента ВСА, в 2 случаях — на дне внутреннего слухового прохода; в 5 случаях был поражен лабиринтный сегмент лицевого нерва. Автор отмечает важность применения эндоскопической техники после микрохирургического этапа в работе на пирамиде височной кости, так как данная методика позволяет добиться радикальности в удалении патологического процесса, сводя к минимуму манипуляции на сосудисто-нервных структурах данной локализации [16].

T. L. Kumral и соавт. привели схожие данные при санации труднодоступных пространств вокруг сонной артерии, лицевого нерва, в области верхушки пирамиды височной кости. Среди особенностей работы с эндоскопом авторы выделили запотевание камеры эндоскопа и трудность остановки кровотечений, которые при должном опыте и грамотной ассистенции можно нивелировать [10].

Annalisa Pace и соавт. провели оценку эффективности модифицированных транслабиринтных методов в сохранении функции слуха и использования эндоскопических методов у группы пациентов с поражением холестеатомой пирамиды височной кости. Было представлено 16 случаев ХПВК (по классификации Sanna), из которых 6/16 (37,5%) были инфралабиринтными холестеатомами; 7/16 (43,75%) — супралабиринтными холестеатомами, а 3/16 (18,75%) — массивными. Вспомогательная эндоскопическая ассистенция использовалась в 3 случаях супралабиринтной ХПВК (43%), 3 случаях — инфралабиринтной ХПВК, во всех случаях массивной холестеатомы. Эта техника позволила обеспечить лучшую визуализацию и удаление матрикса холестеатомы

с твердой мозговой оболочкой средней и задней черепных ямок и вокруг капсулы лабиринта [21].

Livio Presutti и соавт. провели ретроспективный обзор 9 случаев, 6 из которых были представлены ХПВК, с июля 2005 по сентябрь 2011 года с использованием микрохирургического доступа с эндоскопической ассистенцией. Комбинированные микроскопические / эндоскопические доступы позволили использовать менее разрушительные подходы по сравнению с исключительно микроскопическими подходами. В случае вовлечения в процесс внутреннего слухового прохода и лабиринтной части лицевого нерва эндоскопически удалось удалить матрицу холестеатомы из коленчатого узла и с медиальной стенки лабиринтной части лицевого нерва, в таком случае не требовалось перемещения лицевого нерва. У 2 из 6 пациентов с ХПВК необходимо было удалить матрицу холестеатомы из дна внутреннего слухового прохода с помощью 45° эндоскопа, и в этих случаях можно было удалить холестеатому эндоскопически, сохранив целостность лицевого нерва во внутреннем слуховом проходе. Авторы считают, что эндоскопическая ассистенция при микроскопической хирургии в данном случае может рассматриваться как консервативный подход к лицевому нерву. У 3 пациентов эндоскопическая хирургия позволила контролировать как вертикальный, так и горизонтальный сегменты сонной артерии, достигая верхушки пирамиды височной кости медиально и спереди по отношению к сосуду, не перемещая лицевой нерв [12].

Труднодоступные места (клиновидная пазуха, мыщелок, носоглотка). В связи с повышенной пролиферативной активностью холестеатома подвергает деструкции подлежащие костные структуры, достигая гигантских размеров в ряде случаев. Значительная проблематика в хирургии ХПВК связана с санацией труднодоступных пространств. Микроскопическая техника при этом имеет ограничение своим световым конусом и отсутствием углового обзора. Использование комбинированного микроскопического и эндоскопического подходов обеспечивает радикальность в санации труднодоступных пространств с минимизацией воздействия на сосудисто-нервные структуры [22, 23] (см. табл.).

D. Cazzador с соавт. описал случай распространения холестеатомы пирамиды височной кости до ската и внепозвоночного (V3) сегмента позвоночной артерии. Холестеатома irradiровала в область зоны ВСА, внутреннего слухового прохода, яремное отверстие, IX–XI пар черепных нервов, в области атланта и горизонтального отдела третьего (V3) сегмента позвоночной артерии. По мнению авторов, деликатная санация труднодоступных зон и податливых структур, таких как нервы и сосуды, доступна при сочетании

микроскопа и эндоскопической техники, что может напрямую способствовать предотвращению и снижению риска заболеваемости, рецидивов ХПВК, а также осложнений [24].

Ya Liu с соавт. описывают применение сочетанной хирургии эндоскопом и микроскопом в 10 случаях из 192 ХПВК. В данной серии выделены 2 пациента с распространением холестеатомы в области клиновидной пазухи, носоглотки и ската, а также на контрлатеральную височную кость. Трансназальная эндоскопия в данных случаях позволила удалить холестеатому, минимизируя инвазивность подхода в алгоритмах Sanna [22]. Несмотря на рецидив холестеатомы через 1 год в одном случае, в ходе реоперации была достигнута безрецидивность в течение дальнейших 7 лет наблюдения [25].

Резидуальная холестеатома. Arturo Mario Poletti и соавт. в период с 2005 по 2015 год применили комбинированный микроскопический и эндоскопический подходы у 66 пациентов, из которых 5 пациентов с ХПВК. По мнению авторов, эндоскопия доставляет ценную информацию и поддержку в сочетании с классическим микроскопическим подходом. Консенсуса в отношении единственной лучшей техники еще не существует, но врач должен выбрать наилучший способ или комбинацию методов для излечения пациента и предотвращения любых возможных осложнений или рецидивов заболевания [26, 30]. В данном исследовании из 66 пациентов было 2 случая рецидивов. В обоих случаях эндоскоп использовался как для удаления остаточной патологии, так и для визуализации полости и проверки поля, свободного от патологии, которое микроскоп не визуализирует. Причиной рецидива авторы склонны считать анатомическую сложность строения среднего уха, которая может легко скрыть патологическое поражение [18].

Инструментарий. Немаловажную проблему технологичности в удалении ХПВК с использованием определенного инструментария поднимают в своих работах D. E. Mattox и др. и K. S. Orhan с соавт. По мнению авторов, нередко идентифицированная комбинированным способом зона представляла сложность для доступа классическими отохирургическими инструментами. Для этого часто применяются инструменты эндоскопической хирургии околоносовых пазух в дополнение к угловым инструментам и аспирации. Анатомические и хирургические подходы могут варьироваться в каждом случае по отдельности, поэтому некоторые хирурги изменяют инструменты под себя на месте, в дальнейшем модификации сохраняются для будущей работы [11, 20].

Недостатки эндоскопической техники. Kadir Serkan Orhan отнес к недостаткам эндоскопической хирургии сложность манипуляций одной

рукой, запотевание камеры, использование угловых инструментов при двухмерной картинке экрана [20].

Arturo Mario Poletti выделил невозможность выполнять эндоскопический этап в две руки, что влияет на скорость работы хирурга. Искажение анатомии в поле зрения эндоскопа и необходимое обескровливание поля для адекватной визуализации — основные особенности, которые должен учитывать хирург в работе с эндоскопической техникой [18].

Наиболее популярный в ЛОР-хирургии эндоскоп 4 мм частью авторов считается слишком большим для хирургии среднего уха. Однако, использование эндоскопов меньшего диаметра уменьшает поле зрения и приводит к ограничению обзора операционного поля, учитывая доступы при холестеатоме пирамиды (см. табл.).

Обсуждение

Распространение холестеатомы в экстралабиализации (верхушку пирамиды, клиновидную пазуху, носоглотку, мышцелок затылочной кости) либо стелющийся процесс между важными сосудисто-нервными структурами делают полное микрохирургическое удаление холестеатомы пирамиды височной кости сложной задачей, требующей часто еще больших входных ворот хирургического поля.

Эндоскопическая ассистенция может играть важную вспомогательную роль в хирургии ХПВК, позволяя своевременно идентифицировать резидуальную холестеатому, санировать труднодоступные места, в части случаев сохранить слух и функцию лица. В контексте микро-, эндоскопической техники в хирургии ХПВК еще остается целый ряд проблем, требующих дальнейшего рассмотрения и разработки. В российской и зарубежной литературе отмечается недостаток публикаций, позволяющих объективно оценить результаты использования эндоскопической ассистенции в хирургии холестеатомы пирамиды височной кости. Требуется выполнение сравнительного исследования, включающего интраоперационные находки при эндоскопической интраоперационной ревизии полости и результаты МРТ в отдаленном периоде (> 1 года).

В хирургии данных областей ряд авторов внедрил сочетанный подход микроскопии и эндоскопической техники, описывая эффективность

комбинированной интраоперационной визуализации, которая позволяет избежать разрушений височной кости и окружающих структур, тем самым уменьшить возникновение осложнений (см. табл.).

ХПВК характеризуется медленным «тихим» ростом до момента разрушения структур или каналов функционально значимых анатомических объектов (улитка, канал лицевого нерва, внутренний слуховой проход, мозговые оболочки, ВСА, сигмовидный синус и пр.), вызывая выраженную клиническую симптоматику (глухоту, периферический паралич мышц лица, менингит, тромбоз синуса и т. д). Стелющийся характер процесса по поверхностям лицевого нерва, ВСА, мозговых оболочек, распространение в углы и щели между структурами относятся к основным трудностям в ходе санации ХПВК и являются основными причинами интраоперационных осложнений.

Проведя анализ 13 работ по внедрению эндоскопической техники в комбинации с классическим микроскопическим методом хирургии ХПВК, опубликованных в источнике PubMed, можно сделать определенные выводы.

Выводы

Эндоскопическая техника как этап операции позволяет более пристально удалять остатки холестеатомы с твердой мозговой оболочки, со дна внутреннего слухового прохода, нижней поверхности капсулы лабиринта, медиальной поверхности внутренней сонной артерии и вершины пирамиды височной кости, а также в более труднодоступных пространствах: мостомозжечковые углы, области IX–XI ЧМН, первый шейный позвонок.

Микроскопический этап предоставляет в большинстве случаев расширенный доступ к зонам распространения холестеатомы, поэтому чаще используются 4-миллиметровые синусовые эндоскопы 0, 30, 45 градусов. В случаях резидуальной холестеатомы и распространения в труднодоступные зоны чаще использовался эндоскоп 70 градусов.

Более точная визуализация эндоскопом труднодоступных пространств и анатомических структур потенциально может быть применена для удаления резидуальной холестеатомы и при динамической проверке зон работы микроскопом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тос М. Руководство по хирургии среднего уха. Хирургия сосцевидного отростка и реконструктивные операции. Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2005. Т. 2. 432 с.
Tos M. Manual of middle ear surgery. Surgery of the mastoid process and reconstructive operations. Tomsk: Siberian State Medical University, 2005. T. 2. 432 p. (In Russ.)
2. Magliulo G. Petrous bone cholesteatoma: clinical longitudinal study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:115-120. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0168-x>

3. Sanna M., Pandya Y., Mancini F., Sequino G., Piccirillo E. Petrous bone cholesteatoma: classification, management and review of the literature. *Audiol Neurootol.* 2011;16;2:124-136. <https://doi.org/10.1159/000315900>
4. Fisch U., Pillsbury H. Infratemporal fossa approach to lesions in the temporal bone and base of the skull. *Arch Otolaryngol.* 1979;105;2:99-107. <https://doi.org/10.1001/archotol.1979.00790140045008>
5. Bartels L. Facial Nerve and Medially Invasive Petrous Bone Cholesteatomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991;100;4:308-316. doi: 10.1177/000348949110000408
6. Moffat D., Jones S., Smith W. Petrous bone cholesteatoma: a new classification and long-term surgical outcomes. *Skull Base.* 2008;18;2:107-115. <https://doi.org/10.1055/s-2007-991112>
7. Sanna M., Pandya Y., Manchini F., Sequino G., Piccirillo E. Petrous bone cholesteatoma: classification, management and review of literature. *Audiol Neurootol.* 2011;16;2:124-136. <https://doi.org/10.1159/000315900>
8. Mattox D. Endoscopy-assisted surgery of the petrous apex. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:229-241. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2003.11.002>
9. Zanation A., Snyderman C., Carrau R., Gardner P., Prevedello D., Kassam A. Endoscopic endonasal surgery for petrous apex lesions. *Laryngoscope.* 2009;119:19-25. <https://doi.org/10.1002/lary.20027>
10. Kumral T., Uyar Y., Yildirim G., Berkiten G., Mutlu A., Kılıç M. Does endoscopic surgery reduce recurrence of the petrous apex cholesteatoma? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65;4:327-332. <https://doi.org/10.1007/s12070-013-0637-7>
11. Mattox D. Endoscopy-assisted surgery of the petrous apex. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:229-241. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2003.11.002>
12. Presutti L., Alicandri-Ciuffelli M., Rubini A., Gioacchini F., Marchioni D., Combined Lateral Microscopic/Endoscopic Approaches to Petrous Apex Lesions: Pilot Clinical Experiences. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014;123;8:550-559. <https://doi.org/10.1177/0003489414525342>
13. Thomassin J., Korchia D., Doris J. Endoscopic-guided otosurgery in the prevention of residual cholesteatomas. *Laryngoscope.* 1993;103;8:939-943. <https://doi.org/10.1288/00005537-199308000-00021>
14. Диаб Х. М. А., Дайхес Н. А., Панина О. С., Пашчинина О. А. Хирургические доступы к внутреннему слуховому проходу. *Российская оториноларингология.* 2023;22(2):61-72. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-2-61-72>
Diab Kh. M., Daikhes N. A., Panina O. S., Pashchinina O. A. Surgical approaches to internal auditory canal. *Russian Otorhinolaryngology.* 2023;22(2):61-72. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-2-61-72>
15. Kojima H., Tanaka Y., Yaguchi Y., Miyazaki H., Murakami S., Moriyama H. Endoscope-assisted surgery via the middle cranial fossa approach for a petrous cholesteatoma. *Auris Nasus Larynx.* 2008;35;4:469-474. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2007.09.010>
16. Marchioni D., Gazzini L., Bonali M., Bisi N., Presutti L., Rubini A. Role of endoscopy in lateral skull base approaches to the petrous apex. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 277;3:727-733. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05750-9>
17. Thomassin J., Korchia D., Duchon-Doris J. Residual cholesteatoma: its prevention by surgery with endoscopic guidance. *Revue Laryngol Oto Rhinol.* 1991;112:405-408 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1806968/> (In French).
18. Poletti A., Solimeno L., Cugini G., Miceli S. Giovanni Colombo. Microendoscopic Surgery of Middle Ear and Petrous Bone: Benefits Analysis. *Ear Nose Throat J.* 2021;100;10:943S-948S. doi: 10.1177/0145561320930017
19. Badr-el-Dine M. Value of ear endoscopy in cholesteatoma surgery. *Otol Neurotol.* 2002;23;5:631-635. <https://doi.org/10.1097/00129492-200209000-00004>
20. Orhan K., Çelik M., Polat B., Aydemir L., Aydoseli A., Sencer A., Güldiken Y. Endoscope-Assisted Surgery for Petrous Bone Cholesteatoma with Hearing Preservation. *J Int Adv Otol.* 2019;15;3:391-395. <https://doi.org/10.5152/iao.2019.7212>
21. Pace A., Visconti I., Iannella G., Milani A., Rossetti V., Cocuzza S., Maniaci A., Messineo Daniela, Magliulo Giuseppe. Petrous Bone Cholesteatoma: Facial and Hearing Preservation. *Ear Nose Throat J.* 2021;19:1455613211056554. <https://doi.org/10.1177/014556132111056554>
22. Аникин И. А., Бокучава Т. А. Способы хирургической санации труднодоступных отделов среднего уха у больных хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой. *Вестник оториноларингологии.* 2016;81;6:67-72. <https://doi.org/10.17116/otorino201681667-72>
Anikin I. A., Bokuchava T. A. The methods of surgical sanitation of the difficult to access parts of the middle ear in the patients presenting with chronic suppurative otitis media and concomitant cholesteatoma. *Vestnik otorinolaringologii.* 2016;81;6:67-72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201681667-72>
23. Астащенко С. В., Аникин И. А., Карапетян Р. В. Причины неудовлетворительных результатов хирургического лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом, перенесших санирующие вмешательства на среднем ухе. Ретроспективный анализ. *Российская оториноларингология.* 2011;6:3-11 <https://elibrary.ru/item.asp?id=17284321>
Astashchenko S., Anikin I., Karapetian R. The causes of unsatisfactory results of surgical treatment of patients with chronic suppurative otitis media, who underwent canal wall down procedure in the middle ear. A retrospective analysis. *Russian Otorhinolaryngology.* 2011;6:3-11. (In Russ.) <https://elibrary.ru/item.asp?id=17284321>
24. Cazzador D., Favaretto N., Zanoletti E., Martini A. Combined Surgical Approach to Giant Cholesteatoma: A Case Report and Literature Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016;125;8:687-693. <https://doi.org/10.1177/0003489416646118>
25. Liu Ya., Wang F., Shen W., Liu J., Zhao H., Han W., et al. Petrous bone cholesteatoma: our experience of 20 years and management of two giant cases affecting rhinopharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279;6:2791-2801. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06969-1>
26. Аникин И. А., Бокучава Т. А., Хамгушкеева Н. Н., Ильин С. Н., Мустивый И. Ф. Ревизионное хирургическое вмешательство у больных с хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой, перенесших санирующую операцию с тимпанопластикой. *Российская оториноларингология.* 2017;1:9-20. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-1-9-20>

