



PMЖ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

MAIN TOPIC
RESPIRATORY DISEASES
OTORHINOLARYNGOLOGY



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Баранова Анча, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Винник Юрий Семенович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Губергриц Наталья Борисовна, профессор, Многопрофильная Клиника Info-Sana, Одесса, Украина

Давтян Тигран Камоевич, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заплатников Константин, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

Ижевская Вера Леонидовна, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

Каляжин Олег Витальевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кинкулькина Марина Аркадьевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баткаев Эдуард Алексеевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Восканян Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Гаврилова Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Горелов Александр Васильевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Демикова Наталия Сергеевна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Драпкина Оксана Михайловна, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Кит Олег Иванович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Кунельская Наталья Леонидовна, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

Козлов Иван Генрихович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Лукушкина Елена Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Пивоварова-Рамич Ольга, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

Синякова Любовь Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., доцент, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Фазылов Вильдан Хайруллаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Шемеровский Константин Александрович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

Ткачева Ольга Николаевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Хак Сайед Атигул, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

Хуснутдинова Эльза Камилевна, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

Цветко Иван, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

Шевцов Максим Алексеевич, д.б.н., профессор, Клиника рехтс дер Изар Технического Университета Мюнхена, Мюнхен, Германия

Элой Андерсон, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РМЖ.
Медицинское обозрение

Т. 8, № 8, 2024

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

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

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

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

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

О.Ю. Агапова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

О.Б. Терушкина

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

**техническая поддержка
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

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

Тираж 50 000 экз. Заказ № 352520

Распространяется по подписке (индекс 57973)

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

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ
«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons
«Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в базу данных Scopus и Перечень ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2023 – 1,153

▲ — на правах рекламы

Свободная цена

Дата выхода в свет

30.09.2024

Содержание

Главный редактор раздела — профессор О.Н. Титова

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Анализ причин летальных исходов хронической обструктивной болезни легких в Санкт-Петербурге

О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, А.Г. Козырев,

И.В. Двораковская, А.Г. Черменский

447

Иммунные механизмы нейтрофильного воспаления при бронхиальной астме

Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева

453

Применение тройного комбинированного препарата будесонид/гликопиррония бромид/формотерол у больных хронической обструктивной болезнью легких в реальной клинической практике (первый отечественный опыт)

О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Д.Б. Склярова

459

Ингаляционное применение ультранизких доз алкилирующих препаратов у пациента с рецидивирующей криптогенной организующейся пневмонией

Е.А. Синицын, Ю.А. Ларченко, М.В. Самсонова,

К.С. Петров, К.А. Зыков

464

Главный редактор раздела — профессор С.В. Рязанцев

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Возможности использования отечественного обонятельного теста в диагностике типовых форм ольфакторной патологии

Г.В. Лебедева, М.В. Свистушкин, Л.В. Селезнева,

В.А. Кудрявцева, К.К. Погосян, И.А. Зинченко,

В.М. Свистушкин

470

Острый тонзиллофарингит: возможности комбинированного лечения

О.В. Филиппова

477

Хирургический лазер 450 нм в лечении заболеваний верхних дыхательных путей

А.А. Кривопапов, П.А. Шамкина, М.Ю. Коркмазов,

П.И. Панченко, А.И. Глущенко, В.М. Журба, В.Ю. Чучин

484

Этиология, диагностика, осложнения и лечение острого среднего отита у детей. Современный взгляд на проблему

А.Б. Киселев, В.А. Чаукина, О.В. Андамова,

А.С. Автушко, О.В. Вертакова, Ю.В. Руденских

493

Оториноларингологическая помощь детям с хроническим риносинуситом

Т.А. Дворникова, О.Ю. Александрова

499

EDITOR-IN-CHIEF

Andrei D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences,
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Lyudmila I. Alekseeva, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Boris Ya. Alekseev, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

Viktor A. Balyazin, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ancha Baranova, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

Aleksei M. Belyaev, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

Andrei F. Verbovoi, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Yurii S. Vinnik, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

Sergei R. Gilyarevskii, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Natal'ya B. Gubergrits, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

Tigran K. Davtyan, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

Yulia E. Dobrokhotova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Emel'yanov, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Konstantin Zaplatnikov, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

Vera L. Izhevskaya, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Oleg V. Kalyuzhin, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation
Ivan G. Kozlov, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Marina A. Kinkulkina, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Ekaterina V. Kul'chavenya, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Elena F. Lukushkina, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Natal'ya M. Nenasheva, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Olga Ramich (Pivovarova), PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

Natalia Rudovich, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

Lyubov' A. Sinyakova, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Yuri S. Smolkin, Associate Professor, Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Elena S. Snarskaya, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Sergei N. Tereshchenko, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

Olga N. Titova, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Vil'dan Kh. Fazyllov, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Konstantin A. Shemerovskii, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Alina Yu. Babenko, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Eduard A. Batkaev, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr A. Vazel', Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Arkadii L. Vertkin, Professor, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Sergei E. Voskanyan, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Svetlana I. Gavrilova, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Safar I. Gamidov, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Gorelov, Academician of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Natal'ya S. Demikova, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Oksana M. Drapkina, Academician of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Andrei E. Karateev, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Oleg I. Kit, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Natal'ya L. Kunel'skaya, Professor, L.I. Sverzhewsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

Igor' V. Maev, Academician of RAS, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Judit Mally, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

Sergei V. Nedogoda, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksei B. Okulov, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Alena P. Sidenkova, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Nikolai N. Spirin, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Ol'ga N. Tkacheva, Corresponding Member of RAS, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

Syed Atiqul Haq, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

Elza K. Khusnutdinova, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

Ivan Cvjetko, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Maxim A. Shevtsov, Professor, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany

Jean Anderson Eloy, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

Svetlana V. Yureneva, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Russian Medical Inquiry

T. 8, № 8, 2024

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>

Editor-in-chief

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Olga Yu. Agapova

Scientific Editors

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Tat'yana V. Deka

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Olga B. Teruchkina

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Elektrozavodskaya str.,
Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 50,000 copies. Order № 352520

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law
No. 436-FZ «On Protection of Children from Information
Harmful to Their Health and Development»
do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible
for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are
the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does
not always coincide with the views of the authors.



All papers are licensed under a Creative Commons
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

The Journal is indexed in Scopus

▲ — for publicity

Open price

Date of issue:

September 30, 2024

Contents

Chief Editor of the Issue — professor Olga N. Titova

RESPIRATORY DISEASES

Analysis of the fatal outcomes due to chronic obstructive pulmonary disease in St. Petersburg

O.N. Titova, N.A. Kuzubova, A.G. Kozyrev,

I.V. Dvorakovskaya, A.G. Chermenskii

447

Immune mechanisms of neutrophilic inflammation in asthma

N.A. Kuzubova, E.S. Lebedeva

453

Triple combination drug — budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice (the first domestic experience)

O.N. Titova, O.A. Kuzubova, D.B. Sklyarova

459

Inhalation of ultra-low doses of alkylating drugs in a patient with recurrent cryptogenic organizing pneumonia

E.A. Sinitsyn, Yu.A. Larchenko, M.V. Samsonova,

K.S. Petrov, K.A. Zykov

464

Chief Editor of the Issue — professor Sergey V. Ryazantsev

OTORHINOLARYNGOLOGY

Possibilities of using the domestic olfactory test in the diagnosis of typical olfactory disorders

G.V. Lebedeva, M.V. Svistushkin, L.V. Selezneva,

V.A. Kudryavtseva, K.K. Pogosyan, I.A. Zinchenko,

V.M. Svistushkin

470

Acute tonsillopharyngitis: possibilities of combined treatment

O.V. Filippova

477

450 nm diode laser in the treatment of upper respiratory tract diseases

A.A. Krivopalov, P.A. Shamkina, M.Yu. Korkmazov,

P.I. Panchenko, A.I. Glushchenko, V.M. Zhurba,

V.Yu. Chuchin

484

Etiology, diagnosis, complications and treatment of acute otitis media in pediatric population. Modern view of the problem

A.B. Kiselyov, V.A. Chaukina, O.V. Andamova,

A.S. Avtushko, O.V. Vertakova, Yu.V. Rudenskikh

493

ENT care for children with chronic rhinosinusitis

T.A. Dvornikova, O.Yu. Alexandrova

499

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-1

Анализ причин летальных исходов хронической обструктивной болезни легких в Санкт-Петербурге

О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, А.Г. Козырев, И.В. Двораковская, А.Г. Черменский

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

РЕЗЮМЕ

Введение: во всем мире увеличивается смертность от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Прогноз жизни больного ХОБЛ во многом зависит от наличия сопутствующих состояний, прежде всего заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования: анализ летальных исходов ХОБЛ за 2022–2024 гг. в Санкт-Петербурге.

Материал и методы: изучены статистические данные о смертности от ХОБЛ в Санкт-Петербурге за 2022–2024 гг. Кроме того, проанализированы 159 медицинских карт и протоколов патологоанатомических вскрытий пациентов, госпитализированных с ХОБЛ и скончавшихся в 2023 г.

Результаты исследования: в 2022 г. в Санкт-Петербурге ХОБЛ стала причиной смерти 165 человек (0,27% в общей структуре смертности в городе), в 2023 г. — 252 (0,44%), за январь — февраль 2024 г. — 78 (0,63%). В тот же период хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС) стала чаще упоминаться как сопутствующее заболевание у скончавшихся пациентов с ХОБЛ: в 2022 г. у 44,8% пациентов, в 2023 г. — у 62,3%, в январе — феврале 2024 г. — у 74,4%. На основании анализа медицинских документов 159 скончавшихся пациентов экспертная группа сочла, что в 53 случаях ХОБЛ либо не была причиной летального исхода, произошедшего вследствие сердечно-сосудистых или онкологических заболеваний, либо не подтверждалась при экспертной оценке, у 56 пациентов роль респираторного заболевания представлялась ведущей, у 50 — тяжесть течения ХОБЛ и конкурирующей патологии была сопоставима, что не позволило экспертам прийти к однозначному выводу о причине смерти. Гипердиагностике ХОБЛ как причины смерти могло способствовать то обстоятельство, что тариф оплаты госпитализации в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) для пациентов с ХОБЛ был выше, чем для пациентов с ХИБС.

Выводы: в значительной части рассмотренных случаев ХОБЛ не являлась основной причиной смерти или диагноз ее был не обоснован. Одним из условий повышения корректности диагностики заболевания и причин летальных исходов может быть совершенствование тарифной политики ОМС, что сделало бы суждение об основном диагнозе независимым от экономических факторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ХОБЛ, смертность от ХОБЛ, сопутствующие заболевания у больных ХОБЛ, смертность от хронической ишемической болезни сердца, гипердиагностика ХОБЛ, обязательное медицинское страхование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Козырев А.Г., Двораковская И.В., Черменский А.Г. Анализ причин летальных исходов хронической обструктивной болезни легких в Санкт-Петербурге. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(8):447–452. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-1.

Analysis of the fatal outcomes due to chronic obstructive pulmonary disease in St. Petersburg

O.N. Titova, N.A. Kuzubova, A.G. Kozyrev, I.V. Dvorakovskaya, A.G. Chermenskii

Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background: mortality from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is increasing worldwide. The prognosis of a COPD patient's life largely depends on the presence of concomitant conditions, primarily diseases of the cardiovascular system.

Aim: to analyze the fatal outcomes of COPD in 2022–2024 in St. Petersburg.

Materials and Methods: statistical data on mortality from COPD in St. Petersburg for 2022–2024 were studied. Besides, 159 medical records and protocols of pathoanatomical autopsies of patients hospitalized with COPD who died in 2023 were analyzed.

Results: in 2022 in St. Petersburg, COPD caused the fatal outcome of 165 people (0.27% of the total urban mortality structure), in 2023 — 252 (0.44%), in January and February 2024 — 78 (0.63%). During the same period, chronic coronary artery disease (CCAD) became more commonly mentioned as a concomitant disease in deceased patients with COPD: in 2022, 44.8% of patients, in 2023 — in 62.3%, in January and February 2024 — in 74.4%. Based on the analysis of medical records of 159 deceased patients, an expert group determined that in 53 cases, COPD either was not the cause of death, which occurred due to cardiovascular or oncological diseases, or was not confirmed upon expert evaluation. In 56 patients, the role of the respiratory disease was deemed primary, while in 50 cases, the severity of COPD and concurrent pathologies were comparable, preventing the experts from reaching a definitive conclusion regarding the cause of death. Overdiagnosis of COPD as the cause of death could be facilitated by the fact that the rate of payment for hospitalization under compulsory health insurance (CHI) for patients with COPD was higher than for patients with CCAD.

Conclusions: in a significant part of the reviewed cases, COPD was not the main cause of death or its diagnosis was not justified. One of the conditions for improving the correctness of the disease diagnosis and the causes of fatal outcomes may be the pricing policy improvement of the CHI, which would make the estimation of the main diagnosis independent of economic factors.

KEYWORDS: COPD, mortality from COPD, concomitant diseases in patients with COPD, mortality from chronic coronary heart disease, overdiagnosis of COPD, compulsory medical insurance.

FOR CITATION: Titova O.N., Kuzubova N.A., Kozyrev A.G., Dvorakovskaya I.V., Chermenskii A.G. Analysis of the fatal outcomes due to chronic obstructive pulmonary disease in St. Petersburg. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(8):447–452 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-1.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одно из наиболее частых хронических респираторных заболеваний. В последние десятилетия наблюдается устойчивое увеличение количества случаев ХОБЛ, а также обусловленных ею летальных исходов и потерь трудоспособности. К настоящему времени распространенность ХОБЛ в мире оценивается на уровне 10,3%, а смертность достигает 42 случаев в год на 100 000 населения (4,72% от всех причин смерти). ХОБЛ стала третьей в мире по значимости (после ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов) причиной смерти [1, 2].

Постепенное развитие ХОБЛ позволяет организму долгое время адаптироваться к формирующимся патологическим изменениям, что обуславливает гиподиагностику заболевания. Многие пациенты обращаются за медицинской помощью уже на стадии выраженных клинических проявлений. Несмотря на то, что количество пациентов с ХОБЛ в Санкт-Петербурге с каждым годом увеличивается (рис. 1), официальный показатель заболеваемости в 2022 г. был немногим более 0,5% от численности взрослого населения¹. Это резко диссонирует с выводами исследования ГАРД [3], опубликованными в 2014 г., в соответствии с которым частота ХОБЛ в Российской Федерации в 2010–2011 гг. составила 15,3%.

В настоящее время появляется тенденция к гипердиагностике ХОБЛ, к которой приводят несоблюдение диагностических критериев заболевания, отсутствие спирометрического исследования, призванного верифицировать заболевание и, одновременно, увеличивающийся объем медицинской информации о ХОБЛ, что иногда провоцирует у врача первичного звена стремление связывать с ХОБЛ любую респираторную симптоматику. Как следствие, вероятность гипердиагностики ХОБЛ, которая, по разным данным, колеблется от 5 до 60% случаев, приближается к частоте гиподиагностики, которая составляет 10–95% случаев [4].

Диагностические погрешности не могут не сказываться на статистике смертности от ХОБЛ. Искажениям здесь способствует и то, что поздние стадии болезни обычно сопровождаются сопутствующими заболеваниями. Последние могут быть патогенетически связаны с респираторной патологией, и зачастую их клинико-прогностическое значение как минимум конкурирует со значением ХОБЛ, если не преобладает. Это затрудняет суждение о преобладающей причине летального исхода.