- Anikin I. A., Bokuchava T. A., Khamgushkeeva N. N., Il'in S. N., Mustivyi I. F. Revision surgical intervention in patients with chronic suppurative otitis media with cholesteatoma after sanitation operations with tympanoplasty. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2017;1:9-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-1-9-20>
27. Gao Z., Gao G., Zhao W., Jia X., Yu J., Dai Ch., Chen B., Chi ., Wang J., Yuan Ya. Petrous bone cholesteatoma: our experience of 51 patients with emphasis on cochlea preservation and use of endoscope. *Acta Otolaryngol*. 2019;139;7:576-580. <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1605455>
28. Iannella G., Savastano E., Pasquariello B., Re M, Magliulo G. Giant Petrous Bone Cholesteatoma: Combined Microscopic Surgery and an Adjuvant Endoscopic Approach. *J Neurol Surg Rep*. 2016;77;1:46-49. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1571205>
29. Zanoletti E., Mazzoni A., Martini A., Abbritti R., Albertini R., Alexandre E., et al. Surgery of the lateral skull base: a 50-year endeavour. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2019;39(SUPPL. 1):1-146. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-39-2019>
30. Диаб Х. М., Панина О. С., Пашчинина О. А. Инфралабиринтная холестеатома пирамиды височной кости (обзор литературы). *Медицинский Совет*. 2020;16:140-149. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-140-149>
- Diab Kh. M., Panina O. S., Pashchinina O. A. Infralabyrinthine petrous bone cholesteatoma (literature review). *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;16:140-149. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-140-149>

Вклад авторов:

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors:

Authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Диаб Хасан Мохаммад Али — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-клинического отдела заболевания уха и основания черепа, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России (123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 2); Hasandiab@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5337-3239>

Пашчинина Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением заболевания уха и основания черепа, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России (123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 2); olga83@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7188-3280>

Лагиева Патима Ахмедовна — врач-оториноларинголог научно-клинического отдела заболевания уха и основания черепа, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России (123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 2); lagieva.patima@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2297-1601>

Панина Ольга Сергеевна — врач-оториноларинголог научно-клинического отдела заболевания уха и основания черепа, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России (123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 2); dr.panina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5177-4255>

Михалевич Антон Евгеньевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии уха и основания черепа, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России (123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 2); MikhalevichAE@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9081-6016>

Information about the authors

Khassan M. A. Diab — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Deputy Director for International Affairs, Chief Researcher, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical Biological Agency of Russia (30, building 2, Volokolamskoye Highway, Moscow, Russian Federation, 123182); hasandiab@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5337-3239>

Ol'ga A. Pashchinina — Candidate of Sciences (Med.), Branch Manager of Clinical Research Department of Diseases of the Ear and Skull Base, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical Biological Agency of Russia (30, building 2, Volokolamskoye Highway, Moscow, Russian Federation, 123182); olgaP83@mail.ru, tel.: 8-916-024-83-83; <https://orcid.org/0000-0002-7188-3280>

Patima A. Lagieva — Otorhinolaryngologist, Scientific and Clinical Department of Diseases of the Ear and Skull Base, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical Biological Agency of Russia (30, building 2, Volokolamskoye Highway, Moscow, Russian Federation, 123182); lagieva.patima@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2297-1601>

Ol'ga S. Panina — Otorhinolaryngologist, Scientific and Clinical Department of Diseases of the Ear and Skull Base, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical Biological Agency of Russia (30, building 2, Volokolamskoye Highway, Moscow, Russian Federation, 123182); dr.panina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5177-4255>

Anton E. Mikhalevich — Candidate of Sciences (Med.), Senior Researcher, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical Biological Agency of Russia (30, building 2, Volokolamskoye Highway, Moscow, Russian Federation, 123182); MikhalevichAE@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9081-6016>

Поступила / Received 13.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2024

Принята в печать / Accepted 29.10.2024

ОБЗОРЫ

УДК 616.22-006.52-031.81-036.65
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-116-124>

Современный обзор предикторов развития и тяжести течения ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза

О. М. Игнатова¹, О. В. Карнеева², А. С. Юнусов³, Д. П. Поляков⁴, П. И. Белавина⁵

^{1,2,3,4,5} Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии
Федерального медико-биологического агентства России, Москва, 123182, Российская Федерация

¹ olgaentdoc@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0003-0861-216X>

² olya.karneeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5721-1699>

³ doctoradnan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7864-5608>

⁴ polyakovdp@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>

⁵ belavinapolina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2495-539X>

Реферат. Ювенильный рецидивирующий респираторный папилломатоз (ЮРРП) представляет собой доброкачественное новообразование, характеризующееся неконтролируемым ростом папиллом в дыхательных путях. В основе заболевания лежит поражение эпителия слизистой оболочки гортани вирусом папилломы человека (ВПЧ). ЮРРП может иметь переменное течение и сопровождаться разнообразной симптоматикой от нарушения фонаторной функции до развития дыхательной недостаточности вплоть до асфиксии. К сожалению, хирургическое удаление папиллом гортани не решает проблему рецидивов патологии и не влияет на этиологию заболевания. По данным литературы, более 70% пациентов детского возраста с ЮРРП страдают тяжелыми рецидивирующими формами заболевания. Существуют сведения, что заболевание может являться результатом локальной иммуносупрессии. Однако до сих пор в научном мире нет достаточных данных о причинах подобного течения и предпосылках для развития ЮРРП.

Ключевые слова: ювенильный рецидивирующий респираторный папилломатоз, папилломатоз гортани, вирус папилломы человека, патогенез папилломатоза гортани

Для цитирования: Игнатова О. М., Карнеева О. В., Юнусов А. С., Поляков Д. П., Белавина П. И. Современный обзор предикторов развития и тяжести течения ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза. *Российская оториноларингология*. 2024;23(6):116–124. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-116-124>

REVIEWS

Modern review of predictors of development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis

O. M. Ignatova¹, O. V. Karneeva², A. S. Yunusov³, D. P. Polyakov⁴, P. I. Belavina⁵

^{1,2,3,4,5} National Medical Research Center of Otolaryngology,
Federal Medical and Biological Agency, Moscow, 123182, Russian Federation

¹ olgaentdoc@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0003-0861-216X>

² olya.karneeva@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5721-1699>

³ doctoradnan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7864-5608>

⁴ polyakovdp@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>

⁵ belavinapolina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2495-539X>

Abstract. Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis (JoRRP) is a benign neoplasm characterized by the uncontrolled growth of papillomas in a respiratory tract. The disease is based on a damage of the epithelium of the laryngeal mucosa by the human papillomavirus. JoRRP can have a variable course accompanied by a variety of symptoms ranging from impaired phonatory function to the development of respiratory failure and to asphyxia. Unfortunately, surgical removal of laryngeal papillomas does not solve the problem of pathology recurrence and does not affect the etiology of the disease. According to the literature, more than 70% of pediatric patients with JoRRP suffer from severe recurrent forms of the disease. There is evidence that the disease may be a result of local immunosuppression. However, there is still no sufficient data in the scientific world about the causes of such a course and prerequisites for the development of JoRRP.

Keywords: juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis; laryngeal papillomatosis; human papillomavirus; pathogenesis of laryngeal papillomatosis

For citation: Ignatova O. M., Karneeva O. V., Yunusov A. S., Polyakov D. P., Belavina P. I. Modern review of predictors of development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(6):116-124. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-116-124>

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) — это редкое заболевание гортани вирусной этиологии, характеризующееся неконтролируемым ростом доброкачественных новообразований, папиллом гортани, которые могут привести к обтурации дыхательных путей и последующему летальному исходу, встречающееся как у взрослых, так и у детей. Согласно многочисленным исследованиям, ювенильная форма заболевания более агрессивна и склонна к частым рецидивам. Заболевание чаще всего манифестирует в возрасте до 5 лет и характеризуется непредсказуемым течением: от незначительных симптомов в виде изменений голоса до агрессивных состояний, сопровождающихся неконтролируемым ростом папиллом и обтурацией дыхательных путей [1, 2]. При этом ЮРРП может как иметь многолетнее рецидивирующее течение, так и спонтанно завершиться ремиссией, а в некоторых случаях малигнизироваться. Более чем у половины детей заболевание имеет рецидивирующий характер, что требует повторных хирургических вмешательств [3]. Поскольку латентная вирусная инфекция сохраняется в тканях гортани, у пациентов может возникнуть рецидив заболевания даже после многих лет ремиссии [4]. Однако причины возникновения, вариабель-

ности течения и наступления ремиссии ЮРРП в настоящее время до конца не выяснены. Также дискуссионными в мировой литературе остаются вопросы, связанные с тактикой и выбором методов лечения пациентов с ЮРРП.

ЮРРП вызван повсеместно распространенным вирусом папилломы человека (ВПЧ), который обычно контролируется компетентной иммунной системой, о чем свидетельствует наличие у большинства людей Т-клеток памяти, специфичных в отношении ВПЧ [5]. Считается, что папилломы возникают в анатомических участках, на которых соседствуют мерцательный и плоский эпителии [6]. К таким участкам относятся: преддверие носа, носоглоточная поверхность мягкого неба, средняя порция гортанной поверхности надгортанника, верхний и нижний края гортанных желудочков, нижняя поверхность голосовых складок, бифуркации трахеи и разветвления бронхов.

РРП является по своей природе доброкачественным заболеванием, а большинство вызванных ВПЧ инфекций протекают кратковременно и бессимптомно, однако он также может иметь агрессивное течение [7]. По данным А. Сôté и соавт., 2008, у детей старшего возраста может встречаться трансформация в плоскоклеточный рак,

при этом интервал между установкой диагноза папилломатоз и его озлокачествлением может занимать от 4 до 45 лет. Малигнизация чаще наблюдается у пациентов с вовлечением в процесс ткани легких и составляет 16% [8]. Считается, что всем пациентам с респираторным папилломатозом при каждом хирургическом вмешательстве должно проводиться гистологическое исследование операционного материала [9].

В 95% случаев ЮРРП вызван ВПЧ низкого онкогенного риска — 6-го и 11-го типов [10]. Хотя ВПЧ 11 типа чаще всего ассоциируется со злокачественными осложнениями респираторного папилломатоза, ВПЧ 6-го типа также может способствовать канцерогенезу респираторного папилломатоза [11]. Менее чем в 5% случаев встречаются генотипы высокого онкогенного риска 16, 18, 31, 33, 35 и 39 [10]. У пациентов с ЮРРП преобладает изолированное поражение гортани и составляет 55–60,7% от всех случаев заболевания, однако в 3–5% случаев папилломы могут распространяться на трахею и главные бронхи [12, 13]. Изолированное поражение трахеи встречается крайне редко, лишь в 0,4% [14]. В 1–3,3% случаев процесс может распространяться на нижние дыхательные пути, что влечет за собой высокую детскую смертность, которая, по различным данным, достигает от 3,6 до 5%. Интервал между установкой диагноза ЮРРП и распространением процесса на легкие варьирует от 1 года до многих лет, но в среднем занимает около 8 лет [3, 15, 16].

Дисплазия ткани при гистологическом исследовании операционного материала является важным предиктором агрессивного течения заболевания у детей. По данным когортного исследования М. Khan и соавт., 2019, анализ заключений патоморфологических исследований операционного материала показал, что у 21,2% пациентов с ЮРРП встречается дисплазия, что соответствует данным международной литературы. В связи с риском малигнизации пациенты с дисплазией должны наблюдаться не менее 5 лет после выхода в ремиссию [11, 17].

Также, по данным литературы, ЮРРП, вызванный ВПЧ 11-го типа, обладает более агрессивным рецидивирующим течением, чем ВПЧ 6-го типа [18–20]. Пациенты с ВПЧ 11-го типа обращаются к врачу в значительно более младшем возрасте, нежели пациенты с ВПЧ 6-го типа [17]. Однако эта концепция была оспорена рядом авторов, которые показали, что возраст начала заболевания является более значимым фактором [10, 20–23]. В работе А. L. Abramson и соавт. 2004 г. продемонстрировано, что клиническое течение заболевания также не различалось в зависимости от генотипа ВПЧ [24].

Результаты отечественного исследования 2018 г. В. И. Егорова и соавт. показали, что у 86%

пациентов манифестация заболевания приходилась на ранний детский возраст: 2,5 до 4 лет [25]. По мнению многих авторов, дебют ЮРРП до 3 лет связан с более тяжелым течением, широким распространением папиллом и большей частотой проведения трахеотомии [18, 21].

Однако, анализируя публикации отечественных и зарубежных авторов, нельзя дать однозначный ответ о причинах начала заболевания. Известно, что заражение ВПЧ преимущественно происходит от матери во время прохождения через родовые пути, а также трансплацентарно, гетероинокуляционно (от членов семьи из очагов, локализованных на других участках кожи и слизистой оболочки, при несоблюдении в семье правил личной гигиены), аутоинокуляционно (от самого ребенка) и др. [26]. Большую роль в развитии ЮРРП играет наличие у матери генитальных кондилом во время беременности, которое увеличивает риск появления ЮРРП в 231 раз [27]. Согласно российскому исследованию 2020 г., проведенному врачами акушер-гинекологами, частота передачи ВПЧ от матери новорожденному составляет 17,6% [28].

Многие международные авторы отмечают, что к развитию ЮРРП склонны первенцы, рожденные от молодых матерей. Кроме того, недавно приобретенные папилломы с большей вероятностью выделяют вирус, чем давно существующие образования, что повышает риск передачи ВПЧ в родах молодыми матерями. Существует гипотеза, что у первородящих матерей вторая стадия родов длится дольше, что приводит к более длительному контакту с генитальным ВПЧ [29–31]. Согласно исследованию Silverberg и соавт., 2003 г., у 3033 женщин с генитальными кондиломами и продолжительностью родов более 10 часов наблюдалось двукратное увеличение риска развития папилломатоза [27].

Однако только наличие ВПЧ-инфекции в организме не объясняет причину развития ЮРРП. По данным зарубежных авторов, распространенность ВПЧ 6-го и 11-го типа среди беременных женщин составляет около 2%, при этом заболеваемость ЮРРП в различных странах оценивалась от 0,17 до 4,3 случая на 100 000 детей [31, 32].

Разнообразные исследования показали, что для возникновения ЮРРП недостаточно только длительного присутствия в организме ВПЧ-инфекции [31]. Несостоятельность иммунных механизмов защиты (возрастных или приобретенных) также способствует возможности вируса ускользнуть от иммунного контроля. Вероятно, развитие ювенильного папилломатоза гортани связано с дефектами иммунной системы и генетической предрасположенностью [10].

Считается, что важным фактором для развития ЮРРП является недостаточность врожден-

ного и адаптивного иммунного ответа на ВПЧ 6-го и 11-го типов. Существуют данные, что организм больного ЮРПП не способен обеспечить эффективный Т-клеточный иммунный ответ, специфичный к ВПЧ, за счет отсутствия ВПЧ-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов и CD4 + Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1), секретирующих интерферон γ (IFN- γ), интерлейкин 2 (IL-2) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α). У пациентов с ЮРПП иммунный ответ Th1 не отличается от ответа здоровых людей, в то время как наблюдается сверхэкспрессия Th2-подобных хемокинов, подавляющих локальный иммунный ответ, что коррелирует с тяжестью заболевания. Выявлено, что уровни хемокинов в плазме больных снижаются по мере того, как у пациентов наступает ремиссия. Нарушение равновесия между Th1 и клетками Th2 связано с повышенной восприимчивостью к вирусным инфекциям [33–35]. Известно, что у детей заболевание чаще протекает более агрессивно, чем у взрослых, что обусловлено особенностями иммунной системы раннего детского возраста. На возраст 4–6 лет приходится критический период развития иммунной системы [21, 25, 30, 36]. Согласно литературным данным, у детей с ЮРПП выявлено уменьшение числа NK-клеток, В-лимфоцитов, умеренное снижение уровней IgG и IgA, снижение относительного и абсолютного числа CD4+, CD8+ клеток, а также снижение уровня лизоцима в слюне в 3–4 раза. Обнаружено нарушение в системе интерферонов (ИФН): у 77% больных ЮРПП уровень продукции эндогенных ИФН α и γ в 4 раза ниже нормы [37]. В эпителии гортани у пациентов до 5-летнего возраста с тяжелым течением ЮРПП на момент дебюта заболевания было выявлено более высокое количество клеток CD83+ в эпителии, чем у пациентов старше 5-летнего возраста, что подтверждается исследованием Коваленко и соавт., 2009 [36]. Последнее может свидетельствовать о роли данных клеток в развитии ЮРПП в более раннем возрасте. По данным литературы, большинство ремиссий приходится на возраст 12–14 лет, когда пубертатный скачок роста сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов. Стимуляция секреции половых гормонов (андрогенов) ведет к подавлению клеточного звена иммунитета и стимуляции его гуморального звена [38]. Некоторые авторы считают, что с ростом ребенка и частоты рецидивов заболевания усиливается иммунный ответ на ВПЧ: увеличиваются такие показатели, как IgG, IgA, CD3+ и CD4+, что ведет к удлинению ремиссии ЮРПП, а в некоторых случаях приводит к полной ремиссии [39].

Опубликованные данные генетических исследований пациентов, страдающих ЮРПП, показали наличие аллелей специфического человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)

II класса DQB1*0301, которая может коррелировать с тяжестью течения заболевания. Существуют данные, что аллели HLA-DRB1*0301, DQB1*0201 и DQB1*0202 связаны с развитием ЮРПП и экспрессией IL-10 и IL-4 эффекторными Т-клетками. Комплекс HLA является наиболее полиморфным генетическим комплексом человека. Большинство этих генов кодируют белки, участвующие в регуляции функции иммунной системы, а также существует четкая связь между полиморфизмом генов и генетической предрасположенностью пациента к развитию заболевания [22, 40].

Имеются данные, что внутритиповые варианты ВПЧ-6 и ВПЧ-11 различаются в зависимости от географического региона, а гены E4, E5, E6 и E7, как правило, сохраняются во всех вариантах ВПЧ и стимулируют пролиферацию и трансформацию клеток. Белки E4 и E5 коррелируют с тяжестью течения ЮРПП. E4 участвует в формировании частиц ВПЧ, E5 нарушает регуляцию генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса 1, снижая распознавание ВПЧ-инфицированных клеток Т-цитотоксическими лимфоцитами, тем самым обеспечивая защиту вируса от иммунного ответа макроорганизма [41]. Гены E6, E7 участвуют в инициации процесса опухолевой трансформации, а белок E6 также подавляет выработку интерферона. На стадии активной репродукции вируса экспрессия генов E6 и E7 регулируется продуктом гена E2, являющимся репрессором транскрипции этих генов. Именно благодаря гену E2, пока вирус находится в эписомальном состоянии, наблюдается доброкачественное течение инфекции. Важную роль в малигнизации клеток играет отсутствие экспрессии гена E2 при активной экспрессии E6 и E7 генов ВПЧ [42].

В патогенезе ВПЧ-инфекции важную роль также играет Toll-like рецептор TLR-9, вызывающий индукцию интерферона и провоспалительных цитокинов интерлейкина 8 (IL-8) и IL-1B. TLR-1 и TLR-9 — важные компоненты иммунного ответа (врожденного и адаптивного), присутствующие в цитоплазме, распознающие антигенные структуры, связанные с развитием опухоли и ее прогрессией [35].

В литературе до конца не выяснена роль клеток Лангерганса (ЛК) в патогенезе заболевания. Считается, что они играют активную роль в создании и поддержании местной иммунной супрессии путем привлечения Т-регуляторных клеток в инфицированные ВПЧ 6-го и 11-го типа эпителиальные ткани. Существуют споры о том, являются ли ЛК, присутствующие в области поражения ВПЧ-6 и -11, просто незрелыми и нефункциональными или они играют активную роль в патогенезе заболевания [43]. Среди больных, страдающих папилломатозом гортани более 1 года, выявлено

достоверное увеличение количества ЛК в эпителиальном слое. Известно, что плотность дендритных клеток в ткани опухоли позволяет прогнозировать течение многих новообразований у человека [44]. Имеются данные, что полученные незрелые ЛК от пациентов с папилломатозом дыхательных путей демонстрируют ослабленный ответ на провоспалительный цитокин интерлейкин 36 μ , экспрессируемый пораженными кератиноцитами, что свидетельствует о снижении функции ЛК. Кроме того, у пациентов с тяжелыми формами папилломатоза гортани дисфункция ЛК проявлялась в дефиците цитокинов и IL-12, и IL-18, которые они экспрессируют для поддержки созревания Th-1-клеток и синтеза интерферона γ (IFN- γ), обеспечивающих противовирусный иммунитет [45].

Кроме того, по данным некоторых авторов, предрасполагающими факторами развития ЮРРП могут являться: наличие РРП у родителей, социально-экономический статус, наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), носительство ВИЧ-инфекции, курение и другие причины [10, 17, 30, 46].

Современные методы клинично-лабораторной диагностики могут выявлять ВПЧ в тканях при отрицательных результатах ПЦР-тестов и прогнозировать злокачественные осложнения ЮРРП. В последние годы активно применяются такие методы диагностики, как иммуногистохимия (ИНС) белков p53, L1 и E4, иммуноцитохимия (ИСС) и гибридизация *in situ* (ISH), позволяющие обнаружить экспрессию и определить локализацию ВПЧ-инфекции в клетках [47, 48].

Ряд исследований показали, что прилегающие к папилломам гортани ткани поражены ВПЧ, несмотря на их типичное морфологическое строение и отсутствие визуальных папилломатозных изменений. Метод ИСС позволяет определить и оценить экспрессию различных белков на поверхности клеток благодаря высокоспецифической реакции антиген — антитело в конкретном гистологическом образце. В случае обнаружения иммуноположительного сигнала, появляется возможность выявления различных вне- и внутриклеточных маркеров специфического антигена ВПЧ и определить наличие вирионов ВПЧ в периферическом визуально не измененном эпителии. Метод ИНС позволяет обнаружить белки L1 и E4, наличие которых в ткани коррелирует с тяжестью ЮРРП.

Этот метод позволил выявить, что в основе патогенеза ЮРРП лежит персистирующая продукция частиц ВПЧ, приводящая к рецидивам заболевания [45, 47, 48]. Белок p53 является геном-супрессором опухолей, участвует в процессе транскрипции, регулирует экспрессию большого количества генов, участвующих в кле-

точном цикле, апоптозе, дифференцировке клеток, репарации ДНК, клеточном метаболизме, миграции и ангиогенезе. Потеря функции белка p53 способствует развитию новообразования. Использование биомаркера белка p53 для прогнозирования агрессивного течения заболевания может позволить своевременно начать проведение адьювантной терапии [49].

Метод ISH рассматривается как более чувствительный, чем ИСС, к обнаружению экспрессии ВПЧ и также может отражать локализацию патологического очага ВПЧ [47]. Данные методы значимы в дифференциальной диагностике злокачественного новообразования, что дает возможность выбора адекватного терапевтического подхода, в частности применения биологической терапии, и повышает эффективность хирургического вмешательства.

В настоящее время, несмотря на большие успехи консервативного лечения ЮРРП, единственным эффективным методом лечения остается хирургическое удаление папиллом. Применяются различные методы: простое инструментальное удаление, удаление шейвером, лазером: CO₂, калий-титанил-фосфатным, с помощью контактной лазерной фонохирургии, криовоздействие и другие.

При выборе хирургического вмешательства важную роль играют визуализация операционного поля и возможность не повредить базальную пластину, что позволяет избежать рубцевания в послеоперационном периоде [50]. CO₂-лазер считается наиболее универсальным методом воздействия на папилломы, поскольку он может выполнять как коагуляцию, так и иссечение ткани, и, работая в непрерывном или импульсном режимах, позволяет минимизировать кровотечение и обладает высокой точностью воздействия. К сожалению, случаи рецидивов ЮРРП происходят при любом способе удаления папиллом гортани [42].

В настоящее время для лечения заболевания тяжелого течения применяется противорецидивная терапия. К критериям тяжелой формы ЮРРП относятся: количество операций по удалению папиллом в год ≥ 4 , наличие трахеостомы, распространение на нижние дыхательные пути и малигнизация [30]. В настоящее время активно используется терапия препаратами интерферона, моноклональными антителами, противовирусными препаратами, растительными препаратами, а также фотодинамическая терапия.

В последние годы получила распространение четырех- и девятивалентная вакцина Гардасил®, активная против ВПЧ 6-го и 11-го типов. Согласно многочисленным исследованиям, применение вакцин показало многообещающие результаты в виде увеличения интервалов между операция-

ми или снижения частоты рецидивов ЮРРП [51]. В аннотации к вакцине Гардасил-9 указано, что проведенные исследования продемонстрировали снижение заболеваемости ЮРРП на популяционном уровне после массового внедрения вакцинации против ВПЧ в ряде стран, начиная с 2006 года.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирована только четырехвалентная вакцина, применение которой ограничено профилактикой рака и предраковых состояний шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала. Несмотря на это, в литературе представлен ряд публикаций, доказывающих успех применения четырехвалентной вакцины Гардасил® для лечения ювенильного папилломатоза гортани.