В ходе 4-летнего наблюдения пациентов с ХОБЛ [5] было показано, что количество сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, ИБС, сахарный диабет, доброкачественная гиперплазия простаты, рак легкого и другие онкологические заболевания) у умерших в течение этого периода пациентов было достоверно выше, чем среди выживших: 2,83 и 1,88 соответственно ($p=0,02$). Чаше всего ХОБЛ сочеталась с сердечно-сосудистыми заболева-

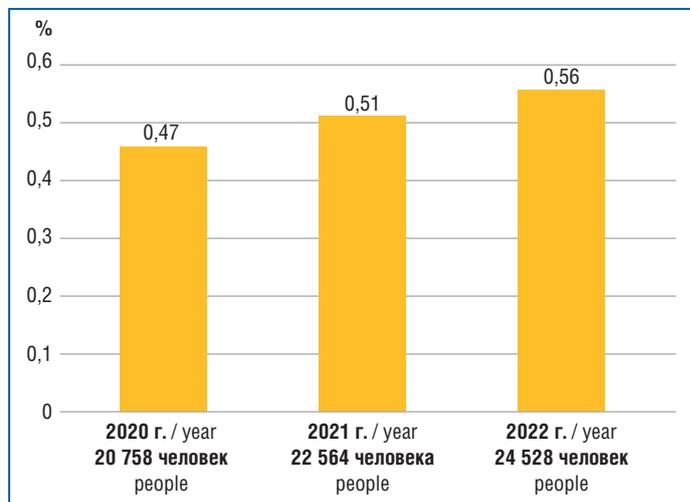


Рис. 1. Количество больных ХОБЛ, зарегистрированных в Санкт-Петербурге, и его отношение к численности взрослого населения (данные предоставлены СПб ГБУЗ МИАЦ)

Fig. 1. The number of COPD patients registered in St. Petersburg and its ratio to the adult population (data provided by St. Petersburg Medical Information and Analytical Center)

ниями [5]. Именно они, как отмечалось в ходе еще более длительного, 6-летнего наблюдения [6], преимущественно становились причиной летального исхода. Количество летальных исходов от дыхательной недостаточности, обусловленной обострением ХОБЛ (23,3%), было в 2 раза ниже, чем от сердечно-сосудистых заболеваний (48,8%), и сопоставимо с онкологической летальностью (20,9%) [6]. Даже в период обострения ХОБЛ пациенты погибали от сердечной недостаточности почти в 3 раза чаще, чем от дыхательной недостаточности (37,2 и 14,0% соответственно). Лишь небольшая часть скончавшихся пациентов получали необходимые при хронической сердечной недостаточности β -адреноблокаторы [7]. Несомненно, что отсутствие полноценного кардиотропного лечения дополнительно ухудшало прогноз жизни больных ХОБЛ с сочетанной патологией.

В соответствии с официальными данными смертность от ХОБЛ в Санкт-Петербурге, как и заболеваемость, сравнительно низкая. Доля ХОБЛ в структуре общей смертности в городе оценивается десятками долями процента. Вместе с тем, согласно данным, предоставленным СПб ГБУЗ МИАЦ, в последние несколько лет этот показатель стал резко увеличиваться. В то время как в 2022 г. доля погибших от ХОБЛ составляла 0,27% от количества всех скончавшихся в городе, в первые месяцы 2024 г. она выросла до 0,63%¹.

Для анализа сложившейся ситуации по согласованию с Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга проведено настоящее исследование.

Цель исследования: анализ летальных исходов ХОБЛ в 2022–2024 гг. в Санкт-Петербурге.

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр» (СПб ГБУЗ МИАЦ). (Электронный ресурс.) URL: <http://spbmiac.ru> (дата обращения: 10.07.2024).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Показатели смертности от ХОБЛ в Санкт-Петербурге за 2022–2024 гг. оценивали на основании данных подсистемы «Учет медицинских свидетельств о рождении и смерти» государственной информационной системы Санкт-Петербурга, представляющей собой региональный фрагмент «Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения», предоставленных СПб ГБУЗ МИАЦ¹.

Были проанализированы медицинские карты пациентов, госпитализированных для стационарного лечения и скончавшихся в городских больницах Санкт-Петербурга в 2023 г., у которых причиной летального исхода была указана ХОБЛ. Если после смерти проводилось патологоанатомическое вскрытие, дополнительно изучали его протокол. Каждый случай ретроспективно рассматривала экспертная комиссия, состоящая из четырех высококвалифицированных пульмонологов и патологоанатома.

В ходе исследования уточняли более 30 характеристик, в том числе возраст и пол пациентов, продолжительность госпитализации, формулировку диагноза на различных этапах (в направлении врача первичного звена, в приемном отделении, в отделении общего профиля, в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), клинический, посмертный и патологоанатомический), клинико-anamnestические данные, лабораторные показатели, результаты функциональных и лучевых методов исследования, схемы лечения, причину смерти с точки зрения клиницистов и патологоанатомов.

Суждение о правомерности диагноза ХОБЛ основывали на критериях, изложенных в федеральных рекомендациях². В частности, принимали во внимание, что ХОБЛ необходимо подтверждать данными спирометрии (необратимое экспираторное ограничение воздушного потока со снижением отношения объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких (индекс Генслара) <70%).

Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 6.0 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2022 г. в Санкт-Петербурге в медицинских свидетельствах о смерти ХОБЛ как патологическое состояние, которое привело к летальному исходу, была указана в 165 случаях (0,27% в общей структуре смертности в городе), в 2023 г. — в 252 (0,44%) случаях, за январь — февраль 2024 г. — в 78 (0,63%) случаях.

Обращало на себя внимание то, что одновременно в графу «Прочие важные состояния» относительно скончавшихся больных ХОБЛ стали гораздо чаще вносить хроническую ишемическую болезнь сердца (ХИБС): в 2022 г. — в 44,8% случаев, в 2023 г. — в 62,3% случаев, в январе — феврале 2024 г. — в 74,4% случаев.

Показатель самой ХИБС как причины летального исхода многократно превышал уровень ХОБЛ и также несколько увеличился, но гораздо в меньшей степени. В 2022 г. вклад ХИБС в общую структуру смертности в Санкт-Петербурге составил 27% случаев, в 2023 г. — 31%, в январе — феврале 2024 г. — 35%.

В большинстве случаев летальный исход ХОБЛ регистрировали во время госпитализации. В частности, в 2023 г.

доля больных ХОБЛ, скончавшихся вне стационара, составила лишь 5,6% от общего количества умерших.

В рамках исследования были изучены медицинские карты 159 пациентов, скончавшихся в 2023 г., у которых причиной смерти была указана ХОБЛ. Выборка включала в себя 63% всех случаев летальных исходов ХОБЛ за 2023 г. и была сформирована из данных, полученных в 10 городских стационарах.

Среди пациентов оказалось 92 мужчины и 67 женщин, медиана возраста составила 71,0 (65,5; 78,0) года. Медиана длительности госпитализации до наступления смерти составила 7,0 (2,0; 14,5) дня. У всех пациентов, наряду с ХОБЛ, диагностировали ту или иную прогностически значимую фоновую патологию (ИБС, цереброваскулярные или онкологические заболевания).

Пациенты, которые в последующем скончались, поступали в стационар, как правило, в тяжелом состоянии. В 55 случаях пациенты сразу же были госпитализированы в ОРИТ, в 49 — переведены туда позднее. Еще 10 пациентов были переведены в ОРИТ в терминальном состоянии за несколько часов до смерти после длительного лечения в отделении общего профиля. В 141 случае проводилось патологоанатомическое исследование.

Из 159 случаев диагноз ХОБЛ фигурировал в направлении на госпитализацию как единственный у 93 человек. У 19 пациентов врач первичного звена указывал на сочетание ХОБЛ с одним или двумя заболеваниями. У оставшихся 47 пациентов, скончавшихся от ХОБЛ, это заболевание в диагнозе направления не упоминалось.

Сбор анамнеза у ряда пациентов был затруднен по объективным причинам (тяжесть состояния, когнитивные расстройства), поэтому полноценный анализ течения ХОБЛ и корректности предшествующего амбулаторного лечения оказался невозможен. В 95 случаях уточнено, что диагноз ХОБЛ был установлен ранее и пациентам назначали медикаментозное лечение. Еще в 19 случаях диагноз ХОБЛ был упомянут, но уточнить, проводилось ли лечение этого заболевания, не представлялось возможным.

У оставшихся 45 пациентов диагноз ХОБЛ был впервые установлен лишь в ходе их последней госпитализации. В 25 случаях он был сформулирован в первые 1–2 дня пребывания в стационаре (включая 6 пациентов, у которых болезнь первоначально рассматривали как сопутствующую), еще в 20 — лишь в посмертном клиническом эпикризе или даже в протоколе патологоанатомического вскрытия.

Исследование функции внешнего дыхания было назначено лишь одному пациенту из 45, у кого ХОБЛ была диагностирована в стационаре. Учитывая, что ввиду тяжести клинического состояния проведение функционального обследования зачастую было невозможно, экспертная группа, рассмотрев клинико-anamnestические, лучевые, патологоанатомические характеристики пациентов, сочла, что в 10 случаях диагноз ХОБЛ был крайне вероятен, в 14 — возможен, хотя и не очевиден. Тем не менее в оставшихся 20 случаях диагноз ХОБЛ выглядел совершенно необоснованным.

Сравнительно редко (в 24 посмертных клинических и 25 патологоанатомических диагнозах) ХОБЛ указывали как единственное основное заболевание. Гораздо чаще основной диагноз включал в себя, наряду с ХОБЛ, еще одно или два заболевания, в том числе, как правило, ХИБС (в 116 посмертных клинических и 110 патологоанатомиче-

² Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603_2 (дата обращения: 10.07.2024).

ских диагнозах). Как сопутствующее заболевание клиницисты и патологоанатомы рассматривали ХОБЛ в единичных случаях (по 4 пациента соответственно, причем в роли основного заболевания фигурировала ХИБС). У 15 пациентов летальный исход в медицинских свидетельствах о смерти был связан с ХОБЛ, хотя этот диагноз не упоминался в посмертном клиническом эпикризе. В частности, у одного пациента, госпитализированного в связи с внебольничной пневмонией и скончавшегося, вероятнее всего, от развившегося кровотечения из хронической язвы желудка, ссылка на респираторный анамнез ограничивалась кратким упоминанием врачом приемного отделения о сопутствующем хроническом бронхите. Примечательно, что у двоих пациентов диагноз ХОБЛ отсутствовал даже после патологоанатомического вскрытия. В первом случае патологоанатом указал на пневмонию у пациента, страдавшего при жизни хроническим интерстициальным заболеванием легких; диагноз ХОБЛ был вписан от руки на лицевую страницу медицинской карты, но больше нигде в истории болезни не фигурировал. У второго пациента патологоанатом связал летальный исход с раковой интоксикацией, инфарктом миокарда и аспирационной пневмонией, осложнившей течение онкологического заболевания после эзофагэктомии. ХОБЛ при этом не упоминалась ни в медицинской карте, ни в акте вскрытия.

Патологоанатомы не подтвердили ХОБЛ у 1 из 24 пациентов, у которых клиницисты сочли ее основным диагнозом. Напротив, в 8 случаях ХОБЛ после вскрытия стала фигурировать как основное заболевание, хотя о ней совершенно ничего не сообщалось в посмертном клиническом эпикризе.

При интегральной оценке экспертная группа пришла к выводу, что в 11 случаях из 159 ХОБЛ имела исключительное значение в наступавших летальных исходах (рис. 2). Речь шла о пациентах с многолетним анамнезом заболевания, получавших в связи с хронической гипоксемией длительную кислородотерапию на дому и несколько раз в год лечившихся в стационарах. Еще у 45 пациентов роль респираторного заболевания представлялась преимущественной.

У 50 пациентов тяжесть течения ХОБЛ и конкурирующей патологии, в первую очередь сердечно-сосудистой, описывалась в доступных медицинских документах настолько сопоставимо, что это не позволило экспертам прийти к однозначному выводу, декомпенсация чего именно, ХОБЛ или ХИБС, в большей степени была причиной смерти.

В 21 случае экспертная группа считала, что диагноз ХОБЛ присутствовал или был хотя бы высоко вероятен, но не имел существенного значения для летального исхода, произошедшего в большей степени из-за прогрессирующего течения сердечно-сосудистых или онкологических заболеваний.

В 32 клинических ситуациях эксперты не выявили каких-либо веских причин связывать летальный исход с ХОБЛ, которой, судя по всему, и не было.

В частности, в эту подгруппу была включена престарелая, никогда не курившая и не работавшая во вредных условиях женщина, у которой в подробном эпикризе из психоневрологического интерната, где она проживала, не имелось никаких ссылок на респираторную патологию. Диагноз ХОБЛ в данном случае был установлен патологоанатомом, отметившим ограниченные участки эмфиземы легких наряду с массивной тромбоэмболией легочной артерии, типичная клиническая картина которой была

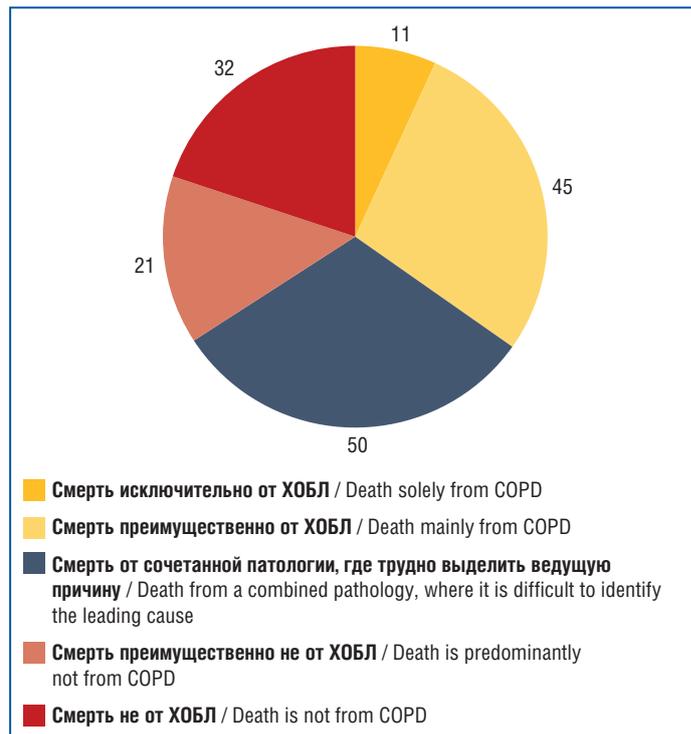


Рис. 2. Экспертное мнение о причинах смерти пациентов при ретроспективной оценке медицинских документов (n=159)

Fig. 2. Expert opinion on the causes of patients death with a retrospective assessment of medical histories (n=159)

описана в истории болезни. В другом случае у пациента, госпитализированного в терминальном периоде онкологического заболевания, смерть последовала вслед за ятрогенным пневмотораксом, осложнившим очередную процедуру дренирования плевральной полости.

В большинстве случаев экспертная группа соглашалась с тем, что ХОБЛ была причиной летального исхода, когда анализировала медицинские документы пациентов, лечившихся в пульмонологических отделениях. Расхождения же во мнениях, какое заболевание привело к смерти, возникали, как правило, если пациенты курировались в терапевтических отделениях многопрофильных стационаров.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов проведенного исследования показал, что в последние годы в Санкт-Петербурге отмечается значительное увеличение количества летальных исходов от ХОБЛ, а также частоты ее сочетания с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Многочисленные данные литературы подтверждают, что у больных ХОБЛ значительно чаще, по сравнению с пациентами без респираторной патологии, выявляются ХИБС, аритмии, застойная сердечная недостаточность, которые существенно влияют на прогноз жизни. В особенности высок риск летального исхода у тех больных ХОБЛ, которые не получают необходимую им в связи с кардиологическими причинами терапию β -адреноблокаторами [8, 9].