Заключение

ЮРРП является тяжелым инвалидизирующим заболеванием с непрогнозируемым течением. На сегодняшний день нет достоверных данных о причинах развития и тяжелого течения, до конца не ясен патогенез заболевания, в связи с чем существующее лечение не приводит к длительной ремиссии и излечению пациентов. По мнению большинства авторов, тип ВПЧ, ранний возраст ребенка и наличие физиологического иммунодефицита играют роль основных предикторов тяжелого течения заболевания [22, 30]. Но в настоящее время остается много недостаточно изученных вопросов в отношении диагностики и лечения ЮРРП, требующие междисциплинарного подхода к их решению.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lawlor C., Balakrishnan K., Bottero S., Boudewyns A., Campisi P., Carter J., Cheng A., Cociaglia A., DeAларcon A., Derkay C., Fayoux P., Hart C., Hartnick C., LeBoulangier N., Moreddu E., Muntz H., Nicollas R., Peer S., Pransky S., Rahbar R., Russell J., Rutter M., Seedat R., Sidell D., Smith R., Soma M., Strychowsky J., Thompson D., Triglia J. M., Trozzi M., Wyatt M., Zalzal G., Zur K. B., Nuss R. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG): Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis consensus recommendations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Jan;128:109697. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109697>. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31698245
2. San Giorgi M. R., van den Heuvel E. R., Tjon Pian Gi R. E., Brunings J. W., Chirila M., Friedrich G., Golusinski W., Graupp M., Horcasitas Pous R. A., Ilmarinen T., Jackowska J., Koelmel J. C., Ferran Vilà F., Weichbold V., Wierzbicka M., Dikkers F. G. Age of onset of recurrent respiratory papillomatosis: a distribution analysis. *Clin Otolaryngol.* 2016 Oct;41(5):448-53. <https://doi.org/10.1111/coa.12565>. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26460806
3. Xiao Y., Zhang X., Ma L., Wang J. Long-term outcomes of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Clin Otolaryngol.* 2021 Jan;46(1):161-167. <https://doi.org/10.1111/coa.13635>. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32815263
4. Abramson A. L., Steinberg B. M., Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope.* 1987;97(6):678-685. <https://doi.org/10.1288/00005537-198706000-00005>
5. James E. A., DeVoti J. A., Rosenthal D. W., Hatam L. J., Steinberg B. M., Abramson A. L., Kwok W. W., Bonagura V. R. Papillomavirus-specific CD4+ T cells exhibit reduced STAT-5 signaling and altered cytokine profiles in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *J Immunol.* 2011 Jun 1;186(11):6633-40. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004181>. Epub 2011 Apr 29. PMID: 21531896; PMCID: PMC3124771
6. Kashima H., Mounts P., Leventhal B., Hruban R. H. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993 Aug;102 (8 Pt 1):580-3. <https://doi.org/10.1177/000348949310200802>. PMID: 8394667.
7. Derkay C. S., Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope.* 2008 Jul;118(7):1236-1247. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31816a7135>. PMID: 18496162.008;118(7):1236-47.
8. Gélinas J. F., Manoukian J., Côté A. Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Apr;72(4):433-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.12.003>. Epub 2008 Feb 20. PMID: 18281102.
9. Решетов И. В., Багненко С. Ф., Крюков Е. В., Поляков В. Г., Паршин В. Д., Разумовский А. Ю., Захарова М. Л., Карпищенко С. А., Кривопапов А. А., Павлов П. В., Рябова М. А., Солдатский Ю. Л., Базаров Д. В., Пряников П. Д., Поляков Д. П., Сидоренко С. И., Сагателян М. О., Айзенштадт А. А., Чучкалова Ж. А., Мушенко В. А., Сладкова Т. В., Миронова Н. А. Консенсус по лечению больных респираторным рецидивирующим папилломатозом. *Голова и шея. Российский журнал.* 2023;3(11):99-104. <https://hnj.science/wp-content/uploads/2023/09/Pages-from-1-116-14.pdf>
Reshetov I. V., Bagnenko S. F., Krjukov E. V., Poljakov V. G., Parshin V. D., Razumovskij A. Yu., Zakharova M. L., Karpishchenko S. A., Krivopalov A. A., Pavlov P. V., Ryabova M. A., Soldatskiy Yu. L., Bazarov D. V., Pryanikov P. D., Polyakov D. P., Sidorenko S. I., Sagatelyan M. O., Ayzenshtadt A. A., Chuchkalova Zh. A., Mushenko V. A., Sladkova T. V., Mironova N. A. et al. Consensus on the treatment of patients with respiratory recurrent papillomatosis. *Golova i sheya. Rossiiskii zhurnal.* 2023;3(11):99-104. (In Russ.) <https://hnj.science/wp-content/uploads/2023/09/Pages-from-1-116-14.pdf>
10. Niyibizi J., Rodier C., Wassef M., Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014. Feb;78(2):186-97. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.11.036>. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24367938.
11. Jeong W. J., Park S. W., Shin M., Lee Y. J., Jeon Y. K., Jung Y. H., Hah J. H., Kwon T. K., Song Y. S., Kim K. H., Sung M. W. Presence of HPV type 6 in dysplasia and carcinoma arising from recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck.* 2009. Aug;31(8):1095-101. <https://doi.org/10.1002/hed.20998>. PMID: 19072996

12. Сидоренко С. И., Решетов И. В., Лопатин А. В., Путилина Е. А., Наседкин А. Н., Усачева Е. Л., Сагателян М. О., Миронов А. Ю., Костылева М. Н., Пономарева Н. И., Язева Н. А., Пряников П. Д. Принципы комплексной терапии ювенильного респираторного папилломатоза. *Голова и шея. Российский журнал*. 2021;9(4):67–76. <https://doi.org/10.25792/HN.2021.9.4.67-76>
Sidorenko S. I., Reshetov I. V., Lopatin A. V., Putilina E. A., Nasedkin A. N., Usacheva E. L., Sagatelyan M. O., Mironov A. Yu., Kostyleva M. N., Ponomareva N. I., Yazeva N. A., Pryanikov P. D. Principles of complex therapy of juvenile respiratory papillomatosis. *Head and neck. Russian Journal*. 2021;9(4):67-76. (In Russ.) <https://doi.org/10.25792/HN.2021.9.4.67-76>
13. Yuan H., Myers S., Wang J., Zhou D., Woo J. A., Kallakury B., Ju A., Bazylewicz M., Carter Y. M., Albanese C., Grant N., Shad A., Dritschilo A., Liu X., Schlegel R. Use of reprogrammed cells to identify therapy for respiratory papillomatosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1220-1227. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203055>. PMID: 23013073; PMCID: PMC4030597
14. Лазарева А. Ю., Лещева Т. Ю. Комплексное лечение рецидивирующего папилломатоза гортани и трахеи у детей. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2013;2:86–87. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23932490>
Lazareva A. Yu., Leshcheva T. Yu. Complex therapy of recurrent laryngeal and tracheal papillomatosis in children. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2013;2:86-87. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23932490>
15. Yang Q., Li Y., Ma L., Xiao Y., Wang H., Ding Y., Hu R., Wang X., Meng L., Wang J., Xu W. Long-term Outcomes of Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis with Pulmonary Involvement. *Laryngoscope*. 2021 Jul;131(7):E2277-E2283. <https://doi.org/10.1002/lary.29376>. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33411979.
16. Gélinas J. F., Manoukian J., Côté A. Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Apr;72(4):433-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.12.003>. Epub 2008 Feb 20. PMID: 18281102.
17. Khan M., Naidu T. K. Risk factors associated with severe recurrent respiratory papillomatosis. *S Afr J Infect Dis*. 2019 Nov 20;34(1):69. <https://doi.org/10.4102/sajid.v34i1.69>. PMID: 34485449; PMCID: PMC8378090.
18. Armstrong L. R., Derkay C. S., Reeves W. C. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Jul;125(7):743-748. <https://doi.org/10.1001/archotol.125.7.743>. PMID: 10406310.
19. Rabah R., Lancaster W. D., Thomas R., Gregoire L. Human papillomavirus-11-associated recurrent respiratory papillomatosis is more aggressive than human papillomavirus-6-associated disease. *Pediatr Dev Pathol*. 2001 Jan-Feb;4(1):68-72. <https://doi.org/10.1007/s100240010105>. PMID: 11200493.
20. Wiatrak B. J., Wiatrak D. W., Broker T. R., Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope*. 2004 Nov;114(11;Pt. 2;Suppl 104):1-23. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.000148224.83491.0f>. PMID: 15514560.
21. Omland T., Akre H., Lie K. A., Jebsen P., Sandvik L., Brøndbo K. Risk factors for aggressive recurrent respiratory papillomatosis in adults and juveniles. *PLoS One*. 2014. Nov 24;9(11):e113584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113584>. PMID: 25419846; PMCID: PMC4242649.; 9(11): e113584.32.
22. Li S. L., Wang W., Zhao J., Zhang F. Z., Zhang J., Ni X. A review of the risk factors associated with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: genetic, immune and clinical aspects. *World J Pediatr*. 2022. Feb;18(2):75-82. <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00496-z>. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35072893.
23. Buchinsky F. J., Valentino W. L., Ruszkay N., Powell E., Derkay C. S., Seedat R. Y., Uloza V., Dikkers F. G., Tunkel D. E., Choi S. S., Mortelliti A. J., Campisi P., Ospina J. C., Donne A. J., Sataloff R. T., Conley S. F., McClay J. E., Friedman E. M., Elden L., Tylor D. A., Rosen C. A., Smith L. J., Copley G. J., Karas D. E., Schweinfurth J. M., Myer C. M. 3rd, Wiatrak B. J., Dohar J. E., Sobol S. E., Bastian R. W., Smith R. J. H., Smith M. E., Wassie A. M., Post J. C., Ehrlich G. D. Age at diagnosis, but not HPV type, is strongly associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS One*. 2019. Jun 13;14(6):e0216697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216697>. PMID: 31194767; PMCID: PMC6563955.
24. Abramson A. L., Nouri M., Mullooly V., Fisch G., Steinberg B. M. Latent human papillomavirus infection is comparable in the larynx and trachea. *J Med Virol*. 2004. Mar;72(3):473-477. <https://doi.org/10.1002/jmv.20013>. PMID: 14748072
25. Егоров В. И., Мустафаев Д. М., Кочнева А. О. Папилломатоз гортани у детей: современное состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(5):84–90. <https://doi.org/10.17116/otorino20188305184>
Egorov V. I., Mustafaev D. M., Kochneva A. O. Papillomatosis of the larynx in children: the current state of the problem. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;83(5):84-90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20188305184>
26. Sinclair K. A., Woods C. R., Kirse D. J., Sinal S. H. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics*. 2005. Oct;116(4):815-825. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0652>. PMID: 16199688.
27. Silverberg M. J., Thorsen P., Lindeberg H., Grant L. A., Shah K. V. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*. 2003. Apr;101(4):645-652. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)03081-8](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)03081-8). PMID: 12681865
28. Бочарова И. И., Зароченцева Н. В., Власова В. А., Аксенов А. Н., Белая Ю. М., Троицкая М. В., Букина М. Ю., Будыкина Т. С., Куликова О. Н. Влияние папилломавирусной инфекции матери на состояние здоровья новорожденного. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(4):82-87. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202004182>

- Bocharova I. I., Zarochentseva N. V., Vlasova V. A., Aksenov A. N., Belaya Yu. M., Troitskaya M. V., Bukina M. Yu., Budykina T. S., Kulikova O. N. The effect of maternal papillomavirus infection on the health of the newborn. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(4):82-87. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20202004182>
29. Shah K. V., Stern W. F., Shah F. K., Bishai D. M., Kashima H. K. Risk factors for juvenile — onset recurrent respiratory papillomatosis. *Journal Pediatric Research*. 1998;43:157. <https://doi.org/10.1203/00006450-199804001-00930>
 30. Amiling R., Meites E., Querec T. D., Stone L., Singh V., Unger E. R., Derkay C. S., Markowitz L. E. Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis in the United States, Epidemiology and HPV Types-2015-2020. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 Aug 17;10(7):774-781. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab016>. PMID: 34145881; PMCID: PMC8446313
 31. Campisi P., Recurrent Respiratory Papillomatosis, Toronto: Springer International Publishing AG, 2018, p. 37, 118, <https://doi.org/10.1007/978-3-319-63823-2>
 32. Armstrong L. R., Preston E. J., Reichert M., Phillips D. L., Nisenbaum R., Todd N. W., Jacobs I. N., Inglis A. F., Manning S. C., Reeves W. C. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis*. 2000. Jul;31(1):107-109. <https://doi.org/10.1086/313914>. Epub 2000 Jul 11. PMID: 10913405
 33. Xiao Y., Wu X., Ma L., Gui J., Bai L., Ni X., Wang J. Enhanced TH2-like peripheral adaptive immune responses in Juvenile-onset Recurrent Respiratory Papillomatosis (JORRP). *Immunol Lett*. 2017 Nov;191:31-34. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.08.026>. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28860041.
 34. Rosenthal D. W., DeVoti J. A., Steinberg B. M., Abramson A. L., Bonagura V. R. T(H)2-like chemokine patterns correlate with disease severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Mol Med*. 2012. Dec. 6;18(1):1338-1345. <https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00284>. PMID: 23019074; PMCID: PMC3521785.
 35. Гизингер О. А., Радзинский В. Е. Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений. *Доктор.Ру*. 2021; 20(6): 80–86. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86>
Gizinger O. A., Radzinskiy V. E. Human Papillomavirus: Pathogenesis and Correction of Immune Disturbances. *Doctor.Ru*. 2021;20(6):80-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86>
 36. Kovalenko S., Lukashenko P., Romanovskaya A., Soldatski I. L., Bakanov S. I., Pfister H., Gerein V. Distribution and density of CD1a+ and CD83+ dendritic cells in HPV-associated laryngeal papillomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009. Feb;73(2):249-256. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.10.016>. Epub 2008 Dec 4. PMID: 19062106.
 37. Сидоренко С. И. Препараты интерферона и его индукторы в комплексной терапии ювенильного респираторного папилломатоза: дис. ... канд. мед. наук. 2001. С. 17–28.
Sidorenko S. I. Interferon preparations and its inducers in the complex therapy of juvenile respiratory papillomatosis. 2001. PhD thesis. pp. 17-28. (In Russ.)
 38. Супрун Е. Н. Состояние иммунной системы в различные возрастные периоды. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2013; 4(35):31-36. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2013-00044>
Suprun E. N. State of the immune system at different age periods. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2013; 4(35):31-36. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2013-00044>
 39. Brandsma J. L., Shylankevich M., Su Y., Roberts A., Rose J. K., Zelterman D., Buonocore L. Vesicular stomatitis virus-based therapeutic vaccination targeted to the E1, E2, E6, and E7 proteins of cottontail rabbit papillomavirus. *J Virol*. 2007. Jun;81(11):5749-5758. <https://doi.org/10.1128/JVI.02835-06>. Epub 2007 Mar 28. PMID: 17392369; PMCID: PMC1900321.
 40. Song E. Y., Shin S., Park K. U., Park M. H., Sung M. W., Kim K. H., Kwon T. K. Associations of HLA-DRB1 and -DQB1 alleles with severe recurrent respiratory papillomatosis in Korean patients. *Hum Immunol*. 2013. Aug;74(8):961-964. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.04.020>. Epub 2013 Apr 27. PMID: 23628399.
 41. Сидоренко С. И., Решетов И. В., Лопатин А. В., Путилина Е. А., Наседкин А. Н., Усачева Е. Л., Сагателян М. О., Миронов А. Ю., Костылева М. Н., Пономарева Н. И., Язева Н. А., Пряников П. Д. Принципы комплексной терапии ювенильного респираторного папилломатоза. *Голова и шея. Российский журнал*. 2021;9(4):67–76. <https://doi.org/10.25792/HN.2021.9.4.67-76>
Sidorenko S. I., Reshetov I. V., Lopatin A. V., Putilina E. A., Nasedkin A. N., Usacheva E. L., Sagatelyan M. O., Mironov A. Yu., Kostyleva M. N., Ponomareva N. I., Yazeva N. A., Pryanikov P. D. Principles of complex therapy of juvenile respiratory papillomatosis. *Head and neck. Russian Journal*. 2021;9(4):67-76. <https://doi.org/10.25792/HN.2021.9.4.67-76>
 42. Роговская С. И., Трофимов Д. Ю., Коган Е. А., Сабдулаева Э. Х. Клиническое значение молекулярных маркеров при инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2011;4:4–10. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18082068>
Rogovskaya S. I., Trofimov D. Yu., Kogan E. A., Sabdulaeva E. Kh. Clinical value of molecular markers in papillomavirus infection. *Obstetrics and gynecology*. 2011;4:4-10. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18082068>
 43. Егоров В. И., Мустафаев Д. М., Кочнева А. О. Системные и локальные изменения в иммунологическом статусе пациентов с папилломатозом гортани. *Российская оториноларингология*. 2021;20(6):78–83. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-78-83>
Egorov V. I., Mustafaev D. M., Kochneva A. O. Systemic and local changes in the immunological status of patients with laryngeal papillomatosis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(6):78-83. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-78-83>
 44. Campaner A. B., Nadais R. F., Galvão M. A., Santos R. E., Aoki T. Evaluation of density of Langerhans cells in human cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(3):361-366. <https://doi.org/10.1080/00016340601133871>. PMID: 17364314.
 45. DeVoti J., Hatam L., Lucs A., Afzal A., Abramson A., Steinberg B., Bonagura V. Decreased Langerhans cell responses to IL-36γ: altered innate immunity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Mol Med*. 2014 Aug 28;20(1):372-80. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00098>. PMID: 24950037; PMCID: PMC4153838.

46. Louw L., Seedat R., Claassen A. HPV-induced recurrent laryngeal papillomatosis: fatty acid role-players. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2008. 17 (Suppl. 1):208-2011. <http://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/17%20Suppl%201//208.pdf/>
47. Li J., Zhang T. Y., Tan L. T., Wang S. Y., Chen Y. Y., Tian J. Y., Da W. Y., He P., Zhao Y. M. Expression of human papillomavirus and prognosis of juvenile laryngeal papilloma. *Int J ClinExpMed.* 2015 Sep 15;8(9):15521-15527. PMID: 26629043; PMCID: PMC4658932. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4658932/>
48. Yamada S., Itoh T., Ikegami T., Imai A., Mochizuki D., Nakanishi H., Ishikawa R., Kita J., Nakamura Y., Takizawa Y., Okamura J., Noda Y., Iwashita T., Hariyama T., Suzuki M., Misawa K., Kawasaki H. Association between human papillomavirus particle production and the severity of recurrent respiratory papillomatosis. *Sci Rep.* 2023 Apr 6;13(1):5514. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32486-8>. PMID: 37024540; PMCID: PMC10079853.
49. Lépine C., Klein P., Voron T., Mandavit M., Berrebi D., Outh-Gauer S., Péré H., Tournier L., Pagès F., Tartour E., Le Meur T., Berlemont S., Teissier N., Carlevan M., Leboulanger N., Galmiche L., Badoual C. Histological Severity Risk Factors Identification in Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: How Immunohistochemistry and AI Algorithms Can Help? *Front Oncol.* 2021 Mar 8;11:596499. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.596499>. PMID: 33763347; PMCID: PMC7982831.
50. Huebbers C. U., Preuss S. F., Kolligs J., Vent J., Stenner M., Wieland U., Silling S., Drebber U., Speel E. J., Klussmann J. P. Integration of HPV6 and downregulation of AKR1C3 expression mark malignant transformation in a patient with juvenile-onset laryngeal papillomatosis. *PLoS One.* 2013;8(2):e57207. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057207>. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23437342; PMCID: PMC3577740.
51. Rosenberg T., Philipsen B. B., Mehlum C. S., Dyrvig A. K., Wehberg S., Chirilă M., Godballe C. Therapeutic Use of the Human Papillomavirus Vaccine on Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2019 Mar 15;219(7):1016-1025. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy616>. PMID: 30358875.

Вклад авторов:

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors:

Authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Игнатова Ольга Михайловна — врач-оториноларинголог, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства (123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское ш., 30, корп. 2); olgaentdoc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0861-216X>

Карнеева Ольга Витальевна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по учебной и научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства (123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское ш., 30, корп. 2); olya.karneeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5721-1699>

Юнусов Аднан Султанович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по детству, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства (123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское ш., 30, корп. 2); doctoradnan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7864-5608>

Поляков Дмитрий Петрович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий детским оториноларингологическим отделением, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства (123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское ш., 30, корп. 2); polyakovdp@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>

Белавина Полина Ивановна — кандидат медицинских наук, врач-оториноларинголог детского оториноларингологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства (123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское ш., 30, корп. 2); belavinapolina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2495-539X>

Information about authors

Ol'ga M. Ignatova — otorhinolaryngologist, National Medical Research Center of Otolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia (30, building 2, Volokolamskoye Highway, Moscow, Russian Federation, 123182); olgaentdoc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0861-216X>

Ol'ga V. Karneeva — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Deputy Director for Academic Affairs and Science, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medico-Biological Agency of Russia (30, building 2, Volokolamskoye Highway, Moscow, Russian Federation, 123182); olya.karneeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5721-1699>

Adnan S. Yunusov — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Deputy Director of Children's ENT-pathology, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medico-Biological Agency of Russia (30, building 2, Volokolamskoye Highway, Moscow, Russian Federation, 123182); doctoradnan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7864-5608>

Dmitrii P. Polyakov — Candidate of Sciences (Med.), Associate Professor, Head of the Children's Otorhinolaryngology Department, Leading Researcher, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medico-Biological Agency of Russia (30, building 2, Volokolamskoye Highway, Moscow, Russian Federation, 123182); polyakovdp@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>

Polina I. Belavina — Candidate of Sciences (Med.), Otolaryngologist, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medico-Biological Agency of Russia (30, building 2, Volokolamskoye Highway, Moscow, Russian Federation, 123182); belavinapolina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2495-539X>

Поступила / Received 17.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2024

Принята в печать / Accepted 29.10.2024

ОБЗОРЫ

УДК 616.31-001.31-092:623.565.23:343.148.22
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-125-136>

Особенности контузионной взрывной травмы в современных боевых условиях: этиопатогенез, клиника, военно-врачебная экспертиза

В. Г. Миронов¹, Р. Г. Макиев², И. В. Миронов³, П. М. Шешегов⁴, Л. П. Сливина⁵, В. Н. Зинкин⁶

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация

^{2,3} Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 144044, Российская Федерация

^{4,5,6} Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, 400131, Российская Федерация

¹ mironov_lor@mail.ru✉, <https://orcid.org/0000-0003-1502-7997>

² moro5555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2180-6885>

³ ilyamirono@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8382-8951>

⁴ sheshegoff.pavel@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-3786-9170>

⁵ zinkin-vn@yandex.ru

⁶ slivins@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0249-8741>

Реферат. Показаны особенности современных боевых операций. Дана характеристика поражающих факторов в генезе контузионной травмы: воздушной ударной волны и высокоинтенсивного акустического импульса. Обоснованы зоны трансформации воздушной ударной волны. Ведущими критериями эффективности ударной волны являются избыточное давление во фронте ударной волны, фаза сжатия. Обоснованы особенности акустического импульса при применении современных боеприпасов (высокая интенсивность, увеличена длительность, спектр насыщен низкими и инфразвуковыми частотами). Механизм взрывной травмы в первую очередь обусловлен действием на тело человека воздушной ударной волны и высокоинтенсивных акустических импульсов. Основу механизмов их взаимодействия с телом человека составляют деформация, ударное ускорение и перепад барометрического давления. Как следствие, в клинической картине взрывной травмы преобладают переломы конечностей, ушибы (контузия) головного мозга, сердца, легких, органов брюшной полости и поражения органа слуха (баротравма, акубаротравма, акутравма). Характер и степень поражения зависят от конкретных условий воздействия: расстояния, мощности и вида взрыва, взрывчатого вещества, а также степени защищенности человека. Представлены клинические формы контузионной травмы. Она может быть периферической и центрального генеза. К клиническим проявлениям периферической контузионной травмы относят баротравму, акубаротравму, акутравму, диагностика и экспертиза которых хорошо изучена. Особую группу составляют аффектогенные, нейродинамические или центральные воздушно-контузионные поражения. Для них характерно отсутствие внешних признаков травмы, а внутренние повреждения часто не диагностируются, поэтому их тяжесть недооценивается. Клиническими проявлениями этой формы контузии являются преимущественно слухоречевые расстройства: сурдомутизм (глухота, немота), афазия, дизартрия, дисфония и т. д. Кроме того, для аффектотравмы характерны нарушения, возникающие в центральной и вегетативной нервной системе. Показаны особенности врачебной экспертизы контузионной травмы и ее недостатки. Даны предложения для продолжения научных исследований контузионной травмы.

Ключевые слова: контузионная травма, воздушная ударная волна, акустический импульс, этиопатогенез, клинические формы, военно-врачебная экспертиза

Для цитирования: Миронов В. Г., Макиев Р. Г., Миронов И. В., Шешегов П. М., Сливина Л. П., Зинкин В. Н. Особенности контузионной взрывной травмы в современных боевых условиях: этиопатогенез, клиника, военно-врачебная экспертиза. *Российская оториноларингология*. 2024;23(6):125–136. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-125-136>

Features of contusion blast injury in modern combat conditions: etiopathogenesis, clinical picture, military medical examination**V. G. Mironov¹, R. G. Makiev², I. V. Mironov³, P. M. Sheshegov⁴, L. P. Slivina⁵, V. N. Zinkin⁶**¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russian Federation^{2,3} Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation^{4,5,6} Volgograd State Medical University, Volgograd, 400131, Russian Federation¹ mironov_lor@mail.ru✉, <https://orcid.org/0000-0003-1502-7997>² moro5555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2180-6885>³ ilyamirono@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8382-8951>⁴ sheshegov.pavel@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-3786-9170>⁵ zinkin-vn@yandex.ru⁶ slivins@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0249-8741>

Abstract. The features of modern combat operations are shown. The characteristic of the damaging factors in the genesis of concussion injury is given: an air shock wave and a high-intensity acoustic pulse. The zones of transformation of the air shock wave are substantiated. The leading criteria for the effectiveness of the shock wave are excess pressure in the shock wave front, the compression phase. The features of the acoustic pulse in the use of modern ammunition are substantiated (high intensity, increased duration, the spectrum is saturated with low and infrasound frequencies). The mechanism of explosive trauma is primarily due to the effect of an air shock wave and high-intensity acoustic pulses on the human body. The mechanisms of their interaction with the human body are based on deformation, shock acceleration, and barometric pressure drop. As a result, the clinical picture of explosive trauma is dominated by fractures of the limbs, bruises (contusion) of the brain, heart, lungs, abdominal organs, and lesions of the hearing organ (barotrauma, acoustic barotrauma, acoustic trauma). The nature and extent of the lesion depend on the specific conditions of exposure: distance, power and type of explosion, explosive as well as the degree of protection of a person. Clinical forms of contusion injury are presented. It can be of peripheral and central origin. The clinical manifestations of peripheral contusion injury include barotrauma, acoustic barotrauma, acoustic trauma, the diagnosis and examination of which are well studied. A special group consists of affectogenic, neurodynamic, or central air-contusion lesions. They are characterized by the absence of external signs of injury, and internal injuries are often not diagnosed, so their severity is underestimated. The clinical manifestations of this form of contusion are mainly auditory-speech disorders: deafness (deafness, dumbness), aphasia, dysarthria, dysphonia, etc. In addition, affective trauma is characterized by disorders that occur in the central and autonomic nervous system. The features of the medical examination of contusion injury and its disadvantages are shown. Suggestions are given for the continuation of scientific research on contusion injury.

Keywords: contusion injury, air shock wave, acoustic pulse, etiopathogenesis, clinical forms, military medical examination

For citation: Mironov V. G., Makiev R. G., Mironov I. V., Sheshegov P. M., Slivina L. P., Zinkin V. N. Features of contusion blast injury in modern combat conditions: etiopathogenesis, clinical picture, military medical examination. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(6):125-136. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-6-125-136>

Актуальность

Опыт проведения военных операций в современных условиях показывает, что боевые действия имеют свои специфические особенности по сравнению с ранее проводимыми военными операциями. Во-первых, большинство боевых операций начинается с нанесения огневых ударов, важным отличием которых является использование большого количества боеприпасов, что привело к увеличению плотности огня.

Во-вторых, появились новые системы и боеприпасы: ракетно-артиллерийское вооружение (РСЗО «Град» калибр 122 мм, «Ураган» калибр

220 мм, «Смерч» калибр 300 мм, «Торнадо» калибр 300 мм), тяжелая огнеметная система (ТОС «Солнцепек» калибр 220 мм, «Тосочка» калибр 220 мм), самоходно-артиллерийские установки (САУ «Мста», «Гиацинт», «Коалиция» калибр 152 мм, «Нона» калибр 120 мм и др.), бронетехника (танки Т-72Б3М, Т-90М, Т-14 («Армата»), авиационные комплексы (Су-34, Су-57, Миг-35, Миг-31, Ту-22 и др.) с авиационными бомбами (от 250 до 1500 кг), минометы (калибр 82, 120 и 240 мм), а также боеприпасы с повышенной разрушающей способностью на основе термобарических и объемно-детонирующих смесей и др.

В-третьих, артиллерийские, РСЗО, авиационные и инженерные боеприпасы для увеличения их поражающей эффективности стали снаряжать большим количеством взрывчатого вещества (ВВ), масса которого может быть от десятка до несколько сотен кг.

В-четвертых, все больше стали использовать высокоточное оружие, то есть оружие, способное с заданной (достаточно высокой) вероятностью поражать цель первым выстрелом (пуском) на заданное расстояние.

В-пятых, широко применяются минные заграждения, то есть искусственные инженерные препятствия для нанесения максимальных потерь (ущерба) противнику, в том числе противодействия продвижению и маневру его сил и средств.

В-шестых, личный состав в период боевых действий преимущественно перемещается на бронетехнике и/или специальном транспорте, что обеспечивает защиту его от осколочных и пулевых ранений. Кроме того, в экипировку военнослужащих включены средства индивидуальной защиты (шлемы, бронежилеты, активные наушники), предназначенные для защиты от поражающего действия механических факторов [1–4].

Ведение боевых действий с применением обычного стрелкового оружия осуществляется при непосредственном соприкосновении с противником, при зачистке освобожденных территорий, поэтому доля пулевых ранений в структуре санитарных потерь стала уменьшаться.

В настоящее время большинство поступающих на лечение раненых получили травму во время поражения боеприпасами, снаряженными ВВ (артиллерийскими, инженерными, РСЗО, минами). Как следствие, в структуре санитарных потерь в современных боевых операциях увеличивается доля пораженных с контузионной травмой. Однако военнослужащие, получившие контузию, не всегда приравниваются к военнослужащим, получившим увечье, ранение. Контузионное повреждение расценивается как заболевание или комплекс синдромов, не имеющих объективного подтверждения анатомического повреждения органа или системы, и в связи с этим пораженные не получают единовременную выплату согласно Указу Президента РФ № 98 от 05.03.2022 г. [5].

Цель работы

Показать особенности формирования и клиники контузионной травмы в результате воздействия воздушной ударной волны (ВУВ) и высокоинтенсивных акустических импульсов (АИ) в современных боевых условиях.