В то же время экспертная группа констатировала значительное количество случаев, когда диагноз ХОБЛ не был обоснован доступными сведениями из медицинских документов, ее роль в наступлении летального исхода не под-

тверждалась при ретроспективной оценке, а заболевание диагностировалось без проведения функционального исследования, которое хотя и сопряжено у пациентов с ХИБС с определенными погрешностями [10], все же необходимо для корректного суждения о респираторном статусе.

Как показало изучение статистических данных, за короткое время (2 года) в Санкт-Петербурге в медицинских свидетельствах о смерти пациентов, погибших от ХОБЛ, более чем в 1,5 раза чаще стала упоминаться ХИБС. Такую динамику сложно связать с медицинскими причинами, например с такими, как отдаленные последствия новой коронавирусной инфекции, поскольку вклад самой ХИБС в структуру смертности в Санкт-Петербурге если и вырос, то гораздо в меньшей степени. Не исключено, что складывающаяся ситуация, как и увеличение смертности от ХОБЛ в 2023–2024 гг. по сравнению с 2022 г., отражает не всегда корректную оценку причин летальных исходов, когда в действительности в роли основного заболевания выступала не респираторная, а кардиологическая патология.

С подобных позиций можно рассматривать многочисленные погрешности в диагностике ХОБЛ и в оценке ее значения для наступления летального исхода, которые были выявлены экспертной группой при анализе медицинских карт и актов патологоанатомических вскрытий погибших пациентов. Следует подчеркнуть, что подавляющее большинство больных ХОБЛ погибали в стационарах. До некоторой степени на формулирование заключительного диагноза у пациентов с конкурирующими заболеваниями могли оказывать влияние экономические факторы. В 2024 г. в соответствии с Генеральным тарифным соглашением Территориального фонда обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга³ оплата курса лечения пациента в стационаре по тарифу «ХОБЛ» в течение 7 сут (медиана госпитализации в проанализированной группе) составляет 33 359,90 руб., в то время как оплата по тарифу «застойная хроническая сердечная недостаточность (ХСН)» составляет лишь 25 118,10 руб. В 2023 г. указанные позиции составляли 33 359,90 руб. и 29 304,80 руб. соответственно. Тариф «ХОБЛ» был включен в тарифное соглашение в 2023 г. До этого времени лечение больных ХОБЛ оплачивалось по тарифу «хронический обтурационный бронхит с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени», который в 2022 г. составил 11 248,30 руб., что было заметно ниже оплаты по тарифу «застойная ХСН», составлявшей 20 932,10 руб. Таким образом, соотношение стоимости тарифов в 2023 г. значительно изменилось.

То обстоятельство, что экспертная группа чаще не соглашалась с диагнозами пациентов, лечившихся в терапевтических отделениях, в первую очередь объясняется более высокой квалификацией персонала пульмонологических отделений и направлением на лечение в них более профильных пациентов. Тем не менее и в этом случае причина может быть отчасти другой. Территориально сложилось так, что вскрытия пациентов, скончавшихся в стационарах Санкт-Петербурга, в состав которых входят пульмонологические отделения, выполняют сотрудники СПб ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро». В то же время в большинстве стационаров с терапевтическими отделениями есть собственные, а не городского подчинения, па-

тологоанатомические подразделения. В этих стационарах, возможно, выше вероятность того, что начиная с 2023 г. тариф на лечение того или иного заболевания учитывался при формулировании диагноза.

Безусловно, подобные предположения нуждаются в дополнительном изучении ситуации, включая сравнение медицинских документов до 2023 г. и после.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких относится к заболеваниям, которые часто встречаются и характеризуются неблагоприятным прогнозом. Медико-социальное значение заболевания обуславливает важность точного понимания необходимого для оказания помощи пациентам объема ресурсов системы здравоохранения и оценки эффективности его использования. Первостепенным условием здесь служит корректность формулирования диагноза болезни и причины летального исхода, в особенности при сочетании ХОБЛ с иными, не менее, а возможно, и более серьезными заболеваниями, в первую очередь болезнями сердечно-сосудистой системы. Учитывая, что случаи гипердиагностики ХОБЛ как причины смерти не единичны, одним из направлений деятельности по соблюдению этого условия представляется совершенствование тарифной политики обязательного медицинского страхования, которое сделало бы суждение об основном диагнозе менее зависимым от экономических факторов.

Литература / References

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2024 report). (Electronic resource.) URL: <https://goldcopd.org/2024-gold-report> (access date 10.07.2024).
2. Chen X., Zhou C.W., Fu Y.Y. et al. Global, regional, and national burden of chronic respiratory diseases and associated risk factors, 1990–2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1066804. DOI: 10.3389/fmed.2023.1066804.
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
4. Ho T., Cusack R.P., Chaudhary N. et al. Under- and over-diagnosis of COPD: a global perspective. *Breathe (Sheff)*. 2019;15(1):24–35. DOI: 10.1183/20734735.0346-2018.
5. Kim Y.J., Lim B., Kyung S.Y. et al. Comorbidity and Inflammatory Markers May Contribute to Predict Mortality of High-Risk Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *J Clin Med Res*. 2016;8(7):531–536. DOI: 10.14740/jocmr2594w.
6. Plywaczewski R., Maciejewski J., Bednarek M. et al. Causes of deaths in COPD patients in primary care setting—a 6-year follow-up. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83(3):193–202. DOI: 10.5603/PiAP.2015.0031.
7. Zvezdin B., Milutinov S., Kojic M. et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest*. 2009;136(2):376–380. DOI: 10.1378/chest.08-2918.
8. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631–639. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
9. Ellingsen J., Johansson G., Larsson K. et al. Impact of Comorbidities and Commonly Used Drugs on Mortality in COPD — Real-World Data from a Primary Care Setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:235–245. DOI: 10.2147/COPD.S231296.
10. Minasian A.G., van den Elshout F.J., Dekhuijzen P.N. et al. COPD in chronic heart failure: less common than previously thought? *Heart Lung*. 2013;42(5):365–371. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2013.07.002.

³ Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга. (Электронный ресурс.) URL: <https://spboms.ru/page/docs> (дата обращения: 10.07.2024).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Титова Ольга Николаевна — д.м.н., директор НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

Кузубова Наталия Анатольевна — д.м.н., зам. директора НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD 0000-0002-5664-7386.

Козырев Андрей Геннадьевич — к.м.н., руководитель отдела хронической обструктивной патологии легких НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD 0000-0002-9270-3779.

Двораковская Иветта Владиславовна — д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD 0000-0002-0333-751X.

Черменский Алексей Георгиевич — к.м.н., старший научный сотрудник НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD 0000-0003-1487-4182.

Контактная информация: Козырев Андрей Геннадьевич, e-mail: kozyrev@bk.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 08.07.2024.

Поступила после рецензирования 31.07.2024.

Принята в печать 23.08.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Olga N. Titova — Dr. Sc. (Med.), Director of the Research Institute of Pulmonology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

Natalia A. Kuzubova — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director of the Research Institute of Pulmonology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5664-7386.

Andrey G. Kozyrev — C. Sc. (Med.), Head of the Research Institute of Pulmonology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9270-3779.

Ivetta V. Dvorakovskaya — Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher of the Research Institute of Pulmonology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0333-751X.

Alexey G. Chermensky — C. Sc. (Med.), Director of the Research Institute of Pulmonology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1487-4182.

Contact information: Andrey G. Kozyrev, e-mail: kozyrev@bk.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 08.07.2024.

Revised 31.07.2024.

Accepted 23.08.2024.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-2

Иммунные механизмы нейтрофильного воспаления при бронхиальной астме

Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева

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

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре представлен анализ научных публикаций последних лет, посвященных исследованию клеточно-молекулярных механизмов нейтрофильного воспаления дыхательных путей как потенциальных терапевтических мишеней в лечении тяжелой, плохо контролируемой бронхиальной астмы (БА) нейтрофильного фенотипа, о наличии которого до сих пор ведутся споры и нет общепризнанного его определения. Условный термин «нейтрофильная астма» подразумевает существование определенного эндотипа астмы, при котором нейтрофилы являются основным типом клеток, опосредующих патофизиологию и симптомы заболевания. Рассматривается участие развернутого белкового ответа, связанного со стрессом эндоплазматического ретикулума, и сенсорного белка передачи сигнала в мембране эндоплазматического ретикулума в дерегуляции функции Т-хелперов 17 и нейтрофильном воспалении дыхательных путей. Важная роль в иммунопатогенезе нейтрофильного воспаления, в частности при БА, связанной с ожирением, отводится поляризации и активации М1-макрофагов. Растворимый белок подавления онкогенности 2 рассматривается в качестве рецептора, способствующего активации нейтрофилов и нейтрофильному воспалению. Обсуждается участие в развитии нейтрофильного воспаления нейтрофильных внеклеточных ловушек и микробиома дыхательных путей, в частности роль бактериальных везикул наружной мембраны.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейтрофилы, нейтрофильное воспаление, бронхиальная астма, Th17-клетки, М1-макрофаги, белок подавления онкогенности 2, нейтрофильные внеклеточные ловушки, микробиом дыхательных путей.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Иммунные механизмы нейтрофильного воспаления при бронхиальной астме. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2024;8(8):453–458. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-2.

Immune mechanisms of neutrophilic inflammation in asthma

N.A. Kuzubova, E.S. Lebedeva

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

This review presents an analysis of scientific publications in recent years devoted to the study of cellular and molecular mechanisms of neutrophilic airway inflammation as potential therapeutic targets in the treatment of severe, poorly controlled asthma of the neutrophil phenotype, the presence of which is still debated and there is no generally accepted definition. The conditional term "neutrophilic asthma" implies the existence of a certain asthma endotype, in which neutrophils are the main type of cells mediating the pathophysiology and disease symptoms. The involvement of the inverted protein response associated with endoplasmic reticulum (ER) stress and the sensory signal transduction protein in the endoplasmic reticulum membrane in the deregulation of the T helper 17 (Th17) cells function and neutrophilic airway inflammation is considered. Polarization and activation of M1 macrophages play an important role in the neutrophilic inflammation immunopathogenesis, in particular, in asthma associated with obesity. Soluble suppression of tumorigenicity 2 protein is considered as a receptor that promotes neutrophil activation and neutrophilic inflammation. The involvement of neutrophil extracellular traps and the respiratory tract microbiome in the neutrophilic inflammation progression, in particular, the role of bacterial outer membrane vesicles, is discussed.

KEYWORDS: neutrophils, neutrophilic inflammation, asthma, Th17 cells, M1 macrophages, suppression of tumorigenicity 2 protein, neutrophil extracellular traps, respiratory tract microbiome.

FOR CITATION: Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. Immune mechanisms of neutrophilic inflammation in asthma. *Russian Medical Inquiry.* 2024;8(8):453–458 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-2.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное гетерогенное заболевание дыхательных путей с различными фенотипами, которым страдают более 300 млн человек во всем мире [1]. Гетерогенность астмы затрудняет понимание патофизиологических механизмов заболевания. Одним из фенотипов БА является нейтрофильная аст-

ма, о наличии которой до сих пор ведутся споры, которая отличается гетерогенностью [6], нет общепризнанного четкого ее определения [2–5]. В исследовании австралийских ученых из 149 пациентов с диагностированной нейтрофильной астмой только у 7 был подтвержден стабильный, плохо контролируемый подтип нейтрофильной астмы с высоким риском обострений [6]. Условный термин «нейтро-

фильная астма» подразумевает определенный эндотип астмы, при котором нейтрофилы являются основным типом клеток, опосредующих патофизиологию и симптомы заболевания [2]. Для нейтрофильной астмы характерно нейтрофильное воспаление легких, тяжелое рефрактерное течение со стойкой обструкцией дыхательных путей, частыми обострениями и астматическим статусом, требующими госпитализации, высоким риском смертности и инвалидизации [7, 8]. Отличительной чертой нейтрофильно-доминантной астмы является резистентность к кортикостероидам, которая утяжеляет течение заболевания, делая его трудно контролируемым [3].

Фенотип БА обычно определяется по клеточному профилю индуцированной мокроты. В отношении нейтрофильной астмы вопрос о том, какой уровень нейтрофилии мокроты соответствует этому фенотипу, остается дискуссионным. По мнению ряда авторов [9, 10], диагностическим критерием для определения нейтрофильной астмы является присутствие в индуцированной мокроте менее 3% эозинофилов и увеличение количества нейтрофилов более 60–76%, или более 5×10^6 кл/мл. У здоровых людей средний процент нейтрофилов в индуцированной мокроте — 37% [11]. Очень разнятся данные о встречаемости нейтрофильного фенотипа среди когорты больных БА. В исследовании K.F. Chung [9] нейтрофильный фенотип определялся примерно у 30–50% пациентов с симптоматической астмой. В недавнем исследовании [12] только у 5–10% взрослых пациентов выявлялся фенотип неконтролируемой астмы с выраженной нейтрофилией дыхательных путей и меньшей чувствительностью к терапии кортикостероидами. В перекрестном многофакторном исследовании [13] нейтрофильный фенотип был установлен у 12 (15%) из 80 пациентов с БА. Нейтрофилы в мокроте являются не только маркером эндотипа астмы, но и прогностическим фактором, поскольку высокое содержание нейтрофилов обратно пропорционально отношению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и ожидаемым значениям $ОФВ_1$ до и после пробы с бронходилататором [14].

Доказано, что кортикостероиды и биологические препараты, используемые в терапии Т2-воспаления, не подходят для лечения нейтрофильной астмы. В последние годы внимание направлено на выяснение клеточно-молекулярных механизмов нейтрофильного воспаления как потенциальных терапевтических мишеней и поиск биологических методов лечения тяжелой нейтрофильно-доминантной БА, нацеленных на патогенетические пути, отличные от Т2-воспаления.

Клеточно-молекулярные механизмы нейтрофильного воспаления дыхательных путей

Т-хелперы 17 и интерлейкин 17

Нейтрофильная астма тесно связана с иммунными реакциями Т-хелперов 17 (Th17) [15, 16]. Превращению naïvых Th0-клеток в клетки Th17 способствует тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), секретируемый эпителиальными клетками дыхательных путей под влиянием аллергенов, сигаретного дыма, бактерий, вирусов и других внешних стимулов, распознаваемых Toll-подобными рецепторами 3 [17, 18]. Интерлейкин (IL) 17, продуцируемый Th17-клетками и врожденными лимфоидными

клетками 3-го типа (ILC3), считается ключевым цитокином в иммунопатогенезе нейтрофильной астмы [19]. Th17-ассоциированные провоспалительные цитокины (IL-17A, IL-17F и IL-22) воздействуют на бронхиальный эпителий, стимулируя продукцию нейтрофильных хемоаттрактантов CXCL1 и IL-8 [20], индуцируют активацию и миграцию нейтрофилов посредством IL-6 и фактора некроза опухоли α (TNF- α). Уровень экспрессии IL-17 коррелирует с тяжестью БА, инфильтрацией дыхательных путей нейтрофилами и кортикостероидной резистентностью. На основании сравнения количественного содержания клеток IL-17 и IL-17F в биоптатах бронхов, сыворотке крови и мокроте пациентов с тяжелой астмой был сделан вывод о том, что Th17-опосредованные иммунные реакции носят локальный характер, ограниченный дыхательными путями [21]. Транскриптомный анализ браш-биоптатов пациентов с тяжелой нейтрофильной астмой выявил значительную активацию IL-17-индуцируемых хемокинов, обладающих хемоаттрактантной активностью для нейтрофилов (CXCL1, 2, 3 и 8, CCL3, галектин-3) или способствующих гранулоцитопозу (G-CSF) [22]. Привлеченные в дыхательные пути нейтрофилы секретируют IL-8, создавая петлю положительной обратной связи и способствуя дальнейшему рекрутированию и нейтрофильному воспалению [23].

По последним данным, в дерегуляции Th17-клеток, приводящей к развитию нейтрофильной астмы, может участвовать развернутый белковый ответ (UPR), связанный со стрессом эндоплазматического ретикулума и накоплением в его просвете несвернутых или неправильно свернутых белков [21]. Авторы исследовали роль сенсорного белка передачи сигнала в мембране эндоплазматического ретикулума (IRE1) в функции Th17-клеток и нейтрофильном воспалении дыхательных путей. Цитокиновые сигналы (такие как IL-23, IL-6, лептин и др.) активируют сигнальный путь IRE1-XBP1s неканоническим JAK2-зависимым образом, иницируя развернутый белковый ответ и интенсивную секрецию Th17-ассоциированных цитокинов, усиливая нейтрофильную инфильтрацию в дыхательные пути. На мышиной модели нейтрофильной астмы, вызванной грибком *Candida albicans*, генетическая абляция ERN1 (IRE1) угнетала Th17-зависимые реакции и уменьшала нейтрофилию дыхательных путей [21]. По мнению авторов, выяснение точного механизма цитокиновой стимуляции IRE1 и значения активации этого сенсорного белка для дерегуляции функции Th17-клеток дыхательных путей может помочь в разработке нового терапевтического подхода для лечения устойчивой к стероидам тяжелой Th17-опосредованной БА.

Поляризация M1-макрофагов

Важная роль в иммунопатогенезе нейтрофильного воспаления дыхательных путей принадлежит макрофагам и врожденным лимфоидным клеткам (ILC) [24]. Провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-12, IL-23), секретируемые субпопуляцией M1-макрофагов, нацелены на рекрутирование и активацию нейтрофилов [25] и активацию ILC1 и ILC3, которые продуцируют IFN- γ и IL-17, что приводит к длительной нейтрофилии и кортикостероидной резистентности у пациентов с тяжелой БА [26]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET), выделенные у пациентов с неконтролируемой астмой, стимулировали дифференцировку M1-макрофагов и ILC3, способствуя

нейтрофильному воспалению дыхательных путей [26]. Недавно было обнаружено, что кальций-связывающий белок S100A9, важнейший компонент NET, влияет на M1-поляризацию макрофагов, что подразумевает участие связи нейтрофилов — NET — макрофаги в иммунопатогенезе нейтрофильного эндотипа астмы [27]. Однако точные механизмы, лежащие в основе взаимодействия между ILC, нейтрофилами и макрофагами, не определены.

Поляризация и активация макрофагов M1 играют важную роль в патогенезе БА, связанной с ожирением, для которой характерны чрезмерная инфильтрация нейтрофилов в дыхательные пути и развитие нейтрофильного воспаления, механизмы которого до конца не ясны. Активация воспалительных M1-макрофагов, опосредованная взаимодействием лептина с рецептором лептина (obR), приводила к увеличению выработки мощного нейтрофильного хемоаттрактанта CXCL2 и притока нейтрофилов в легкие путем регулирования сигнальной системы JNK/STAT3/AKT [28]. В клинических исследованиях пациенты с нейтрофильной астмой, связанной с ожирением, имели более высокие уровни лептина в сыворотке и уровни поляризации M1-макрофагов в индуцированной мокроте, чем астматики без ожирения [28]. На мышинной модели нейтрофильно-доминантного аллергического воспаления интраназальное введение экзогенного IL-25 заметно подавляло нейтрофилию дыхательных путей посредством ингибирования поляризации M1-макрофагов и подавления экспрессии IL-12, IL-23 и других провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IFN- γ , TNF- α и IL-17A) [29].

Белок подавления онкогенности 2

Белок подавления онкогенности 2 (ST2), экспрессируемый большинством иммунных клеток врожденного и адаптивного иммунитета, рассматривается в качестве рецептора, способствующего активации нейтрофилов и нейтрофильному воспалению у пациентов с астмой. Циркулирующая растворимая форма ST2 (sST2) является рецептором-перехватчиком провоспалительного цитокина IL-33, который относится к категории аларминов и высвобождается из эпителиальных клеток дыхательных путей в ответ на повреждающее воздействие различных вдыхаемых стимуляторов, включая аллергены, загрязнители, микробные и вирусные агенты. Растворимый ST2 предотвращает связывание IL-33 с трансмембранной формой рецептора ST2 (ST2L), подавляя эффекты сигнального пути IL-33/ST2L в направлении активации T2-иммунного ответа. Новые данные показали, что IL-33 является плеiotропным цитокином, участвуя не только в иммунных реакциях T2-воспаления, но и в связи с активацией нейтрофилов при неконтролируемой кортикостероид-резистентной астме [26, 30].

При отсутствии доступных сывороточных биомаркеров нейтрофильной астмы растворимый ST2 может служить диагностическим биомаркером неконтролируемой астмы, связанной с нейтрофильным воспалением дыхательных путей [26, 31]. Пациенты, у которых содержание sST2 превышало пороговое значение 15,0 нг/мл, имели тяжелый фенотип неконтролируемой астмы и высокие уровни нейтрофильных медиаторов воспаления — сывороточной миелопероксидазы, IL-8 и S100A9 [26]. В проспективном исследовании M. Watanabe et al. [32] высокие сывороточные уровни ST2 (>18 нг/мл) коррелировали с тяжестью астмы, содержанием пероксида водо-

рода в дыхательных путях и IL-8 в сыворотке. В сочетании с нейтрофилием крови (>6000/мкл) высокие уровни sST2 служили независимыми предикторами тяжелого обострения астмы в течение 3 мес. У 85,7% пациентов отмечался наиболее тяжелый фенотип астмы с ограничением скорости воздушного потока и нечувствительностью к кортикостероидам [32].

Накопленные данные позволяют рассматривать IL-33 и его рецепторы как терапевтические мишени для ведения пациентов с неконтролируемой астмой, сопровождающейся нейтрофильным воспалением дыхательных путей. Нейтрофилия при хроническом воспалении дыхательных путей, вызванном клещами домашней пыли, удавалось уменьшить путем лечения анти-IL-33-антителами [33]. Результаты рандомизированных клинических исследований [34, 35] показали, что применение моноклональных анти-ST2-антител облегчает течение тяжелой неконтролируемой БА. В исследовании Q.L. Quoc et al. [26] лечение моноклональным антителом против ST2 или антителом против IL-33 (астеголимаб) значительно подавляло нейтрофильное воспаление дыхательных путей и связанные с ним медиаторы воспаления, такие как миелопероксидаза, S100A9 и IL-17A, что подтверждает роль сигнального пути IL-33/ST2, блокада которого может ослабить или предотвратить нейтрофильное воспаление при плохо контролируемой, не реагирующей на традиционное лечение астме.

Нейтрофильные внеклеточные ловушки

Ряд исследователей [36, 37] поддерживают мнение, что приток нейтрофилов и образование NET играют ключевую роль в возникновении и прогрессировании нейтрофильной астмы. Нейтрофилы, активированные инфекционными патогенами или химическими раздражителями, могут выделять во внеклеточное пространство сетеподобные структуры, состоящие из хроматиновых нитей ядерной и митохондриальной ДНК, гистонов, гранулярных белков, активных форм кислорода. Известным триггером образования NET, преобладающим при бактериальных инфекциях, является липополисахарид внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Нейтрофильные внеклеточные ловушки оказывают прямое повреждающее воздействие на эпителиальные клетки бронхов с высвобождением аларминов, таких как тимусный стромальный лимфопоэтин, IL-33 и IL-25, нарушая целостность бронхиального эпителия и инициируя воспалительный процесс [36, 38]. Большое количество внеклеточной ДНК определялось в мокроте пациентов с тяжелой астмой, что предполагает присутствие NET в дыхательных путях [39]. Протеазные компоненты NET активируют IL-1 и IL-36, что еще больше усугубляет воспалительную реакцию при нейтрофильной астме.

C.H. Tsai et al. [37] идентифицировали 298 дифференциально экспрессируемых генов, специфичных для неконтролируемой астмы, опосредованной нейтрофилами, и исследовали возможную взаимосвязь между NET и реакцией на ингаляционные кортикостероиды (ИКС). Авторы подтвердили, что кортикостероиды не способны подавлять активность нейтрофильных генов и нейтрофильное воспаление в клинических и экспериментальных условиях. На мышинной модели нейтрофильного воспаления дыхательных путей разрушение NET дезоксирибонуклеазой I (DNase I) эффективно подавляло ней-

трофильное воспаление и гиперреактивность дыхательных путей. Экспрессия хемокина CCL4L2 положительно коррелировала с образованием и количеством нейтрофильных ловушек. Используя специфичные для нейтрофилов транскриптомные профили, авторы обнаружили, что отсутствие реакции на ИКС связано с экспрессией хемокина CCL4L2 в легочной ткани, т. е. CCL4L2 может быть потенциальной терапевтической мишенью у пациентов с ИКС-рефрактерной нейтрофильной астмой. Однако в настоящее время отсутствуют терапевтические средства, способствующие образованию NET и подавлению нейтрофильного воспаления [40].

МИКРОБИОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

На основании анализов мокроты в различных когортах больных БА было показано, что нейтрофилия дыхательных путей связана с обогащением бактериальной микробиоты грамотрицательными протеобактериями *Haemophilus*, *Moraxella*, *Pseudomonas* и *Klebsiella* [41, 42]. Присутствие в респираторном тракте респираторно-синциального вируса, риновируса или грибковой инфекции *Aspergillus fumigatus* также сопровождается нейтрофильным воспалением. Бактериальная инфекция выявляется у 50% пациентов с нейтрофильной астмой, а при обострении астмы цифра возрастает до 87,8% при уровне нейтрофилии более 65% [2]. Инфицирование патогенами дыхательных путей коррелировало с плохим контролем астмы и резистентностью к кортикостероидам. Результаты исследований позволяют предположить, что обогащение респираторного тракта потенциально патогенными агентами может способствовать нейтрофильному воспалению за счет активации Th17/IL-17-сигнальных путей [43].

Чаще всего в индуцированной мокроте пациентов с нейтрофильной астмой обнаруживается нетипичный штамм гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*) [44]. Отпочковывающиеся от наружной мембраны бактерий везикулы диаметром от 20 до 400 нм служат для транспортировки к клеткам-мишеням факторов патогенности и модуляции иммунного ответа организма. Первой рецепторной клеткой-мишенью для везикул служат эпителиоциты бронхов, увеличивающие секрецию IL-17 и IL-1 β с последующей активацией соответствующих IL-17- и IL-1 β -зависимых сигнальных путей [45]. В опытах на мышах, сенсibilизированных к овалбумину, вдыхание аэрозоля, содержащего везикулы наружной мембраны гемофильной палочки, сопровождалось развитием нейтрофильного воспаления дыхательных путей [45]. Везикулы наружной мембраны вызывают активацию IL-8 в эпителиальных клетках посредством патоген-ассоциированных молекулярных паттернов. На основании данных, полученных в опытах *in vitro* и *in vivo*, предполагается, что доставляемые в цитозоль клетки-мишени липополисахариды наружной мембраны грамотрицательных бактерий вызывают каспаза-11-зависимую неканоническую активацию инфламмасом с развитием воспалительных реакций, включая нейтрофильное воспаление [46–48]. Авторы полагают, что бактериальные везикулы наружной мембраны могут быть потенциальной мишенью для подавления нейтрофильного воспаления. Однако точные механизмы, с помощью которых везикулы наружной мембраны гемофильной палочки способствуют патогенезу нейтрофильной астмы, еще предстоит выяснить.

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ НЕЙТРОФИЛЬНОЙ БА

В настоящее время не существует эффективных биологических препаратов, подавляющих развитие нейтрофильного воспаления дыхательных путей. Несколько клинических исследований по изучению эффективности и безопасности биологических препаратов, воздействующих на патогенетически значимые для нейтрофильной астмы цитокины и их рецепторы, такие как IL-8 (CXCR1/2) и IL-17 (IL-17AR), не увенчались успехом [7]. В небольшом клиническом исследовании [49] ингибитор CXCR1/2 значительно снижал количество нейтрофилов в мокроте, но приводил лишь к умеренному улучшению контроля астмы. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы IIa [50] применение моноклонального антитела бродалумаба, блокатора рецептора IL-17A, у пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой не привело к какому-либо улучшению клинического состояния по данным опросника ACQ и показателю ОФВ₁. Другое моноклональное антитело секукинумаб, ингибитор IL-17A, не смог подавить нейтрофильное воспаление дыхательных путей, вызванное озоном, у здоровых добровольцев.

Внедрение в практику клинических и экспериментальных исследований транскриптомных технологий открывает новые возможности для расшифровки ключевых клеточно-молекулярных механизмов, определяющих характер иммунной инфильтрации дыхательных путей и тяжесть астмы, а также для тестирования и оценки терапевтической эффективности потенциальных биологических препаратов. С помощью методов биоинформатики и анализа транскриптома клеток бронхиального эпителия были идентифицированы 10 генов и сывороточных белков, связанных со статусом нейтрофильной астмы, из которых пять (MMP-9, EDAR, PLA2G2E, IL1RL1 и элафин) были комплементарны известным клиническим факторам и связаны с рекрутированием нейтрофилов и ремоделированием дыхательных путей (MMP-9) [8]. Анализ транскриптома трахеобронхиального эпителия позволил оценить потенциальную терапевтическую эффективность препарата репариксина, низкомолекулярного ингибитора рецепторов IL-8 (CXCR1 и CXCR2), участвующих в рекрутировании нейтрофилов [8]. На клеточной линии бронхиального эпителия человека репариксин предотвращал повреждение, вызванное липополисахаридом. Анализ полимеразной цепной реакции в реальном времени подтвердил, что он может заметно снижать уровни экспрессии CXCR1, CXCR2 и MMP-9. Использование транскриптомики бронхиальных эпителиальных клеток для понимания молекулярных механизмов иммунной инфильтрации дыхательных путей, связанной с тяжестью астмы, имеет большое значение для разработки новых терапевтических средств контроля тяжелой БА, резистентной к традиционной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день отсутствует однозначное представление о фенотипе нейтрофильной БА, имеющей более тяжелое течение и не отвечающей на терапию кортикостероидами. В настоящее время в клинике и эксперименте активно изучаются доминирующие клеточно-молекулярные механизмы иммунопатогенеза нейтрофильного воспаления, включающего множество сигнальных путей, ключевые молекулы которых могут быть эффективными биомаркерами развития нейтрофильной астмы. Прово-

дится поиск биологических молекул-мишеней для создания новых таргетных лекарственных средств, нацеленных на перепрограммирование иммунных реакций и восстановление нарушенной иммунной регуляции, в этой связи весьма перспективным может быть использование транскриптомных и протеомных технологий.