Характеристика поражающих факторов в генезе контузионной травмы. В современных условиях при ведении боевых действий отдается

предпочтение боеприпасам, в которых ведущим поражающим фактором является ВУВ. Она, независимо от механизма происхождения (вследствие детонации ВВ, применения термобарических и объемно-детонирующих смесей, ядерного взрыва и т. п.), приводит к поражению различных промышленных объектов (зданий, транспорта, мостов и др.), объектов вооружения и военной техники, а также живой силы. По мере удаления ВУВ от эпицентра взрыва происходит ее асимптотическая трансформация в АИ [6].

Для оценки поражающего действия ВУВ используют различные параметры (избыточное давление на фронте, длительность фазы сжатия и фазы разряжения, площадь импульса и др.) в зависимости от решаемых задач (научные, прикладные, военные, медицинские и др.). Основными из них являются избыточное давление на фронте, импульс положительной фазы, длительность фазы сжатия, так как они в первую очередь позволяют оценить интенсивность ударной волны. Эти параметры зависят от массы и типа ВВ, места расположения взрывающегося устройства над уровнем земли, условий взрыва и расстояния до эпицентра. По мере удаления от места взрыва динамические характеристики ВУВ уменьшаются, и на значительном расстоянии она превращается в акустическую. В процессе распространения ударно-акустическая волна проходит несколько этапов трансформации [7, 8].

Зона формирования ВУВ (или ближняя зона). В зоне эпицентра при взрыве ВВ возникает волна детонации, представляющая собой экзотермический химический процесс превращения твердого (реже — жидкого) ВВ в газообразные продукты. Практически мгновенно расширяясь, газы создают мощное давление на окружающую среду. В этой зоне уровень избыточного давления достигает огромных значений (от 700 кПа и выше), что приводит к сильному (практически полному) разрушению наземных сооружений, объектов вооружения и военной техники и безвозвратным потерям живой силы. Критериальным параметром для оценки эффективности ВУВ в этой зоне является избыточное давление на фронте ударной волны.

Зона сформировавшейся ВУВ (или дальняя зона). ВУВ в этой зоне преобразуется в волну обычного профиля, это область резкого сжатия среды, которая в виде сферического слоя распространяется во все стороны от места взрыва со сверхзвуковой скоростью без диссипативных потерь. Все параметры подчиняются закону подобия, и это позволяет определить их для любого ВВ. По поражающему действию на материальные объекты и живую силу избыточное давление ударной волны в этой зоне соответствует 10–700 кПа. Действие ВУВ характеризуется выраженными разрушения-

ми наземных сооружений, объектов вооружения и военной техники, а также наличием безвозвратных и большого количества санитарных потерь живой силы (преимущественно тяжелой и средней степени тяжести). Критериальными параметрами поражения в этой зоне являются избыточное давление ударной волны, длительность фазы сжатия и значение импульса.

Переходная зона ВУВ в акустическую. По мере удаления от эпицентра взрыва происходит трансформация ВУВ в АИ. Избыточное давление на фронте волны снижается обратно пропорционально квадрату расстояния, и при этом происходит уменьшение крутизны («размывание») переднего фронта, расширение фазы сжатия и асимптотическое снижение скорости распространения до скорости звука. В настоящее время количественные характеристики параметров ВУВ для этой зоны четко не установлены. Ряд авторов предлагают верхней границей для этой зоны избыточное давление на фронте волны принимать менее 10–100 кПа, а нижней — 2 кПа [7, 8]. Действие ВУВ в этой зоне приводят к незначительным разрушениям наземных сооружений, объектов вооружения, военной техники и санитарным потерям (преимущественно легкой степени тяжести).

Акустическая зона. На больших расстояниях от эпицентра взрыва ВУВ асимптотически превращается в звуковой импульс, который имеет синоним АИ. Длительность последнего имеет широкую вариацию и зависит от ряда факторов (масса и тип ВВ, способ подрыва и др.). При распространении ВУВ происходит атмосферное поглощение звука в первую очередь высоких частот, а низкие сохраняются и, как следствие, спектральный состав АИ смещается в область низких и инфразвуковых частот. Имеется прямая зависимость длительности и спектра АИ от мощности взрыва. Поэтому при применении боеприпасов, в которых используется большая масса ВВ, образуются АИ большой длительности (более 50 мс) с преобладанием в его спектре низких и инфразвуковых частот (от 250 Гц и ниже) [9].

Верхней границей акустической зоны принято считать уровень звукового давления 160–180 дБ, а нижней — 110 дБА по уровню звука, измеренному по шкале А или 120 дБ по инфразвуку, что соответствует верхним границам, определенным санитарными нормами для этих физических факторов [10]. Это зона нелетального действия, в которой происходят временное снижение бое- и трудоспособности личного состава [11–13], а также повреждение органа слуха, центральной и вегетативной нервной системы, легких и др. [14–16].

Таким образом, при взрыве боеприпасов образуются ударно-акустические волны, которые

надо рассматривать как ведущие причины в генезе контузионной травмы.

Механизм действия ударно-акустической волны. Воздушная ударная волна. Основным поражающим фактором минно-взрывного ранения является ВУВ. Скорость детонации в эпицентре взрыва достигает 9000 м/с, как следствие, в эпицентре взрыва скачкообразно возрастают давление, плотность и температура воздушных масс. Плотный слой сжатого воздуха (до тысяч кПа) распространяется со сверхзвуковой скоростью от источника взрыва в форме расширяющегося шара или полусферы. В последующее мгновение в течение тысячных и сотых долей секунды давление в этой точке падает ниже нормального уровня. Таким образом, ударная волна формирует фронт избыточного давления (по типу плоскости), положительную (волна сжатия) и отрицательную (волна разрежения) фазы. Любая поверхность, на которую действует ВУВ, испытывает последовательно механический удар (действие фронта избыточного давления), сжатие (действие положительного давления фазы сжатия) и разрежения (действие отрицательного давления фазы разрежения). Фронт избыточного давления и фаза сжатия оказывают прямое механическое действие на тело человека и приводят к различным травмам органов, тканей, костей (переломы, контузии, разрывы и др.) [6, 17].

Процесс воздействия ВУВ на человека осуществляется в две стадии. Первая — очень короткая (микросекунды), продолжающаяся от момента соприкосновения фронта ударной волны с телом до полного его обтекания. В этой стадии действует динамический напор ударной волны на тело человека. Такое соударение двух механических систем приводит к деформации биологических тканей, органов, сосудов и их разрушению. В зависимости от плотности тканей, их крепления в человеческом теле выделяются две области, в которых проявляется повреждающее действие за счет деформационных сдвигов: дорсальная (голова, шея, позвоночник) и конечности. Основным клиническим проявлениям такого механизма повреждения являются переломы костно-мышечной системы и опорно-двигательного аппарата.

В табл. 1 представлены основные параметры механической прочности биологических тканей человека, которые можно использовать как прогностические критерии повреждения органов и тканей человека в зависимости от уровня избыточного давления.

Из табл. 1 следует, что среди тканей человека наибольшей механической прочностью обладают костные структуры. Для их разрушения требуется уровень избыточного давления в несколько десятков и сотен атмосфер, то есть это ближняя и дальняя зоны ВУВ. Механическое по-

Параметры прочности биологических тканей человека [18]

Таблица 1

Strength parameters of human biological tissues [18]

Table 1

Параметр	Биологическая ткань				
	Коллаген	Эластин	Сосуды головного мозга	Артерии, вены	Костная ткань
Модуль Юнга, Па	10^4-10^7	10^5	10^2	10^3	10^9
Относительная продольная деформация, %	10	200–300	12–30	50–150	1,4

вреждение внутренних органов, структурную основу которых составляет соединительная ткань из коллагеновых и эластических волокон, можно ожидать преимущественно в зоне сформировавшейся ударной волны. Ткани и органы, в которых преобладают эластические волокна, за счет высокой продольной деформации менее подвержены повреждениям. Надо отметить, что барабанная перепонка, основу которой составляют продольные коллагеновые волокна, имеет низкий порог продольной деформации, поэтому она наиболее часто повреждается при действии ВУВ, начиная с акустической зоны. Относительно невысокую механическую прочность имеют кровеносные сосуды, особенно головного мозга, поэтому их повреждение надо ожидать с акустической зоны.

Соударение тела человека с ВУВ приводит к появлению ударного ускорения различных частей тела и органов, имеющих разные плотности и удельный вес. В результате происходит смещение в теле человека органов/тканей по отношению друг к другу и окружающим их анатомическим образованиям (череп, грудная клетка, брюшная полость, малый таз). Чем выше разница в удельном весе структурного комплекса, тем больше амплитуда смещения, а значит, выше вероятность их повреждения. В табл. 2 представлены значения относительной плотности органов и тканей, которые можно использовать как прогностические критерии повреждения органов/тканей при действии ВУВ на человека.

Из табл. 2 следует, что наименьшую относительную плотность имеют легкие, поэтому при действии ВУВ они имеют наибольшую амплитуду смещения. Однако костно-мышечный каркас грудной клетки не дает им возможность полного

смещения, поэтому они соударяются со стенками грудной клетки и повреждаются. Кроме того, тесное взаиморасположение легочно-сердечного комплекса и крепление легких к трахеобронхиальному дереву создают различные сдвиги по амплитуде по отношению друг к другу этих структур, что сопровождается повреждениями этих органов, в первую очередь паренхимы и сосудов легких. Различное соотношение относительной плотности головного мозга и черепной коробки является основным механизмом смещения головного мозга и соударение его с костными структурами черепа.

Смещение органов и тканей за счет различного удельного веса лежит в генезе повреждения не только головного мозга и легких, но и повреждения сердца и органов брюшной полости (печень, желудок, кишечник). Клинические проявления широко варьируют от их ушиба (контузии) до разрушения тканей и органов [17].

Вторая — более длительная (от нескольких до десятка миллисекунд) — занимает всю фазу сжатия, когда происходит быстрый перепад давления от высоких значений до нуля. Резкое изменение барометрического давления является биофизическим механизмом, приводящим к повреждению в первую очередь воздухосодержащих органов и полостей (легкие, кишечник, орган слуха, носоглотка) по типу баротравмы.

Для оценки степени повреждения человека при взрывной травме можно использовать уровень избыточного давления на фронте ударной волны [6, 17]:

– легкая, возникающая при избыточном давлении 20–40 кПа и характеризующаяся ушибами, вывихами, временными повреждениями слуха (акутравма), общей контузией;

Относительная плотность (по отношению к воде) органов и тканей человека [18]

Таблица 2

Relative density (in relation to water) of human organs and tissues [18]

Table 2

Орган и ткани				
Легкие (с воздухом)	Сердце	Головной мозг	Печень	Костная ткань
0,26	1,03	1,04	1,05	1,99

– средняя, появляющаяся при избыточном давлении 40–60 кПа, характеризующаяся серьезными контузиями всего организма, повреждениями органа слуха, кровотечением из носа и ушей, а также вывихами конечностей;

– тяжелая, возникающая при избыточном давлении 60–100 кПа, характеризующаяся сильными контузиями всего организма, переломами конечностей и сильными кровотечениями из носа и ушей, баротравмами;

– крайне тяжелая, наблюдающаяся при избыточном давлении свыше 100 кПа; она часто приводит к летальному исходу.

Высокоинтенсивные акустические импульсы. В санитарных нормах [10] импульсный шум — это единичное звуковое событие длительностью менее 1 с, которое рекомендовано оценивать по пиковому уровню звука, измеренному по шкале «С». При оценке импульсных шумов чаще всего применяются амплитудно-временные параметры. Однако современные АИ взрывного генеза «широкие», то есть продолжительностью больше 50 миллисекунд, высокоинтенсивные (до 160–180 дБ) и в их спектре преобладают низкие частоты звукового диапазона (31,5–250 Гц) и инфразвук (от 16 Гц и ниже). Последнее обстоятельство играет важную роль в формировании повреждений при действии АИ на человека.

Воздействие АИ интенсивностью от 120 дБ и выше, когда спектр звуковых частот приходится на зону высокой чувствительности человеческого уха (1500–3000 Гц), приводит к развитию острой акустической травмы. Это проявляется кровоизлиянием и расширением сосудов в барабанной перепонке, набуханием клеток кортиева органа и нарушением восприятия звуковой информации вплоть до полной глухоты.

Интенсивность импульса от 140 дБ (200 Па) и выше вызывает быстрый перепад давления между уровнем давления внешней среды и внутриполостным давлением наружного и среднего уха и евстахиевой трубой носоглотки. Резкое колебание атмосферного давления приводит к травме барабанной перепонки (вплоть до полного разрушения) и слуховых косточек, то есть развивается баротравма. Степень ее определяется динамикой перепада давления, упругостью барабанной мембраны и проходимостью слухового канала.

При уровнях АИ свыше 160 дБ вероятность баротравмы резко увеличивается и может произойти контузия не только органа слуха, но и головного мозга. В кортиевом органе волосковые клетки, звуковые рецепторы могут быть необратимо повреждены, что сопровождается потерей слуха от легкой до глубокой степени. Кроме того, интенсивность изменения избыточного давления от взрыва может привести к повреждению кровеносных сосудов и нервных путей в слуховой си-

стеме. В то же время у пострадавших может быть дефицит слуховой обработки при нормальных порогах слуха. Сочетание этих эффектов может привести к потере слуха, звону в ушах, головной боли, головокружению и затруднению восприятия звука, что будет расцениваться как акустическая или аффектотравма [19, 20].

Увеличение длительности АИ сопровождается насыщением спектра низкими и инфразвуковыми частотами, которые оказывают повреждающее действие на орган слуха [21, 22], головной мозг и внутренние органы (особенно легкие) [23, 24]. Это проявляется нарушением структуры и клеток органов, микроциркуляции, регуляции биохимических процессов и метаболизма биологически активных веществ в крови и тканях [24, 25].

Таким образом, механизм контузионной взрывной травмы обусловлен действием на человека ВУВ и высокоинтенсивных АИ. Основу их патогенеза составляют деформация, ударные ускорения и резкий перепад барометрического давления. Как следствие, в клинической картине взрывной травмы преобладают ушибы (контузия) головного мозга, сердца, легких, органов брюшной полости и поражение органа слуха (баротравма, акубаротравма, акустическая травма). Характер и степень повреждения человека зависят от конкретных условий воздействия: расстояния, мощности и вида взрыва, а также степени защищенности военнослужащих.

Клиническая картина контузионного поражения. Контузия (от лат. *contusio*) — это ушиб. Ушиб возникает при ударе тела о твердый предмет (куски бетона, кирпичи, деревянные конструкции, падение на твердый грунт и т. п.) или как непосредственное действие ВУВ. Диагностика таких повреждений не затруднена, так как имеются характерные клинические признаки ушиба: кровоизлияния, кровоизлияния, повреждения целостности кожных покровов, переломы костей и др.