Литература/References

1. Brusselle G.G., Koppelman G.H. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med.* 2022;386(2):157–171. DOI: 10.1056/NEJMra2032506.
2. Nair P., Surette M.G., Virchow J.C. Neutrophilic asthma: Misconception or misnomer? *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):441–443. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00023-0.
3. Nair P., Prabhavalkar K.S. Neutrophilic asthma and potentially related target therapies. *Curr Drug Targets.* 2020;21(4):374–388. DOI: 10.2174/1389450120666191011162526.
4. Nabe T. Steroid-resistant asthma and neutrophils. *Biol Pharm Bull.* 2020;43(1):31–35. DOI: 10.1248/bpb.b19-00095.
5. Crisford H., Sapay E., Rogers G.B. et al. Neutrophils in asthma: The good, the bad and the bacteria. *Thorax.* 2021;76(8):835–844. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215986.
6. He L.X., Deng K., Wang J. et al. Clinical subtypes of neutrophilic asthma: A cluster analysis from Australasian severe asthma network. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(3):686–698.e8. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.09.023.
7. Syabbalo N. Severe neutrophilic asthma: Pathogenesis and treatment. *J Thorac Dis Cardiothorac Surg.* 2022;3(1). DOI: 10.31579/2693-2156/030.
8. Yan Q., Zhang X., Xie Y. et al. Bronchial epithelial transcriptomics and experimental validation reveal asthma severity-related neutrophilic signatures and potential treatments. *Commun Biol.* 2024;7(1):181. DOI: 10.1038/s42003-024-05837-y.
9. Chung K.F. Asthma phenotyping: A necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med.* 2016;279(2):192–204. DOI: 10.1111/joim.12382.
10. Ray A., Kolls J.K. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol.* 2017;38(12):942–954. DOI: 10.1016/j.it.2017.07.003.
11. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells.* 2022;11(17):2764. DOI: 10.3390/cells11172764.
12. Wang E., Wechsler M.E., Tran T.N. et al. Characterization of severe asthma worldwide: data from the international severe asthma registry. *Chest.* 2020;157(4):790–804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053.
13. Plavsic A., Bonaci-Nikolic B., Milenkovic B. et al. Asthma inflammatory phenotypes: How can we distinguish them? *J Clin Med.* 2024;13(2):526. DOI: 10.3390/jcm13020526.
14. Peri F., Amaddeo A., Badina L. et al. T2-low asthma: A discussed but still orphan disease. *Biomedicines.* 2023;11(4):1226. DOI: 10.3390/biomedicines11041226.
15. Kyriakopoulos C., Gogali A., Bartziokas K., Kostikas K. Identification and treatment of T2-low asthma in the era of biologics. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00309–02020. DOI: 10.1183/23120541.00309-2020.
16. Hynes G.M., Hinks T.S.C. The role of interleukin-17 in asthma: a protective response? *ERJ Open Res.* 2020;6(2):00364–02019. DOI: 10.1183/23120541.00364-2019.
17. 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(8):777–792. DOI: 10.1080/14728222.2020.1783242.
18. Menzies-Gow A., Wechsler M.E., Brightling C.E. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: Can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? *Respir Res.* 2020;21(1):268. DOI: 10.1186/s12931-020-01505-x.
19. Yamasaki A., Okazaki R., Harada T. Neutrophils and asthma. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(5):1175. DOI: 10.3390/diagnostics12051175.
20. Liu D., Tan Y., Bajinka O. et al. Th17/IL-17 axis regulated by airway microbes get involved in the development of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(4):11. DOI: 10.1007/s11882-020-00903-x.
21. Wu D., Zhang X., Zimmerly K.M. et al. Unconventional activation of IRE1 enhances TH17 responses and promote airway neutrophilia. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2024;71(2):169–181. DOI: 10.1165/rcmb.2023-0424OC.
22. Singhanian A., Wallington J.C., Smith C.G. et al. Multitissue transcriptomics delineates the diversity of airway T cell functions in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;58(2):261–270. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0162OC.
23. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy.* 2019;75(2):311–325. DOI: 10.1111/all.13985.
24. Kim J., Chang Y., Bae B. et al. Innate immune crosstalk in asthmatic airways: Innate lymphoid cells coordinate polarization of lung macrophages. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1769–1782.e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.040.
25. Van der Veen T.A., de Groot L.E., Melgert B.N. The different faces of the macrophage in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(1):62–68. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000647.
26. Quoc Q.L., Cao T.B.T., Jang J.-H. et al. ST2-mediated neutrophilic airway inflammation: A therapeutic target for patients with uncontrolled asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2024;16(1):22–41. DOI: 10.4168/aaair.2024.16.1.22.
27. Quoc Q.L., Choi Y., Thi Bich T.C. et al. S100A9 in adult asthmatic patients: a biomarker for neutrophilic asthma. *Exp Mol Med.* 2021;53(7):1170–1179. DOI: 10.1038/s12276-021-00652-5.
28. Wang Y., Wan R., Hu C. Leptin/obR signaling exacerbates obesity-related neutrophilic airway inflammation through inflammatory M1 macrophages. *Mol Med.* 2023;29(1):100. DOI: 10.1186/s10020-023-00702-w.
29. Chang C., Chen G., Wu W. et al. Exogenous IL-25 ameliorates airway neutrophilia via suppressing macrophage M1 polarization and the expression of IL-12 and IL-23 in asthma. *Respir Res.* 2023;24(1):260. DOI: 10.1186/s12931-023-02557-5.
30. Choi Y., Kim Y.M., Lee H.R. et al. Eosinophil extracellular traps activate type 2 innate lymphoid cells through stimulating airway epithelium in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(1):95–103. DOI: 10.1111/all.13997.
31. Kim S.R. Next-generation therapeutic approaches for uncontrolled asthma: Insights into heterogeneity of non-type 2 inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2024;16(1):1–5. DOI: 10.4168/aaair.2024.16.1.1.
32. Watanabe M., Nakamoto K., Inui T. et al. Serum sST2 levels predict severe exacerbation of asthma. *Respir Res.* 2018;19(1):169. DOI: 10.1186/s12931-018-0872-2.
33. Allinne J., Scott G., Lim W.K. et al. IL-33 blockade affects mediators of persistence and exacerbation in a model of chronic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(6):1624–1637.e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.08.039.
34. Kelsen S.G., Agache I.O., Soong W. et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(3):790–798. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.03.044.
35. Crim C., Stone S., Millar V. et al. IL-33 receptor inhibition in subjects with uncontrolled asthma: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2022;1(4):198–208. DOI: 10.1016/j.jacig.2022.07.002.
36. Stojkov D., Yousefi S., Simon H.U. NETs: Important players in asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(1):100–102. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.09.031.
37. Tsai C.H., Lai A.C., Lin Y.C. et al. Neutrophil extracellular trap production and CCL4L2 expression influence corticosteroid response in asthma. *Sci Transl Med.* 2023;15(699):eadf3843. DOI: 10.1126/scitranslmed.adf3843.
38. Kim S.H., Jung H.W., Kim M. et al. Ceramide/sphingosine-1-phosphate imbalance is associated with distinct inflammatory phenotypes of uncontrolled asthma. *Allergy.* 2020;75(8):1991–2004. DOI: 10.1111/all.14236.
39. Poto R., Shamji M., Marone G. et al. Neutrophil extracellular traps in asthma: friends or foes? *Cells.* 2022;11(21):3521. DOI: 10.3390/cells11213521.
40. Kang N., Song W.J. Discovering biomarkers of neutrophilic asthma: a clinician's perspective. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2022;14(1):1–4. DOI: 10.4168/aaair.2022.14.1.1.
41. Taylor S.L., Leong L.E.X., Choo J.M. et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):94–103.e15. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.044.
42. Kozik A.J., Huang Y.J. The microbiome in asthma: Role in pathogenesis, phenotype, and response to treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(3):270–275. DOI: 10.1016/j.anaai.2018.12.005.

43. Abdel-Aziz M.I., Brinkman P., Vijverberg S.J.H. et al. Sputum microbiome profiles identify severe asthma phenotypes of relative stability at 12 to 18 months. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):123–134. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.018.
44. Zhang J., Zhu Z., Zuo X. et al. The role of NTHi colonization and infection in the pathogenesis of neutrophilic asthma. *Respir Res.* 2020;21(1):170. DOI: 10.1186/s12931-020-01438-5.
45. Zhang Y., Wang H., Zhang Y. et al. Aerosolization inhalation of non-typeable *Haemophilus influenzae* outer membrane vesicles contributing to neutrophilic asthma. *Front Microbiol.* 2023;14:1226633. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1226633.
46. Vanaja S.K., Russo A.J., Behl B. et al. Bacterial outer membrane vesicles mediate cytosolic localization of LPS and Caspase-11 activation. *Cells.* 2016;165(5):1106–1119. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.015.
47. Eltobgy M.M., Zani A., Kenney A.D. et al. Caspase-4/11 exacerbates disease severity in SARS-CoV-2 infection by promoting inflammation and immunothrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022;119(21):e2202012119. DOI: 10.1073/pnas.2202012119.
48. Шишкина В.В., Мошуров И.П., Герасимова О.А. и др. Семейство каспаз: молекулярные основы взаимодействия при апоптозе и пироптозе. *Гены и клетки.* 2024;19(1):153–168. DOI: 10.17816/gc569246.
- Shishkina V.V., Moshurov I.P., Gerasimova O.A. et al. The caspase family: molecular bases of interaction in apoptosis and pyroptosis. *Genes & Cells.* 2024;19(1):153–168 (in Russ.). DOI: 10.17816/gc569246.
49. Busse W.W., Holgate S., Kerwin E. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(11):1294–1302. DOI: 10.1164/rccm.201212-2318OC.
50. Kirsten A., Watz H., Pedersen F. et al. The anti-IL-17A antibody secukinumab does not attenuate ozone-induced airway neutrophilia in healthy volunteers. *Eur Respir J.* 2013;41:239–241. DOI: 10.1183/09031936.00123612.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кузубова Наталия Анатольевна — д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава Рос-

сии; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

Лебедева Елена Сергеевна — к.б.н., ведущий научный сотрудник НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD 0000-0001-6887-0166.

Контактная информация: Кузубова Наталия Анатольевна, e-mail: kuzubova@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.07.2024.

Поступила после рецензирования 02.08.2024.

Принята в печать 27.08.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Natalia A. Kuzubova — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director of Science, National Research Institute of Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

Elena S. Lebedeva — C. Sc. (Bio.), Leading Researcher, National Research Institute of Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6887-0166.

Contact information: Natalia A. Kuzubova, e-mail: kuzubova@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 10.07.2024.

Revised 02.08.2024.

Accepted 27.08.2024.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-3

Применение тройного комбинированного препарата будесонид/гликопиррония бромид/формотерол у больных хронической обструктивной болезнью легких в реальной клинической практике (первый отечественный опыт)

О.Н. Титова¹, Н.А. Кузубова^{1,2}, Д.Б. Складорова²¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация²СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение: Глобальная инициатива по борьбе с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) рекомендует тройную терапию в качестве начального лечения для пациентов «группы E» (уровень эозинофилов в крови ≥ 300 кл/мкл) или в качестве поддерживающей терапии для пациентов с частыми обострениями. Тройная терапия сочетает в себе три типа ингаляционных препаратов, которые помогают улучшить функцию легких, справиться с симптомами и предотвратить обострения. Использование единого ингалятора способствует увеличению приверженности пациентов терапии.

Цель исследования: оценить эффективность применения тройного комбинированного препарата будесонид/гликопиррония бромид/формотерол (БУД/ГЛИ/ФОР) и приверженность пациентов проводимой ингаляционной терапии ХОБЛ в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы: обследовано 30 больных ХОБЛ тяжелой степени тяжести (средний возраст $65,55 \pm 5,98$ года), получающих базисную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями, в период ремиссии. После первичного обследования пациентам была рекомендована терапия комбинированным препаратом БУД/ГЛИ/ФОР 160/7,2/5 мкг 2 ингаляции 2 р/день. Назначенную терапию пациенты получали в течение 3 мес., после чего проводилась оценка приверженности терапии и удовлетворенности ей, динамики выраженности одышки (шкала mMRC), симптомов (САТ-тест), показателей спирометрии.

Результаты исследования: по истечении 3 мес. терапии БУД/ГЛИ/ФОР ни у одного из пациентов не было зафиксировано обострения ХОБЛ. На фоне лечения отмечалась тенденция к уменьшению выраженности симптомов заболевания. Значимых изменений в показателях спирометрии не установлено. В 83,3% случаев пациенты проводили ингаляцию без ошибок в воспроизведении правильной техники. Все пациенты были удовлетворены проводимой терапией и готовы продолжать лечение.

Заключение: полученные результаты служат основой для дальнейшего лечения курируемых пациентов с ХОБЛ используемым препаратом в условиях реальной клинической практики и обнадеживают в достижении клинико-функциональной результативности, анонсируемой в рандомизированных клинических исследованиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ХОБЛ, тройная комбинация, фосфолипиды, аэросфера, приверженность, ингаляционный глюкокортикостероид, двойная бронхолитическая терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Складорова Д.Б. Применение тройного комбинированного препарата будесонид/гликопиррония бромид/формотерол у больных хронической обструктивной болезнью легких в реальной клинической практике (первый отечественный опыт). РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(8):459–463. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-3.

Triple combination drug — budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice (the first domestic experience)

O.N. Titova¹, O.A. Kuzubova^{1,2}, D.B. Sklyarova²¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation²Multidisciplinary City Hospital No. 2, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background: the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COPD) recommends triple therapy as an initial treatment for patients of "group E" (eosinophil count ≥ 300 cells/ μ L) or as maintenance therapy for patients with frequent exacerbations. Triple therapy combines three types of inhaled medications that help improve lung function, manage symptoms and prevent exacerbations. The use of a single inhaler helps to increase patients' adherence to therapy.

Aim: to evaluate the efficacy of the triple combination drug — budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol (BUD/GLI/FOR) – and the patients' adherence to the ongoing inhalation therapy of COPD in real clinical practice.

Materials and Methods: 30 patients with severe COPD (mean age 65.55 ± 5.98 years) receiving basic therapy in accordance with clinical recommendations during remission were examined. After the initial examination, patients were recommended therapy with a combination of BUD/GLI/FOR 160/7.2/5 μ g 2 inhalations twice a day. Patients received the prescribed therapy for 3 months, after which the assessments of therapy adherence and satisfaction with it, the changes concerning the severity of dyspnea (mMRC scale), COPD symptoms (CAT-test), spirometry exams were conducted.

Results: after 3 months of therapy with BUD/GLI/FOR, none of the patients had an exacerbation of COPD. During treatment, there was a tendency to decrease the disease severity. No significant changes in spirometry have been established. In 83,3% of cases, patients performed inhalation without errors while reproducing the correct technique. All patients were satisfied with the therapy and were ready to continue treatment.

Conclusion: the results obtained serve as the basis for further treatment of patients with COPD with the drug used in real clinical practice and are encouraging in achieving the clinical and functional efficacy announced in randomized clinical trials.

KEYWORDS: COPD, triple combination, phospholipids, aerosphere, adherence, inhaled glucocorticosteroid, dual bronchodilator therapy.

FOR CITATION: Titova O.N., Kuzubova O.A., Sklyarova D.B. Triple combination drug — budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice (the first domestic experience). *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(8):459–463 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-3.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — гетерогенное заболевание легких, которое входит в тройку основных причин смерти во всем мире¹. Фармакологическая терапия имеет большое значение при ХОБЛ, способствуя уменьшению выраженности симптомов заболевания, частоты и тяжести обострений, улучшает качество жизни и переносимость физических нагрузок, оказывает благотворное влияние на функцию легких и уменьшает смертность [1].

Ингаляционные препараты являются основным средством лечения, при этом в качестве поддерживающей терапии доступны три типа лекарственных средств: 1) длительно действующий β_2 -агонист (ДДБА), 2) длительно действующий м-холинолитик (ДДХЛ) и 3) ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). Тройная терапия определяется как лечение ДДБА, ДДХЛ, иГКС и может проводиться как с помощью нескольких ингаляторов, так и с помощью единого ингалятора². Крупные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) показали, что тройная терапия обеспечивает клинические преимущества по сравнению с двойной терапией у пациентов с умеренной или тяжелой ХОБЛ и анамнезом обострений, особенно при наличии эозинофилии [2–4]. Комбинация иГКС/ДДБА/ДДХЛ улучшает функцию легких, симптоматику и состояние здоровья и снижает риск обострений по сравнению с комбинациями иГКС/ДДБА, ДДБА/ДДХЛ или монотерапией ДДХЛ¹. Последние исследования указывают на преимущества тройной терапии в сравнении с фиксированными комбинациями ДДБА/ДДХЛ по влиянию на смертность больных ХОБЛ с симптомами и историей частых и/или тяжелых обострений [5, 6]. В составе тройной комбинации иГКС демонстрируют наиболее выраженный эффект за счет синергизма с длительно действующими бронхолитиками. Кроме того, за счет нейрогенных механизмов, опосредующих взаимосвязь с иммунной системой, реализуется и противовоспалительное действие иГКС [7].

Согласно GOLD 2024 тройная терапия рекомендуется в качестве стартовой больным ХОБЛ с ≥ 2 среднетяжелыми обострениями или ≥ 1 обострением, приведшим к госпитализации, в случае если содержание эозинофилов в крови более 300 кл/мкл. Также рекомендуется перевод пациентов с терапии ДДБА/ДДХЛ при сохраняющихся обострениях, если содержание эозинофилов в крови более 100 кл/мкл¹.

Будесонид/гликопиррония бромид/формотерол (БУД/ГЛИ/ФОР) является одним из таких комбинированных ингаляционных препаратов тройной терапии с фиксированной дозой, одобренных для поддерживающей терапии пациентов с ХОБЛ [8].

Эффективность и безопасность БУД/ГЛИ/ФОР оценивались у пациентов с умеренной и очень тяжелой ХОБЛ в двух многоцентровых РКИ — ETHOS и KRONOS [4, 6]. В обоих исследованиях применение БУД/ГЛИ/ФОР значительно снизило годовую частоту умеренных/тяжелых обострений по сравнению с комбинациями ДДБА/ДДХЛ — на 24 и 52% в ETHOS и KRONOS соответственно и было связано с более низкой (на 46–49%) смертностью, чем при лечении ДДБА/ДДХЛ в ETHOS. Применение БУД/ГЛИ/ФОР также значительно улучшило функцию легких во время лечения (эффект сохранился на протяжении всего исследования) по сравнению с препаратами двойной терапии, а также уменьшило выраженность одышки и сократило использование неотложных препаратов.

На сегодняшний день опубликовано и несколько исследований реальной клинической практики (РКП), изучающих эффективность БУД/ГЛИ/ФОР у пациентов с ХОБЛ [9]. Ретроспективное наблюдательное исследование EROS, включавшее более 2000 пациентов с ХОБЛ, у которых в анамнезе были обострения в предыдущем году, показало, что быстрое начало использования БУД/ГЛИ/ФОР после обострения (т. е. в течение 30 дней) было связано с уменьшением последующих обострений и затрат на лечение [9]. Для каждой 30-дневной задержки применения БУД/ГЛИ/ФОР среднее количество постиндексных обострений в следующем году увеличивалось на 5%.

Еще одно исследование РКП включало 285 пациентов с ХОБЛ с тяжелыми нарушениями бронхиальной проходимости, выраженными симптомами ($mMRC \geq 2$), частым использованием короткодействующих β_2 -агонистов (≥ 3 ингаляторов/год) и повторными назначениями системных ГКС в течение года (≥ 2 курсов в год) [10]. В целом 39,6% (113/285) пациентов перешли с предыдущей тройной терапии. Успех лечения был достигнут у 96,5% (275/285) пациентов в течение 90 дней лечения и у 91,8% — в течение 180 дней. Более чем у 90% пациентов, получавших БУД/ГЛИ/ФОР, не наблюдалось ни сердечной недостаточности, ни инфарктов миокарда, ни госпитализации, ни респираторных событий, ни сложных обострений, ни летальных исходов в течение 90- и 180-дневного лечения.

В ингаляторе «АЭРОСФЕРА», средстве доставки БУД/ГЛИ/ФОР, используются инновационные аэродинамические пористые частицы, которые действуют как транспортные средства для лекарственного препарата и свободно диспергируют на поверхностно-активном веществе легких [11, 12]. Частицы, входящие в состав суспензии в ингаляторе, состоят из фосфолипидов — основного природного компонента легочного сурфактанта [13].

В доступной отечественной литературе отсутствуют результаты исследований РКП, посвященные оценке эффек-

¹ Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 Report. (Electronic resource.) URL: goldcopd.org/2024-gold-report/ (access date: 23.05.2024).

² Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 2021.

тивности и приверженности пациентов терапии БУД/ГЛИ/ФОР, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: определить эффективность применения тройного комбинированного препарата БУД/ГЛИ/ФОР и приверженность пациентов проводимой ингаляционной терапии при ХОБЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 30 больных ХОБЛ тяжелой степени тяжести ($ОФВ_1 \leq 50\%$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$), в период ремиссии, обратившихся на плановую консультацию в Экспертный центр по профилю «пульмонология» СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2». На протяжении не менее одного года до включения в исследование все пациенты получали тройную бронхолитическую терапию в виде свободных комбинаций: 9 пациентов получали БУД/ФОР 160/4,5 2 ингаляции 2 р/день и тиотропия бромид 2,5 мкг 2 ингаляции 1 р/день; 12 пациентов — салметерол/флутиказона пропионат 50/250 1 ингаляция 2 р/день и тиотропия бромид 2,5 мкг 2 ингаляции 1 р/день; 9 пациентов — тиотропия бромид/олодотерол 2,5+2,5 мкг 2 ингаляции 1 р/день и будесонид 200 мкг 2 ингаляции 2 р/день — в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХОБЛ².

У всех пациентов оценивали выраженность одышки по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC) и выраженность симптомов с помощью теста оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test, CAT). Спирометрию проводили на приборе для комплексного исследования функциональных показателей легких Masterscreen (ERICH JAEGGER), результаты сопоставляли с должными величинами, разработанными Р.Ф. Клементом и Н.А. Зильбером.

После первичного обследования пациентам была рекомендована терапия БУД/ГЛИ/ФОР 160/7,2/5 мкг 2 ингаляции 2 р/день. Назначенную терапию пациенты получали в течение 3 мес., после чего проводилась оценка приверженности терапии, удовлетворенности пациента терапией. В динамике также проводилась оценка выраженности одышки (mMRC), симптомов (CAT). Повторно выполняли спирометрию.

Критерии исключения из исследования: клинически значимая патология сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия в течение 6 мес. до включения, нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса); острое инфекционное заболевание или обострение хронической инфекции на момент включения в исследование.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа Statistica for Windows 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных большинство — 21 (70%) — составили мужчины. Средний возраст больных составил $65,55 \pm 5,98$ года. Все пациенты имели длительный стаж курения. Девять (30%) пациентов имели 2 и более среднетяжелых обострения в год, 4 (13,3%) пациента были госпитализированы в стационар с обострением ХОБЛ за 3 мес. до назначения терапии. Шесть (20%) пациентов имели высокий риск осложнений ХОБЛ (коморбидные состояния,

Таблица. Характеристика пациентов

Table. Characteristics of patients

Показатель Indicator	Значение Value
Стаж курения, пачка-год / Smoking history, pack-year	40,45±10,42
Длительность заболевания, годы / Disease duration, years	5,8±3,09
Количество обострений в год / Number of exacerbations per year	2±1,37
mMRC, баллы / mMRC, score	2,25±0,44
ОФВ ₁ , % / FEV ₁ , %	44,25±6,44
CAT-тест, баллы / CAT-test, score	22,63±3,18

сердечно-сосудистые события в анамнезе). Все пациенты предъявляли жалобы на одышку. Результаты CAT-теста продемонстрировали сильное влияние ХОБЛ на качество жизни пациентов (см. таблицу).

По истечении 3 мес. терапии БУД/ГЛИ/ФОР ни у одного из пациентов не было зафиксировано обострений ХОБЛ.

На фоне терапии БУД/ГЛИ/ФОР у пациентов отмечалась тенденция к уменьшению симптомов заболевания, так же как и к снижению выраженности одышки по шкале mMRC (рис. 1). Значимых изменений в показателях спирометрии обнаружено не было.

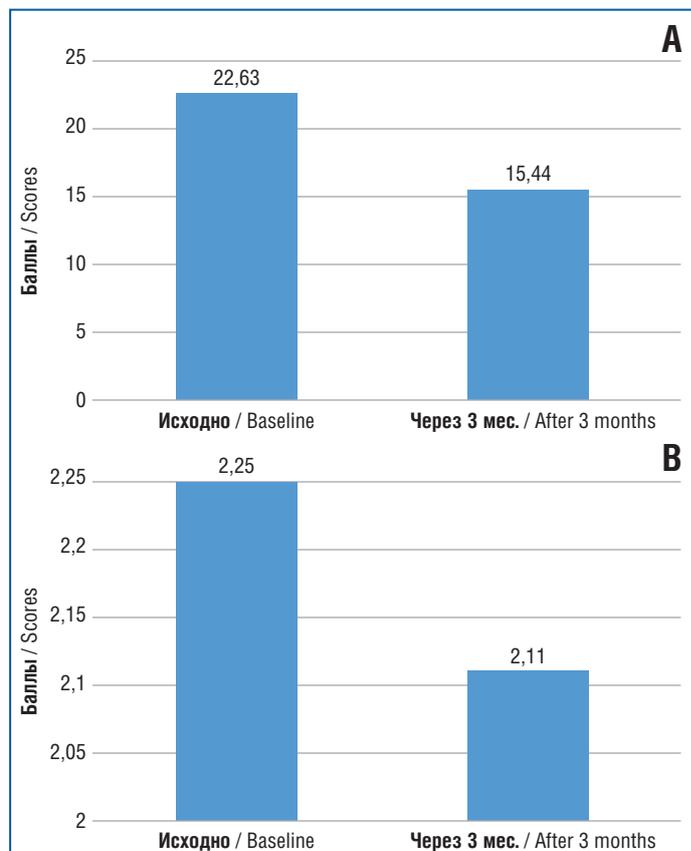


Рис. 1. Динамика показателей CAT-теста (A) и шкалы mMRC (B) у пациентов с ХОБЛ на фоне терапии БУД/ГЛИ/ФОР

Fig. 1. Changes of indicators of the CAT-test (A) and the mMRC scale (B) in patients with COPD during therapy with BUD/GLI/FOR



Рис. 2. Распределение пациентов по отзывам о препарате БУД/ГЛИ/ФОР в едином ингаляторе

Fig. 2. Distribution of patients according to reviews of the BUD/GLI/FOR drug in a single inhaler

В качестве основных факторов, определяющих переход на комбинацию БУД/ГЛИ/ФОР, были режим назначения 2 р/день (что позволяет добиться лучшего контроля над симптомами в течение дня), снижение риска смерти и влияние на прогноз заболевания (по данным РКИ) [4, 5].

По прошествии 3 мес. терапии была проведена оценка правильности техники ингаляции. Двадцать пять (83,3%) пациентов провели ингаляцию без ошибок, и лишь у 5 (16,7%) были обнаружены ошибки в воспроизведении правильной техники, в то время как при использовании тройных свободных комбинаций 11 (36,6%) пациентов испытывали трудности при выполнении маневра.

Основными положительными моментами, указанными пациентами при использовании БУД/ГЛИ/ФОР, были простота и удобство ингалятора, быстрый и «хороший» эффект (рис. 2). Согласно результатам РКИ применение БУД/ГЛИ/ФОР приводит к среднему изменению ОФВ₁ от исходного уровня: 175 мл в течение 5 мин в первый день терапии [4].

По сравнению с «многоингаляционной» тройной терапией, использование единого ингалятора имеет преимущество в виде более простого режима дозирования, что помогает снизить ошибки в приеме лекарств и улучшить приверженность пациентов терапии. Низкая комплаентность является существенной проблемой у пациентов с ХОБЛ. Согласно результатам исследований показатели приверженности пациентов терапии колеблются от 22 до 93% в зависимости от исследуемой популяции [14]. Несоблюдение режима базисной терапии связано с плохими клиническими результатами, плохим прогнозом и с последующими экономическими затратами на лечение [15, 16]. В настоящее время GOLD 2024 признает, что применение одного ингалятора может быть более удобным по сравнению с терапией несколькими ингаляторами¹.

В настоящем исследовании все пациенты были удовлетворены проводимой терапией и готовы продолжать лечение. Однако у 13 (43,3%) пациентов имелись ограничения для продолжения лечения, обусловленные отсутствием препарата в региональной льготе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение тройной комбинации БУД/ГЛИ/ФОР в едином ингаляторе у пациентов с ХОБЛ приводит к уменьшению выраженности симптомов заболевания и снижению количества технических ошибок при выполнении ингаляции.

Этому способствуют использование эффективных молекул, инновационного средства доставки, двукратный режим дозирования и высокая приверженность пациентов терапии. Полученные результаты служат основой для дальнейшего лечения курируемых пациентов с ХОБЛ используемым препаратом и убеждают в достижении клинико-функциональной результативности, анонсируемой в РКИ.

Литература / References

- Zhang S., Wang J., Li X., Zhang H. Comparative effectiveness and safety of triple therapy and non-triple therapy interventions for COPD: an overview of systematic reviews. *Ther Adv Respir Dis.* 2024;18:17534666241259634. DOI: 10.1177/17534666241259634.
- Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10082):1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
- Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
- Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):747–758. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.
- Lipson D.A., Crim C., Criner G.J. et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1508–1516. DOI: 10.1164/rccm.201911-2207OC.
- Rabe K.F., Martinez F.J., Ferguson G.T. et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020;383(1):35–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1916046.
- Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):438–446. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC.
- Heo Y.A. Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol: A Review in COPD. *Drugs.* 2021;81(12):1411–1422. DOI: 10.1007/s40265-021-01562-6.
- Strange C., Tkacz J., Schinkel J. et al. Exacerbations and real-world outcomes after single-inhaler triple therapy of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate, Among Patients with COPD: results from the EROS (US) Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:2245–2256. DOI: 10.2147/COPD.S432963.
- Müllerová H., Chan J.S.K., Heatley H. et al. Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for the Management of COPD in a UK Primary Care Population: Real-World Use and Early Medication Success. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:1153–1166. DOI: 10.2147/COPD.S452624.
- Van Hoogevest P., Wendel A. The use of natural and synthetic phospholipids as pharmaceutical excipients. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2014;116(9):1088–1107. DOI: 10.1002/ejlt.201400219.
- Vehring R., Lechuga-Ballesteros D., Joshi V. et al. Cosuspensions of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurized metered dose inhalers. *Langmuir.* 2012;28(42):15015–15023. DOI: 10.1021/la302281n.
- Glasser J.R., Mallampalli R.K. Surfactant and its role in the pathobiology of pulmonary infection. *Microbes Infect.* 2012;14(1):17–25. DOI: 10.1016/j.micinf.2011.08.019.
- Bhattarai B., Walpola R., Mey A. et al. Barriers and strategies for improving medication adherence among people living with COPD: a systematic review. *Respir Care.* 2020;65(11):1738–1750. DOI: 10.4187/respcare.07355.
- van Boven J.F., Chavannes N.H., van der Molen T. et al. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir Med.* 2014;108(1):103–113. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.08.044.
- Cushen B., Sulaiman I., Greene G. et al. The clinical impact of different adherence behaviors in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(12):1630–1633. DOI: 10.1164/rccm.201712-2469LE.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Титова Ольга Николаевна — д.м.н., директор НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

Кузубова Наталия Анатольевна — д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; начальник Экспертного центра по профилю «пульмонология» СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2»; 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

Склярва Дарья Борисовна — к.м.н., заведующая амбулаторно-консультативным отделением № 2 Экспертного центра по профилю «пульмонология» СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2»; 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID iD 0000-0001-7052-6903.