В боевых условиях под контузионным повреждением понимается травма, полученная в результате прямого действия на человека ударно-акустической волны. В. И. Воячек [26] предложил разделять воздушно-контузионные поражения на центральные и периферические. В последнем случае страдают орган слуха и головной мозг, реже изолированно, чаще совместно. В настоящее время принято выделять следующие формы периферического воздушно-контузионного поражения при взрывной травме:

– баротравма — это механическое повреждение анатомических структур органа слуха наружного (барабанной перепонки) и/или среднего (слуховых косточек) отдела органа слуха в результате воздействия избыточного давления фронта ВУВ и/или высокоинтенсивного АИ, перепада

давления, приводящее к развитию кондуктивной тугоухости;

- акутравма — это поражение органа слуха в результате воздействия на него высокоинтенсивной звуковой волны (АИ), приводящее к развитию острой сенсоневральной тугоухости;

- акубаротравма — это одновременное совместное воздействие ВУВ и высокоинтенсивного АИ (свыше 160 дБ).

Клиника этих видов травм хорошо изучена, разработаны диагностика и тактика лечения в зависимости от формы и тяжести повреждения. Как правило, такие пациенты госпитализируются в оториноларингологический стационар [27, 28]. ВУВ оказывает патологическое воздействие на головной мозг, которое проявляется в развитии закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ), протекающей с клиникой сотрясения или ушиба головного мозга. В этих случаях пораженные проходят лечение в неврологическом стационаре.

В современных условиях доля легкораненых с периферической воздушно-контуживной травмой составляет 20%. Из них изолированная акубаротравма встречается в 10%, сочетание акубаротравмы с ЗЧМТ — 70%, а в остальных случаях были сочетанные поражения (осколочные ранения, поражение органа зрения, переломы костей). Лечение пораженных с сочетанной периферической воздушно-контуживной травмой осуществляется в зависимости от клиники и тяжести поражения в профильном отделении [29].

Военно-врачебная экспертиза периферической воздушно-контуживной травмы не представляет трудностей. При легких степенях с хорошей положительной динамикой лечения пациенты выписывались в воинскую часть. При тяжелых формах пациентов направляют на реабилитацию в медицинские учреждения санаторного типа или им предоставляют отпуск по болезни [30].

Особую группу составляют аффектогенные, нейродинамические или центральные воздушно-контуживные поражения. Они характеризуются отсутствием внешних повреждений, а внутренние повреждения часто не распознаются, и их тяжесть недооценивается. При этих поражениях внешний фактор, обусловивший развитие контуживных синдромов, не пропорционален силе их воздействия. К примеру, у контуживного с явлениями двусторонней глухоты не определяются отоскопические и аудиологические признаки поражения органа слуха. Для таких контужив характерны нарушения в центральной нервной системе и вегетативных центрах, проявляющиеся в ряде расстройств функций ЛОР-органов: чувствительности, двигательного аппарата, вазомоторной функции, обоняния, вкуса, глоточных рефлексов, выявляются парадоксальные вести-

булярные реакции, оказываются извращенными симптомы поражения периферического отдела вестибулярного анализатора. Кроме того, клиническими проявлениями этой формы контужив могут быть психическое угнетение, хромота, тик головы и лица, светобоязнь, болевая анестезия и гиперестезия и др. Ведущее место при центральной воздушно-контуживной травме занимают слухоречевые расстройства: сурдомутизм (глухота, немота), афазия, дизартрия, дисфония и т. д.

По материалам лечения легкораненых со сроками лечения до 30 суток 10% поступивших имеют аффектогенные повреждения. Они жалуются на головную боль, снижение остроты зрения, слуха, шум высокочастотного характера в ушах, нарушения речи (дизартрия, логоневроз), осиплость голоса или афонию. Часто встречаются жалобы на чувство онемения на стороне поражения, потливость, возникновение болевых ощущений на стороне поражения без наличия ушибов, ранений, нарушение сна.

При сборе анамнеза выясняется, что после артиллерийского или минометного обстрела приблизительно у 50% пострадавших наступает потеря сознания. Это зависит от близости разорвавшегося снаряда, его мощности, степени защищенности (каска, бронезилет, укрытие). Практически все жалуются на временную дезориентацию (от нескольких секунд до 5–10 минут), сильную головную боль, звон в ушах, тошноту, рвоту, головокружение, нарушение зрения, а у некоторых возникает заикание, появляется дизартрия, кровотечение из носа и ушей. Как правило, все пораженные хорошо помнят предшествующие события (отсутствие амнезии) и хорошо оценивают свое состояние, наступившее после обстрела. В то же время каких-либо телесных повреждений на туловище, конечностях, голове у них не отмечается.

Первая медицинская помощь таким раненым оказывается непосредственно на поле боя. Однако своевременная эвакуация в ближайшее медицинское учреждение не всегда возможна, поэтому раненые могут оставаться в подразделении и продолжать выполнять боевую задачу до нескольких суток. Кроме того, после госпитализации в ОМедБ или МОСН не все раненые могут быть своевременно осмотрены неврологом, нейрохирургом, ЛОР-врачом. Поэтому часть симптоматики, возникшей сразу после воздействия ВУВ, исчезает или снижается их интенсивность, в частности головная боль, шум в ушах, головокружение, восстанавливается полностью или частично слух. В форме № 100 у таких раненых стоят два диагноза: «Закрытая черепно-мозговая травма. Сотрясение головного мозга» и «Акубаротравма». Примерно у 80% пораженных эти диагнозы ставятся под вопросом. При

перемещении по этапам эвакуации пораженный осматривается врачами-специалистами и прибывает на конечный этап с диагнозами: «Астеноневротическое состояние ситуационно обусловленное» или «Цефалгический синдром», «Упорная головная боль», «Субъективный ушной шум», «Логоневроз», «Дизартрия». Такие пораженные могут быть госпитализированы в неврологическое, оториноларингологическое или терапевтическое отделение. К сожалению, не все из них с указанной симптоматикой в первые трое суток после получения ранения могут быть осмотрены неврологом или нейрохирургом. Поэтому диагноз «Закрытая черепно-мозговая травма. Сотрясение головного мозга» устанавливается не всем пораженным, а только единицам, и он может быть снят на последующем этапе эвакуации.

Данная категория раненых при наличии четких анамнестических данных о состоянии здоровья в момент и после получения травмы, наличии жалоб, перечисленных выше, не имеют каких-либо объективных данных об органических нарушениях со стороны нервной системы, органов слуха, речи, голоса и зрения. Это травма классифицируется как нейродинамическое повреждение или аффектогенная. Такие пораженные, находясь в соматических отделениях, не получают адекватную, положенную им специализированную нейропсихиатрическую и психологическую помощь. Прогноз при аффектогенных травмах в большинстве случаев благоприятный. Клинические симптомы, не имеющие органических изменений, разрешаются самостоятельно на фоне симптоматической терапии. Длительность процесса выздоровления таких пораженных может быть от нескольких дней до 2–3 месяцев. Однако стойкая глухота, пороки речи могут оставаться пожизненно. Это зависит от степени и глубины повреждения нейронных связей головного мозга [31].

Проблемы военно-врачебной экспертизы контузионной травмы. Военно-врачебная экспертиза контузионной травмы центрального происхождения затруднена, так как имеющиеся психосоматогенные поражения не классифицируются как контузионное поражение и их нет в МКБ-10. Они имеют код как заболевание или синдром, преимущественно относящийся к рубрике «Психические расстройства и расстройства поведения». Поэтому при кодировании этой патологии используют следующие нозологические единицы, имеющиеся в международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра:

- повреждение в результате военных действий — Y36.2,
- постконтузионный синдром — F07.2,
- острая реакция на стресс — F43.0,
- астеноневротический синдром — F48.0,

- нарушения речи — F80,
- субъективный ушной шум — H93.1,
- логоневроз — F98.5.

Некоторыми врачами после тщательного сбора анамнеза заболевания в формулировку диагноза добавляется фраза «минно-взрывная» или «взрывная травма». Например: «Минно-взрывная травма от 10.03.2023 г. Астеноневротическое состояние ситуационно обусловленное. Субъективный ушной шум. Логоневроз». По существу это правильно, так как это контузионное поражение в результате воздействия ВУВ после взрыва, т. е. это первичное взрывное повреждение. Считаем, что в таких случаях нужно использовать следующую формулировку диагноза: «Взрывная травма от (указывается дата). Аффектотравма или (контузионное поражение) в виде (указать клинические синдромы)», код по МКБ-10 указывать по преобладающему синдрому.

Лица, получившие контузионное поражение описанного характера, не получают выплаты по [5], несмотря на то что этим документом предусмотрена выплата лицам, получившим контузию, травму, увечье. Это связано с тем, что чисто контузионное повреждение оценивается врачами не как обычное заболевание, а как состояние, не имеющее объективных данных органического повреждения анатомических структур того или иного органа или системы для постановки соответствующего диагноза.

В связи с тем что данный контингент пораженных не получает справки о ранении для получения выплат, а сам пострадавший считает, что диагностированная контузия имеет формулировку «взрывная травма», поэтому у него имеются основания для обращения в органы правосудия. Для получения справки о ранении для предусмотренных выплат согласно [5] начинается длительная и порой безуспешная переписка представителей правоохранительных органов и адвокатов с начальниками военно-медицинских организаций, где пострадавший военнотрудовой лечился и была проведена военно-врачебная экспертиза. Нередко к этому подключаются общественность и информационные средства и возникает социальное напряжение в обществе.

Заключение

Взрывная травма — это многофакторное поражение, возникающее вследствие воздействия на человека различных факторов взрыва (ВУВ, АИ, первичные и вторичные ранящие снаряды, пламя, токсические продукты и др.), что вызывает повреждение различной степени тяжести [32, 33].

Основным поражающим фактором взрыва является ВУВ, которая при распространении от эпицентра взрыва трансформируется в АИ. В процессе ее эволюции можно выделить четыре зоны:

зона формирования ВУВ, зона сформировавшейся ВУВ, переходная зона ВУВ в акустическую, акустическая зона. Для каждой из них определены критериальные параметры, определяющие характер и степень поражения материальных объектов и живой силы. При оценке поражения надо ориентироваться в первую очередь на избыточное давление ударной волны.

В современных боевых условиях среди взрывных повреждений все чаще стала встречаться контузионная травма, что можно объяснить рядом особенностей современных военных операций. В настоящее время под контузией понимают общую травму организма, возникшую в результате механического воздействия ВУВ и высокоинтенсивного АИ. Расстройства слуха и речи являются частыми спутниками коммоционно-контузионного синдрома, как и потеря сознания, которая может быть частичной или полной. В одних случаях на всем протяжении болезни преобладают симптомы поражения нервной системы, а поражения ЛОР-органов отходят на второй план, в других — общая симптоматика выражена лишь в раннем периоде, а в клинической картине преобладают слухоречевые расстройства [34–36].

Контузионное повреждение многообразно по клиническим проявлениям, и на сегодняшнем этапе развития медицины не имеется объективных данных, подтверждающих патологические изменения в структурах головного мозга, особенно при контузии центрального или нейродинамического происхождения. Наличие разнообразных нарушений со стороны центральной и вегетативной нервной системы требует участия в лечении таких пораженных врачей-психиатров и психологов. Контузионная травма взрывного генеза требует продолжения фундаментальных научных исследований для выявления структурных и нейродинамических нарушений головного мозга с использованием современных достижений, особенно в области электронной микроскопии, лучевой диагностики и др.

Целесообразно подготовить для врачей «Методические рекомендации по клинике, диагностике, лечению на этапах эвакуации и экспертизе контузионного повреждения», а также провести научно-практическое обсуждение (конференции, совещание) по вышеизложенной проблеме с привлечением военных и гражданских специалистов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Балык О. А., Шешегов П. М., Харитонов В. В., Ахметзянов И. М., Зинкин В. Н. Профилактика неблагоприятного воздействия шума на здоровье военнослужащих (часть вторая). *Вопросы оборонной техники. Серия 16: Технические средства противодействия терроризму*. 2018;5-6(119-120):141–150. https://vot16.ru/arhiv_vot/2018/vypusk_119_-120/
2. Зинкин В. Н., Ахметзянов И. М., Логаткин С. М. и др. Обоснование использования средств защиты от вредного действия импульсного шума при стрельбе из стрелкового оружия и средств ближнего боя. *Вопросы оборонной техники. Серия 16: Технические средства противодействия терроризму*. 2012;3-4:64–71. Zinkin V. N., Akhmetzyanov I. M., Logatkin S. M. et al. Justification for the use of means of protection against the harmful effects of impulse noise when shooting from small arms and close combat weapons. *Voprosy oboronnoy tekhniki. Seriya 16: Texnicheskie sredstva protivodejstviya terrorizmu*. 2012;3-4:64-71. (In Russ.)
3. Дворянчиков В. В., Ахметзянов И. М., Миронов И. В., Гаврилов Е. К., Зинкин В. Н., Гушчин П. С. Основные направления профилактики шумовой патологии в Вооруженных силах Российской Федерации. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;3(63):26–32. <https://elibrary.ru/item.asp?id=37298615> Dvoryanchikov V. V., Akhmetzyanov I. M., Mironov I. V., Gavrilov E. K., Zinkin V. N., Gushchin P. S. The main directions of prevention of noise pathology in the armed forces. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2018;3(63):26-32. (In Russ.) <https://elibrary.ru/item.asp?id=37298615>
4. Зинкин В. Н., Шешегов П. М., Сливина Л. П. Обоснование выбора средств индивидуальной защиты от шума для инженерно-авиационных специалистов государственной авиации. *Безопасность труда в промышленности*. 2020;7:54–59. <https://doi.org/10.24000/0409-2961-2020-7-54-59> Zinkin V. N., Sheshegov P. M., Slivina L. P. Substantiation of the Choice of Personal Protective Equipment against Noise for Engineering-Aviation Specialists of the State Aviation. *Bezopasnost' truda v promyshlennosti*. 2020;7:54-59. (In Russ.) <https://doi.org/10.24000/0409-2961-2020-7-54-59>
5. Указ Президента РФ от 05.03.2022 № 98 «О дополнительных социальных гарантиях военнослужащим, лицам, проходящим службу в войсках национальной гвардии Российской Федерации, и членам их семей». Decree of the President of the Russian Federation of 05.03.2022 No. 98 „On additional social guarantees for military personnel, persons serving in the troops of the National Guard of the Russian Federation, and members of their families“
6. Физика взрыва. Под редакцией Л. П. Орленко. В 2 т. М.: Физматлит, 2004. Т. 1. 932 с. Physics of explosion. Ed. L.P. Orlenko. In 2 t. Moscow: Fizmatlit, 2004. T. 1. 932 p. (In Russ.)
7. Скиба С. П., Евсеев В. В., Пирожков М. В., Зинкин В. Н. Рекомендации по измерению критериальных параметров ударно-акустической волны в различных зонах трансформации. Материалы XII Международной научно-технической конференции. Пенза: Изд-во ПГУ, 2020. С. 174–177. Skiba S. P., Evseev V. V., Pirozhkov M. V., Zinkin V. N. Recommendations for measuring the criterion parameters of a shock-acoustic wave in various transformation zones. Proceedings of the XII International Scientific and Technical Conference. Penza: Publishing house of PSU, 2020, pp. 174-177.