Контактная информация: Склярва Дарья Борисовна, e-mail: darya_sklyarova@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 04.07.2024.

Поступила после рецензирования 29.07.2024.

Принята в печать 21.08.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Olga N. Titova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Research Institute of Pulmonology of the Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

Nataliya A. Kuzubova — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; head of the Expert Center for Pulmonology, City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyy lane, St. Petersburg, 194354, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

Darya B. Sklyarova — C. Sc. (Med.), Head of the Outpatient Consultative Department No. 2, Expert Center for Pulmonology, City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyy lane, St. Petersburg, 194354, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7052-6903.

Contact information: Darya B. Sklyarova, e-mail: darya_sklyarova@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 04.07.2024.

Revised 29.07.2024.

Accepted 21.08.2024.

«ФАРМСЕРВИС»

АПТЕКИ ПОД СОБСТВЕННЫМ БРЕНДОМ

Предоставляем лекарственные препараты, медицинские изделия и сопутствующие товары

- Пульмонология
- Ревматология
- Онкология
- Антибиотики
- Средства индивидуальной защиты



PHSV
Фармсервис

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-4

Ингаляционное применение ультранизких доз алкилирующих препаратов у пациента с рецидивирующей криптогенной организуемой пневмонией

Е.А. Синицын^{1,2}, Ю.А. Ларченко^{1,2}, М.В. Самсонова¹, К.С. Петров³, К.А. Зыков^{1,2}¹ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Выбор тактики лечения при морфологически верифицированном диагнозе криптогенной организуемой пневмонии (КОП) определен — препаратами первой линии терапии считаются системные глюкокортикостероиды (СГКС), в большинстве случаев вызывающие регресс клинических, рентгенологических и патоморфологических изменений. Несмотря на это, у значительного числа пациентов снижение дозы или отмена гормональной терапии приводит к развитию рецидивов заболевания, требующих увеличения дозы, продолжительности курсов СГКС или использования альтернативных методов лечения. К ним относят добавление к ранее проводимой терапии или изолированное назначение терапевтических доз цитостатических препаратов (азатиоприна, циклофосамида, микофенолата мофетила и др.). В таких случаях нет универсального подхода к дозированию как СГКС, так и цитостатиков, притом что лечение длится в течение нескольких месяцев. Также следует учитывать, что препараты обеих групп обладают рядом серьезных побочных эффектов, способных существенно ограничивать возможность их применения. Таким образом, актуальным остается поиск альтернативных противовоспалительных методов лечения, обладающих высокой эффективностью и безопасностью. Одним из возможных подходов является ингаляционное применение ультранизких доз алкилирующего препарата мелфалана. В настоящей статье представлен клинический случай успешного применения такого подхода к терапии у пациента с рецидивирующим течением КОП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: криптогенная организуемая пневмония, цитостатики, алкилирующие препараты, мелфалан, лечение, ингаляции.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Синицын Е.А., Ларченко Ю.А., Самсонова М.В., Петров К.С., Зыков К.А. Ингаляционное применение ультранизких доз алкилирующих препаратов у пациента с рецидивирующей криптогенной организуемой пневмонией. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2024;8(8):464–469. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-4.

Inhalation of ultra-low doses of alkylating drugs in a patient with recurrent cryptogenic organizing pneumonia

Е.А. Sinit'syn^{1,2}, Yu.A. Larchenko^{1,2}, M.V. Samsonova¹, K.S. Petrov³, K.A. Zykov^{1,2}¹Research Institute of Pulmonology of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation²Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The treatment tactics for a morphologically confirmed diagnosis of cryptogenic organizing pneumonia (COP) typically involves systemic glucocorticoids (SGCs) as the primary therapeutic agents. These drugs commonly lead to the regression of clinical, radiological, and pathomorphological changes. However, a substantial number of patients experience disease relapse upon dose reduction or discontinuation of SGCs, necessitating an increased dose, prolonged courses, or alternative therapeutic approaches. Alternative treatments may include the adjunct or standalone administration of cytostatic drugs such as azathioprine, cyclophosphamide, or mycophenolate mofetil. In these scenarios, there is no standardized approach for dosing either SGCs or cytostatics, even though treatment duration may extend over several months. It is important to consider that medications from both classes are associated with significant side effects that can limit their use. Consequently, the need for alternative anti-inflammatory treatments with high efficacy and safety profiles remains pressing. One potential approach is the inhalation of ultra-low doses of the alkylating agent melphalan. This article presents a clinical case illustrating the successful application of this novel therapeutic strategy in a patient with recurrent COP.

KEYWORDS: cryptogenic organizing pneumonia, cytostatics, alkylating drugs, melphalan, treatment, inhalations.

FOR CITATION: Sinit'syn E.A., Larchenko Yu.A., Samsonova M.V., Petrov K.S., Zykov K.A. Inhalation of ultra-low doses of alkylating drugs in a patient with recurrent cryptogenic organizing pneumonia. *Russian Medical Inquiry.* 2024;8(8):464–469 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-4.

ВВЕДЕНИЕ

Криптогенная организирующаяся пневмония (КОП) — заболевание из группы идиопатических интерстициальных пневмоний. Морфологическим субстратом КОП является поражение бронхиол с вовлечением в воспалительный процесс альвеол и наличием в их просвете организованного экссудата [1].

В настоящее время отсутствуют данные рандомизированных контролируемых исследований по терапии КОП, поэтому выбор тактики лечения зачастую опирается на результаты серии клинических наблюдений или мнения отдельных экспертов. Стандартной терапией КОП являются системные глюкокортикостероиды (СГКС), при их недостаточной эффективности применяются цитостатики, однако доказательств их эффективности недостаточно [2–4].

Несмотря на то, что на терапию СГКС у пациентов с КОП обычно наблюдается хороший ответ, примерно у 70% пациентов может развиваться рецидив заболевания, а множественные и поздние рецидивы возникают примерно у одной трети пациентов [5].

Представляем клиническое наблюдение пациента с морфологически подтвержденной КОП, с недостаточной эффективностью терапии СГКС и плохой переносимостью микофенолата мофетила, что потребовало поиска альтернативного подхода к лечению (от пациента было получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования и лечения).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент П., 58 лет, обратился в медицинский центр ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России в июне 2019 г. с жалобами на выраженную одышку при минимальных (самообслуживание) физических нагрузках, сухой приступообразный кашель, утомляемость.

Анамнез жизни: рос и развивался нормально. Хронические заболевания органов дыхания отрицает. Во время службы в Вооруженных силах СССР и РФ имел продолжительный контакт с пороховыми газами.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь I стадии, 1-я степень артериальной гипертензии (достигнута нормотония), риск сердечно-сосудистых осложнений 2. Регулярно принимает бисопролол 5 мг 1 р/сут, ривароксабан 20 мг, аторвастатин 10 мг.

Анамнез болезни: в марте 2017 г. на фоне затянувшейся острой респираторной вирусной инфекции диагностирована интерстициальная пневмония, выполнена фибробронхоскопия с трансbronхиальной биопсией легкого, морфологически описан паттерн КОП (рис. 1).

Проводилась пульс-терапия СГКС (метилпреднизолон 250 мг в/в № 1) с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 25 мг/сут с положительным эффектом.

На фоне отмены СГКС в декабре 2017 г. зарегистрирован рецидив процесса, отмечалось прогрессирование одышки, усиление кашля, регистрировалась отрицательная рентгенологическая динамика в виде увеличения объема поражения легочной ткани, что потребовало возобновления терапии преднизолоном в дозе 15 мг/сут, которую пациент получал в течение 2 мес. На фоне лечения состояние без динамики, рентгенологические проявления оставались в прежнем объеме. При функциональном

исследовании от 12.02.2018 выявлено снижение диффузионной способности легких (DL_{CO}) до 44% от должного. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 250 мг 1 р/сут в/в № 2, доза перорального преднизолона увеличена до 20 мг/сут.

К октябрю 2018 г. доза перорального преднизолона составляла 10 мг/сут, на фоне чего самочувствие пациента вновь стало прогрессивно ухудшаться: нарастала одышка, регистрировалась отрицательная рентгенологическая динамика, в связи с чем пациент был госпитализирован. Выполнен скрининг на наличие системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), данных за наличие СЗСТ не получено. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 250 мг 1 р/сут в/в № 2, доза перорального преднизолона увеличена до 20 мг/сут на 3 мес. без рекомендации к снижению дозы.

В январе 2019 г. DL_{CO} составляла 27,2% от должной. К лечению добавлен микофенолата мофетил (500 мг 2 р/сут с увеличением дозы до 1000 мг 2 р/сут через 1 нед. терапии). На этом фоне к концу 1-й недели приема у пациента развились выраженные диспептические расстройства (тошнота, рвота, диарея), в связи с чем прием препарата был самостоятельно отменен.

В апреле 2019 г. отмечалось очередное ухудшение, в связи с чем доза преднизолона увеличена до 25 мг/сут, ее пациент принимал в течение 1 мес. с последующим постепенным снижением до 10 мг/сут. В мае 2019 г. уровень DL_{CO} составлял 35% от должного.

В связи с ухудшением состояния в начале июня 2019 г. пациент госпитализирован в стационар. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от 17.06.2019 зарегистрировано нарастание интенсивности изменений в нижних отделах обоих легких (рис. 2, А–С). Проведена пульс-терапия (метилпреднизолон 500 мг в/в

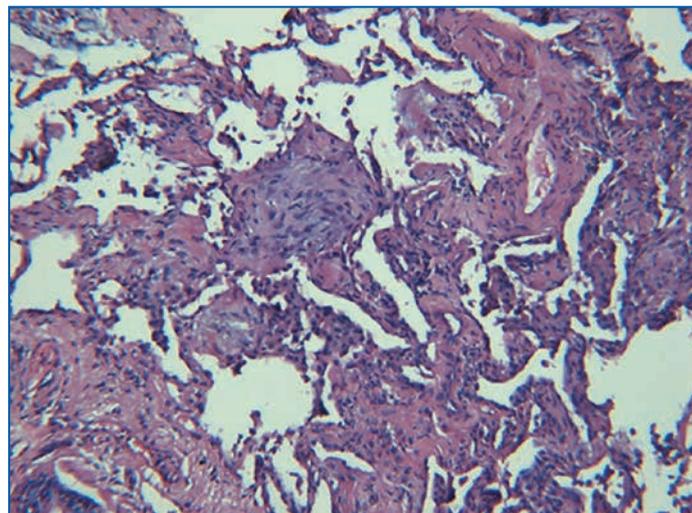


Рис. 1. Гистологическое исследование материала, полученного при трансbronхиальной биопсии легкого. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Перибронхиальная ткань легкого с утолщением альвеолярных стенок по типу неспецифической интерстициальной пневмонии с очагами организирующейся пневмонии. Заключение: организирующаяся пневмония

Fig. 1. Histology of the material obtained during a transbronchial biopsy. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$.

Peribronchovascular thickening of the alveolar walls according to the type of nonspecific interstitial pneumonia with foci of organising pneumonia. Conclusion: organising pneumonia

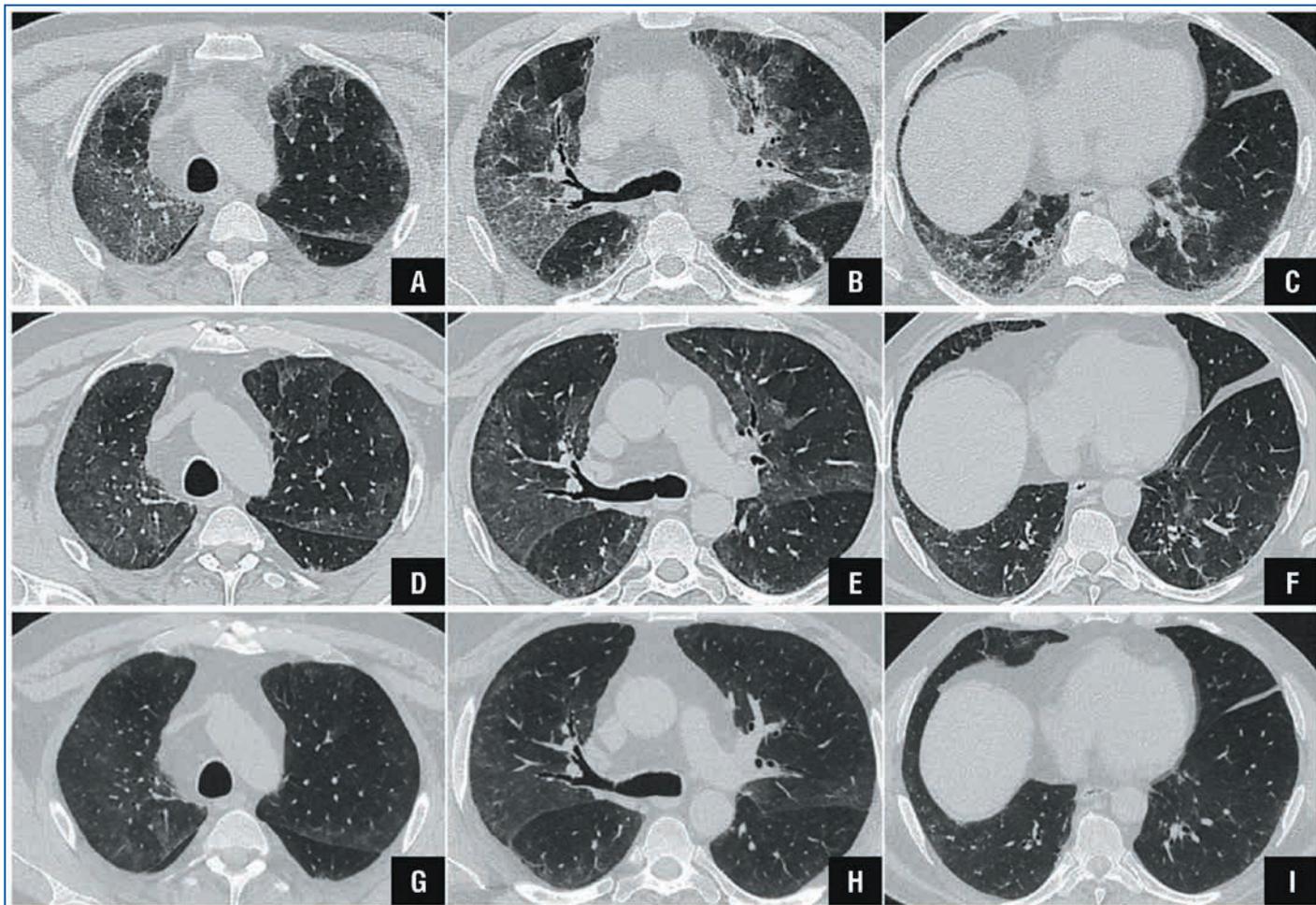


Рис. 2. Динамика интерстициальных проявлений КОП на серии КТ ОГК.

А–С — исходно визуализируются двусторонние участки резко очерченной сетчатой непрозрачности по типу «булыжной мостовой» в верхней доле (А, В) и утолщение стенок бронхов (В); томограммы на 12-й (D–F) и 30-й (G–I) неделе от момента начала терапии мелфаланом: регистрируется постепенный регресс ретикулярных интерстициальных проявлений с некоторыми остаточными проявлениями в виде «матового стекла» и восстановление нормальной толщины бронхиальной стенки (H) к 30-й неделе

Fig. 2. Changes of interstitial manifestations of COP on a series of chest CT images

A–C — Initially, bilateral areas of sharply defined reticular opacity resembling cobblestone appearance are visualized in the upper lobe (A, B), along with bronchial wall thickening (B) CT scans taken at the 12th (D–F) and 30th (G–I) week from the initiation of melphalan therapy demonstrate a gradual regression of reticular interstitial manifestations, with some residual ground-glass form and restoration of normal bronchial wall thickness (H) by the 30th week

1 р/сут № 2), доза перорального преднизолона увеличена до 25 мг/сут, планировалось добавление к терапии азатиоприна, однако от приема системных цитостатических препаратов пациент категорически отказался.