8. Скиба С. П., Драган С. П., Алтынов И. В. и др. Особенности измерения параметров ударно-акустической волны в зависимости от ее трансформации. Защита от повышенного шума и вибрации: сборник докладов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 2023. С. 189–198.
Skiba S. P., Dragan S. P., Altynov I. V. et al. Features of measuring the parameters of a shock-acoustic wave depending on its transformation. Protection against increased noise and vibration: collection of reports of the IX All-Russian scientific and practical conference with international participation, 2023, pp. 189-198.
9. Ахметзянов И. М., Зинкин В. Н., Логаткин С. М., Петреев И. В., Кузнецов С. М., Драган С. П. Импульсный шум при стрельбе из стрелкового оружия и средств ближнего боя как фактор военного труда. *Военно-медицинский журнал*. 2012;333(6):52–57. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20862935>
Akhmetzyanov I. M., Zinkin V. N., Logatkin S. M., Petreev I. V., Kuznetsov S. M., Dragan S. P. Impulse noise at shooting from small arms and close combat weapon as the factor of military work. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 2012;333(6): 52-57. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20862935>
10. СанПиН 1.23685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания».
SanPiN 1.23685-21 „Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and (or) harmlessness of environmental factors for humans“. (In Russ.)
11. Зинкин В. Н., Шешегов П. М. Механизмы действия авиационного шума на профессиональную работоспособность и надежность. *Noise Theory and Practice*. 2021;2(24):165–182. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45771390>
Zinkin V. N., Sheshegov P. M. Mechanisms of action of aircraft noise on professional performance and reliability. *Noise Theory and Practice*. 2021;2(24):165-182. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45771390>
12. Зинкин В. Н., Солдатов С. К., Шешегов П. М., Чуманов Ю. А., Харитонов В. В. Шум как фактор риска снижения работоспособности и профессиональной надежности авиационных специалистов. *Проблемы безопасности полетов*. 2014;8:3–28. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22454625>
Zinkin V. N., Soldatov S. K., Sheshegov P. M., Chumanov Yu. A., Kharitonov V. V. Noise reduction as a risk factor efficiency and technical reliability of aviation specialists. *Problemy bezopasnosti poletov*. 2014;8:3-28. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22454625>
13. Zhdanko I. M., Zinkin V. N., Soldatov S. K. et al. Fundamental and applied aspects of preventing the adverse effects of aviation noise. *Human Physiology*. 2016;42(7):705-714.
14. Иванов Н. И., Зинкин В. Н., Сливина Л. П. Биомеханические механизмы действия низкочастотных акустических колебаний на человека. *Российский журнал биомеханики*. 2020;24(2):216–231. <https://doi.org/10.15593/RZhBiomeh/2020.2.09>
Ivanov N. I., Zinkin V. N., Slivina L. P. Biomechanical mechanisms of action of low-frequency acoustic vibrations on a person. *Rossiiskii zhurnal biomexaniki*. 2020;24(2):216-231. (In Russ.) <https://doi.org/10.15593/RZhBiomeh/2020.2.09>
15. Зинкин В. Н., Солдатов С. К., Шешегов П. М. Особенности патологического действия авиационного шума на орган слуха инженерно-технического состава авиации. *Вестник оториноларингологии*. 2007;6:25–29. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9600599>
Zinkin V. N., Soldatov S. K., Sheshegov P. M. Characteristics of a negative effect of aviation noise on hearing organ of aircraft maintenance personnel. *Vestnik otorinolaringologii*. 2007;6:25-29. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9600599>
16. Zinkin V., Vasilyeva I., Bupalov V., Osetrov A. High-intensity low-frequency acoustic vibrations have the critical effect on the lungs. *Akustika*. 2019;32:5-9.
17. Боевая хирургическая травма: учебное пособие. СПб.: ВМедА, 1997. 33 с.
Combat surgical trauma. Study guide. St. Petersburg: VMedA, 1997. 33 p. (In Russ.)
18. Березовский В. А., Колотилов Н. Н. Биофизические характеристики тканей человека. Киев: Наукова думка. 1990. 224 с.
Berezovskii V. A., Kolotilov N. N. Biophysical characteristics of human tissues. Kiev: Naukova dumka, 1990. 224 p. (In Russ.)
19. Chxve, Chxol` Xi. Mechanisms and Treatment of Blast Induced Hearing Loss. *Korean Journal of Audiology* 2012;16(3):103-107. <https://doi.org/10.7874/kja.2012.16.3.103>. PMC 3936657. PMID 24653882.
20. Gallun F. Effects of blast exposure on central auditory function: a review. 2012;49(7):1059-1074. <https://doi.org/10.1682/JRRD.2010.09.0166>. PMID 23341279.
21. Панкова В. Б., Федина И. Н. Профессиональные заболевания ЛОР-органов: руководство; под общ. ред. И. В. Бухтиярова, Н. А. Дайхеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 544 с.
Pankova V. B., Fedina I. N. Occupational diseases of ENT organs: guidelines; edited by I. V. Bukhtiyarov, N. A. Daikhes. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 544 p. (In Russ.)
22. Зинкин В. Н., Миронов В. Г., Солдатов С. К., Шешегов П. М. Особенности патологического действия авиационного шума на орган слуха инженерно-технического состава авиации. *Российская оториноларингология*. 2007; 6(31):69–74. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9908561>
Zinkin V. N., Mironov V. G., Soldatov S. K., Sheshegov P. M. Peculiarities of the pathological effect of aircraft noise on the hearing organ of aviation engineering and technical personnel. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2007;6(31):69-74. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9908561>
23. Зинкин В. Н., Свидовый В. И., Ахметзянов И. М. Неблагоприятное влияние низкочастотных акустических колебаний на органы дыхания. Профилактическая и клиническая медицина. 2011;3:280–283. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21400815>
Zinkin V. N., Svidovyi V. I., Akhmetzyanov I. M. Adverse influence of low-frequency noise on respiratory organs *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. 2011;3:280–284. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21400815>

24. Зинкин В. Н. Биофизические основы действия акустических колебаний. Системный анализ в медицине (SAM 2016). Материалы X международной научной конференции. 2016:13–17.
Zinkin V. N. Biophysical bases of action of acoustic vibrations. Systems analysis in medicine (SAM 2016). Proceedings. X international scientific conference. 2016:13-17. (In Russ.)
25. Зинкин В. Н. Биомеханические основы повреждающего действия низкочастотных акустических колебаний. Защита от повышенного шума и вибрации: сборник докладов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. СПб., 2019:503–515.
Zinkin V. N. Biomechanical bases of damaging action of low-frequency acoustic vibrations. Protection from increased noise and vibration: collection of reports of the VII All-Russian scientific and practical conference with international participation. St. Petersburg, 2019:503-515. (In Russ.)
26. Воячек В. И. Военная отоларингология. М.: Медгиз, 1946. 386 с.
Voyachek V. I. Military otolaryngology. Moscow: Medgiz, 1946. 386 p. (In Russ.)
27. Кузнецов М. С., Морозова М. В., Дворянчиков В. В., Глазников Л. А., Пастушенков В. Л., Гофман В. Р. Современные подходы и перспективные направления в лечении острой сенсоневральной тугоухости акустического генеза. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):88–92. <https://doi.org/10.17116/otorino20208505188>
Kuznecov M. S., Morozova M. V., Dvorjanchikov V. V., Glaznikov L. A., Pastushenkov V. L., Gofman V. R. Modern approaches and prospective directions in treatment of acute sensorineural hearing loss following acoustic trauma. *Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(5):88-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208505188>
28. Королева К. Ю., Миронов В. Г., Коротков А. С., Лемешкин Р. Н. Особенности организации специализированной оториноларингологической помощи при боевой травме уха. Материалы Всеармейской научно-практической конференции. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020;39(4): S4:289–292. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48012809>
Koroleva K. Yu., Mironov V. G., Korotkov A. S., Lemeshkin R. N. Features of the organization of specialized otorhinolaryngological care for combat ear injury. Proceedings of the All-Army Scientific and Practical Conference. *News of the Russian Military Medical Academy*. 2020;39(4);S4:289-292. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48012809>
29. Синявский В. В. Клинико-диагностические особенности сочетания минно-взрывной черепно-мозговой травмы и бароакустической травмы слухового анализатора. *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*. 2020;160(4):117–126.
Sinyavskii V. V. Clinical and diagnostic features of the combination of mine-explosive craniocerebral trauma and baroacoustic trauma of the auditory analyzer. *Problemy ekologicheskoi i meditsinskoi genetiki i klinicheskoi immunologii*. 2020;160(4):117-126. (In Russ.)
30. Зинкин В. Н., Шешегов П. М. Проблемы экспертизы воздействия высокоинтенсивного шума на специалистов Военно-Воздушных Сил. *Военно-медицинский журнал*. 2012;1:45–50. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20862833&ysclid=m4rgboikwr372969773>
Zinkin V. N., Sheshegov P. M. The problems of assessment of the high noise 45 impact on the experts of the air force *Voенно-meditsinskii zhurnal*. 2012;1:45-50. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20862833&ysclid=m4rgboikwr372969773>
31. Бахадова Э. М., Карпов С. М., Апагуни А. Э., Карпова Е. Н., Апагуни В. В., Калоев А. Д. Отдаленные последствия минно-взрывной травмы на нейрофизиологическое состояние головного мозга. Фундаментальные исследования. 2014;2:28–33. <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33538>
Bakhadova E. M., Karpov S. M., Apaguni A. E., Karpova E. N., Apaguni V. V., Kaloev A. D. Long-term effects mine-blast injuries on neurophysiological state of the brain. *Fundamental research*. 2014;2:28-33. <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33538>
32. Большая медицинская энциклопедия: взрыв. 3-е изд. Том 4. Морозов В. Н., Смольянинов В. М. М., 1976.
The Great Medical Encyclopedia: Explosion. 3rd ed. Volume 4. Morozov V. N., Smolyaninov V. M. Moscow, 1976. (In Russ.)
33. Миронов В. Г., Хасиев Н. Д., Исаченко В. С., Королева К. Ю. Оценка условий труда военнослужащих при воздействии шума и инфразвука. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2021;23(1):207–214. <https://doi.org/10.17816/brmma63656>
Mironov V. G., Khasiev N. D., Isachenko V. S., Koroleva K. Yu. Assessment of the working conditions under exposed to noise and infrason. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):207-214. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma63656>
34. Горохов А. А., Миронов В. Г., Касаткин А. Н., Байтемирова Н. Н., Королева К. Ю. Оториноларингологические контузии при минно-взрывной травме. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2021;23(2):53–58. <https://doi.org/10.17816/brmma71305>
Gorokhov A. A., Mironov V. G., Kasatkin A. N., Baytemirova N. N., Koroleva K. Y. Otorhinolaryngological contusions in mine-explosive injury. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):53-58. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma71305>
35. Королева К. Ю., Савченко И. Ф., Миронов В. Г., Лемешкин Р. Н. Особенности поражения органа слуха при минно-взрывной травме в военных конфликтах. Материалы Всеармейской научно-практической конференции. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020;39(4);S4:293–296. <https://elibrary.ru/item.asp?id=48012810>
Koroleva K. Yu., Savchenko I. F., Mironov V. G., Lemeshkin R. N. Features of hearing organ damage during minor impact trauma in military conflicts. *Materials of secondary scientific and practical conferences. News of the Russian Military Medical Academy*. 2020;39(4);S4:293-296. (In Russ.) <https://elibrary.ru/item.asp?id=48012810>
36. Иванов Н. И., Шешегов П. М., Сливина Л. П. Особенности контузионных повреждений в современных боевых условиях и их профилактика. Защита от повышенного шума и вибрации: сборник докладов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2023:98–104.

Ivanov N. I., Sheshegov P. M., Slivina L. P. Features of contusion injuries in modern combat conditions and their prevention. Protection from increased noise and vibration: collection of reports of the IX All-Russian scientific and practical conference with international participation. 2023: 98-104. (In Russ.)

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования — В. Г. Миронов

Сбор материала — П. М. Шешегов, В. Н. Зинкин

Обработка материала, статистическая обработка данных — Л. П. Сливина

Написание текста — И. В. Миронов

Редактирование — Р. Г. Макиев

Contribution of authors:

Concept and design of the study — V. G. Mironov

Collection of materials — P. M. Sheshegov, V. N. Zinkin

Processing of materials, statistical processing of data — L. P. Slivina

Writing of the text — I. V. Mironov

Editing — R. G. Makiev

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Миронов Василий Геннадьевич — доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); mironov_lor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1502-7997>

Макиев Руслан Гайзович — заместитель начальника академии по учебной работе, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (144044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6); moro5555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2180-6885>

Миронов Илья Васильевич — помощник начальника отдела организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (144044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6); ilyamirono@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8382-8951>

Шешегов Павел Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры профильных гигиенических дисциплин, заслуженный врач РФ, Волгоградский государственный медицинский университет (400131, Российская Федерация, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1); sheshegov.pavel@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-3786-9170>

Зинкин Валерий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, консультант кафедры профильных гигиенических дисциплин, заслуженный врач РФ, Волгоградский государственный медицинский университет (400131, Российская Федерация, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1); zinkin-vn@yandex.ru

Сливина Людмила Петровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой профильных гигиенических дисциплин, Волгоградский государственный медицинский университет (400131, Российская Федерация, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1); slivins@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0249-8741>

Information about authors

Vasilii G. Mironov — Doctor of Sciences (Med.), Associate Professor, Senior Researcher, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); mironov_lor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1502-7997>

Ruslan G. Makiev — Deputy Head of the Academy for Academic Affairs, Kirov Military Medical Academy (6, Academician Lebedev str, Saint Petersburg, Russian Federation, 144044); moro5555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2180-6885>

Ilya V. Mironov — Assistant to the Head of the Department of organization of scientific work and training of scientific and pedagogical personnel, Kirov Military Medical Academy (6, Academician Lebedev str, Saint Petersburg, Russian Federation, 144044); ilyamirono@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8382-8951>

Pavel M. Sheshegov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Profile Hygienic Disciplines, Honored Doctor of the Russian Federation, Volgograd State Medical University (1, square Palshikh Bortsov, Volgograd, Russian Federation, 400131); sheshegov.pavel@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-3786-9170>

Valerii N. Zinkin — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Consultant of the Department of Profile Hygienic Disciplines, Honored Doctor of the Russian Federation, Volgograd State Medical University (1, square Palshikh Bortsov, Volgograd, Russian Federation, 400131); zinkin-vn@yandex.ru

Lyudmila P. Slivina — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Head of the Department of Profile Hygienic Disciplines, Volgograd State Medical University (1, square Palshikh Bortsov, Volgograd, Russian Federation, 400131); slivins@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0249-8741>

Поступила / Received 13.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 30.06.2024

Принята в печать / Accepted 29.10.2024