После выписки из стационара обратился в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. На основании имеющихся данных об эффективности ингаляционного применения ультранизких доз алкилирующих препаратов при воспалительных заболеваниях [6–10], 24.06.2019 решением консилиума специалистов и после получения от пациента письменного согласия начат курс лечения препаратом мелфалан (МФ) в дозе 0,1 мг 1 р/сут ингаляционно на протяжении 5 последовательных дней. Было рекомендовано продолжить прием преднизолона 25 мг/сут до 1 мес. с последующим постепенным снижением на 1,25 мг 1 раз в 2 нед. вплоть до полной отмены. Курс ингаляций пациент перенес удовлетворительно, в ходе лечения МФ нежелательных явлений (НЯ) зарегистрировано не было.

В ходе последующего наблюдения, продлившегося 7 мес., отмечалась положительная клинико-рентгенологическая динамика в виде уменьшения одышки по шкале

Modified Medical Research Council (mMRC) и улучшения показателей качества жизни по данным респираторного опросника госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) (табл. 1), увеличения толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы (табл. 2), увеличения функциональных показателей дыхательной системы (табл. 3), существенного улучшения рентгенологической картины по данным КТ ОГК на 12-й (рис. 2, D–F) и 30-й (рис. 2, G–I) неделях наблюдения.

В мае 2020 г. был прекращен прием СГКС, рецидивов КОП не зарегистрировано, пациент находился в стабильном состоянии под наблюдением пульмонолога. К моменту прекращения приема пациентом СГКС проведение контрольного обследования стало невозможным по причине разгара пандемии новой коронавирусной инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартная терапия СГКС у пациентов с КОП не обладает достаточной эффективностью, о чем свидетельствует большой процент рецидивов заболевания. Кроме того,

Таблица 1. Результаты тестирования по опросникам mMRC и SGRQ**Table 1.** Results of testing according to the mMRC and SGRQ questionnaires

Дата Date	mMRC, баллы mMRC, score	SGRQ			
		симптомы symptoms	активность activity	влияние impact	итог result
24.06.2019	4	75,53	86,67	41,36	60,77
16.09.2019	2	55,06	79,17	58,79	64,56
23.01.2020	1	50,63	54,54	36,73	44,29

Таблица 2. Результаты теста 6-минутной ходьбы**Table 2.** 6-minute walk test results

Дата Date	Расстояние, м Distance, m	SpO ₂ , %		ЧСС, в 1 мин HR, in 1 minute	
		до начала before start	в конце in the end	до начала before start	в конце in the end
		24.06.2019	60*	86	76
16.09.2019	535	98	90	80	92
23.01.2020	450	98	92	90	108

Примечание. * — тест прекращен на 1-й минуте из-за десатурации.**Note.** * — the test was stopped at the 1st minute due to desaturation.**Таблица 3.** Результаты функционального исследования легких (спирометрия и диффузионный тест)**Table 3.** Results of pulmonary function tests (spirometry and lung diffusion testing)

Дата Date	ФЖЕЛ, % FVC, %	ОФВ ₁ , % FEV ₁ , %	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % FEV ₁ /FVC, %	DL _{CO} , %
24.06.2019	35	36	79,26	37
16.09.2019	39	40	81,76	44
23.01.2020	68	64	73,47	56

терапия СГКС имеет серьезные побочные эффекты, обусловленные их длительным использованием (иммуносупрессия и вторичные инфекционные осложнения, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, остеопороз, поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе развитие «стероидной» язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и др.).

Добавление к терапии системных цитостатических препаратов остается недостаточно изученным. Так, по данным ряда авторов, назначение системных цитостатиков более эффективно при интерстициальных заболеваниях легких, ассоциированных с СЗСТ, в то время как при ряде других состояний, в том числе КОП, было продемонстрировано снижение выживаемости пациентов [11]. Важнейшим ограничением применения системных цитостатиков являются побочные эффекты, обуслов-

ленные как цитостатическим, так и общетоксическим действием данной группы препаратов. Наиболее характерными НЯ для большинства цитостатиков являются угнетение гемопоэза (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия), токсические явления со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, стоматит, диарея и др.) и кожи (сыпь, кожный зуд и др.). Также они могут обладать кардио-, нефро- и гепатотоксичностью, вызвать угнетение иммунной системы.

Таким образом, остается актуальным поиск новых эффективных и безопасных методов терапии КОП, обладающих противовоспалительным действием и не вызывающих цитотоксические реакции.

Одним из успешных примеров возможного решения этой проблемы может стать применение ингаляций ультранизких доз алкилирующего препарата МФ в дозе в 100 раз ниже обычной терапевтической, при которой реализуется противовоспалительное, а не цитотоксическое действие за счет блокады поверхностных клеточных цитокиновых рецепторов [12]. Имеются данные об успешном применении в клинической практике ингаляций ультранизких доз МФ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, на фоне применения которых были зарегистрированы достоверное уменьшение одышки и кашля, увеличение толерантности к физической нагрузке, снижение частоты обострений и уменьшение потребности в использовании ингаляционных короткодействующих β₂-агонистов по сравнению с контрольной группой. Также у пациентов исследуемой группы наблюдалось достоверное улучшение показателей спирометрии, при проведении фибробронхоскопии — существенное уменьшение гиперемии, отека слизистой, количества и вязкости секрета, а по данным электронной микроскопии — положительная динамика морфологических изменений слизистой оболочки бронхиального дерева с восстановлением в ряде случаев его структурной целостности как пласта, что является доказательством выраженного противовоспалительного действия предлагаемой методики лечения. Важным выводом данного исследования явилось отсутствие местнораздражающего действия и отрицательного влияния ультранизких доз МФ на лабораторные показатели [13, 14].

Также эффективность и безопасность ингаляций ультранизких доз МФ оценивали в ходе одноцентрового проспективного открытого сравнительного исследования с ретроспективным контролем, слепого для центрального эксперта, у 120 взрослых госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких. Эффективность лечения МФ характеризовалась лучшими показателями шкалы клинического улучшения Всемирной организации здравоохранения, более быстрым снижением выраженности одышки по модифицированной шкале Борга и уменьшением объема поражения легочной ткани по данным КТ ОГК. Кроме того, у пациентов исследуемой группы скорость снижения уровня С-реактивного белка была выше, чем в группе контроля, что свидетельствует о противовоспалительном действии препарата. Безопасность ингаляций ультранизких доз МФ была подтверждена отсутствием НЯ, характерных для терапевтических доз алкилирующих препаратов, и НЯ, непосредственно связанных с приемом препарата, а также отсутствием различий в динамике лабораторных показателей (клинического и биохимического анализов крови) между группами [15].

В представленном клиническом наблюдении выбор предлагаемого метода лечения был обусловлен недостаточной эффективностью назначения СГКС при КОП, характеризующейся повторными рецидивами заболевания. Включение в схему лечения терапевтических доз цитостатических препаратов повлекло за собой развитие НЯ (выраженные диспептические явления) и, как следствие, категорический отказ пациента принимать препараты этой группы. Курс противовоспалительного лечения ингаляциями МФ в сочетании со стандартной терапией рецидива КОП СГКС обеспечил стабилизацию состояния пациента, уменьшение степени одышки, улучшение рентгенологической картины и функциональных показателей дыхательной системы, а также качества жизни пациента, позволил со временем полностью отменить прием СГКС без развития очередного рецидива заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение указывает на потенциальную возможность ингаляционного использования ультра-низких доз алкилирующих препаратов при КОП, при этом применение в широкой практике такого подхода требует проведения дополнительных исследований.

Литература / References

- Mason R.J., Murray J.F., Broaddus V.C., Nadel J.A. Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. Elsevier inc., USA. 2005. Vol. 1. P. 1299–1300.
- Cordier J.-F. Cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;28(2):422–446. DOI: 10.1183/09031936.06.00013505.
- Lazor R., Vandevenne A., Pelletier A. et al. Cryptogenic organizing pneumonia: characteristics of relapses in a series of 48 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:571–577.
- Lau C., Liang B., Hovsepian O. et al. Scoping review: The state of research on cryptogenic organizing pneumonia therapeutics. *Pulm Pharmacol Ther*. 2022;77:102175. DOI: 10.1016/j.pupt.2022.102175.
- Schlesinger C., Koss M.N. The organizing pneumonias: a critical review of current concepts and treatment. *Treat Respir Med*. 2006;5(3):193–206. DOI: 10.2165/00151829-200605030-00005.
- Pukhalsky A.L., Toptygina A.P. Do mafosfamide and cyclosporine A really effect of different chain of receptor to interleukin-2? *Int J Immunopharmac*. 1991;13(6):787.
- Pukhalsky A., Toptygina A., Khaidukov S. Interleukin-2 receptor beta chain as a possible target for low doses of mafosfamide. *Mediators Inflamm*. 1995;4(3):175–180. DOI: 10.1155/S0962935195000287.
- Pukhalsky A.L., Shmarina G.V. Stimulatory and protective effects of alkylating agent applied in ultra-low concentrations. *Pharmacology*. 2001;62(3):129–132. DOI: 10.1159/000056084.
- Pukhalski A.L., Shmarina G.V., Aleshkin V.A. Melphalan in ultralow doses decreases the severity of experimental colitis in mice. *Bull Exp Biol Med*. 2006;142(4):437–440. DOI: 10.1007/s10517-006-0386-7.
- Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Зыков К.А., Аleshkin В.А. Влияние стероидной терапии на течение бронхиальной астмы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2009;(6):3–9. Pukhalski A.L., Shmarina G.V., Zykov K.A., Aleshkin V.A. Effect of steroid therapy on the clinical course of bronchial asthma. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2009;(6):3–9 (in Russ.). PMID: 19645099.
- Schulze A.B., Evers G., Kümmel A. et al. Cyclophosphamide pulse therapy as treatment for severe interstitial lung diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2019;36(2):157–166. DOI: 10.36141/svdl.v36i2.7636.
- Стародубов В.И., Береговых В.В., Акимкин В.Г. и др. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию. Сообщение 2. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022;77(4):291–306. DOI: 10.15690/vramn2122.
- Starodubov V.I., Beregovykh V.V., Akimkin V.G. et al. COVID-19 in Russia: Evolution of Views on the Pandemic. Report II. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(4):291–306. DOI: 10.15690/vramn2122.
- Pukhalsky A., Zykov K. Ultra-low doses of Melphalan in the treatment of patients with severe asthma: Basis of new approach. 3rd Congress of European Region International Union against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) Suppl. Book. 2004:206.
- Зыков К.А. Клинико-иммунологические и морфологические изменения при терапии бронхиальной астмы иммунодепрессивными препаратами: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
- Синицын Е.А. Эффективность и безопасность применения ингаляций ультра-низких доз мелфалана в лечении госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Синицын Евгений Александрович — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической пульмонологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28; ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0002-8813-5932.

Ларченко Юлия Александровна — врач-пульмонолог, научный сотрудник лаборатории клинической пульмонологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28; старший лаборант кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0002-5047-6395.

Самсонова Мария Викторовна — д.м.н., заведующая лабораторией патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28; ORCID iD 0000-0001-8170-1260.

Петров Кирилл Сергеевич — к.м.н., врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0002-0997-7825.

Зыков Кирилл Алексеевич — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0003-3385-2632.

Контактная информация: Синицын Евгений Александрович, e-mail: sinymlad@list.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 04.07.2024.

Поступила после рецензирования 24.07.2024.

Принята в печать 15.08.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Evgeny A. Sinitsyn — C. Sc. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Pulmonology, Research Institute of Pulmonology of the Russian Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovyy blvd., Moscow, 115682, Russian Federation; Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8813-5932.

Yulia A. Larchenko — pulmonologist, Researcher at the Laboratory of Clinical Pulmonology, Research Institute of Pulmonology of the Russian Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovyy blvd., Moscow, 115682, Russian Federation; Senior Laboratory Assistant of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5047-6395.

Maria V. Samsonova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Pathological Anatomy, Research Institute of Pulmonology of the Russian Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovyy blvd., Moscow, 115682, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8170-1260.

Kirill S. Petrov — C. Sc. (Med.), radiologist of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0997-7825.

Kirill A. Zykov — Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Innovative Work, Research Institute of Pulmonology of the Russian Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovyy blvd., Moscow, 115682, Russian Federation; Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3385-2632.

Contact information: Evgeny A. Sinitsyn, e-mail: sinymlad@list.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 04.07.2024.

Revised 24.07.2024.

Accepted 15.08.2024.



У пациента
появились вопросы?

Грамотные ответы здесь:

zdravcode.ru



«Код здоровья» — медицинская информация доступным языком

«Код здоровья» — это медицинский онлайн-журнал, предлагающий свежие и актуальные материалы о здоровье и медицине. В журнале освещаются самые разнообразные темы: диагностика и лечение заболеваний, их профилактика, механизм действия лекарственных средств, суть современных методов исследования, принципы здорового образа жизни и многое другое. Статьи в «Код здоровья» написаны опытными специалистами и адаптированы редакторами для широкого круга читателей, которые получают максимально достоверную медицинскую информацию в доступной и понятной форме.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-5

Возможности использования отечественного обонятельного теста в диагностике типовых форм ольфакторной патологии

Г.В. Лебедева, М.В. Свистушкин, Л.В. Селезнева, В.А. Кудрявцева, К.К. Погосян, И.А. Зинченко, В.М. Свистушкин

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

РЕЗЮМЕ

Введение: диагностика нарушений обоняния остается актуальной проблемой медицины. Наиболее часто при диагностике используются обонятельные тесты. Ранее нами был разработан обонятельный тест и проведена его валидизация на здоровых добровольцах.

Цель исследования: оценка возможности диагностики различных форм нарушений обоняния с помощью отечественного ольфакторного теста.

Материал и методы: в настоящем исследовании участвовало 100 пациентов с типовыми формами нарушения обоняния. Пациенты были распределены в 3 группы по нозологиям: острый риносинусит (ОР) (n=50), полипозный риносинусит (ПР) (n=25) и постинфекционная дисфункция обоняния (ПДО) (n=25). Обоняние у пациентов исследовали с помощью разработанного теста и, в качестве метода сравнения, визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Во всех группах с помощью обонятельного теста оценивали пороговую и идентификационную способность обоняния. В группах ПР и ПДО исследование проводили однократно, в день осмотра. В группе ОР обоняние оценивали дважды: в день обращения и через 14 дней после лечения.

Результаты исследования: у пациентов всех групп было выявлено нарушение обоняния. В группе ОР при оценке обоняния по ВАШ и отечественному обонятельному тесту отмечено снижение пороговой способности обоняния без изменения идентификационной способности. Через 14 дней после проведенного лечения показатели пороговой и идентификационной способности обоняния улучшились, а оценка по ВАШ снизилась. У пациентов в группах ПР и ПДО как ВАШ, так и отечественный обонятельный тест выявили снижение пороговой и идентификационной способности обоняния. Во всех группах результаты, полученные с помощью ВАШ, высоко коррелировали с пороговой способностью обоняния, а у пациентов группы ПДО — как с пороговой, так и с идентификационной.

Заключение: по результатам проведенного исследования продемонстрировано, что отечественный обонятельный тест эффективен в выявлении нарушений обонятельной способности у пациентов с типовыми формами нарушения обоняния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обоняние, обонятельный тест, диагностика обоняния, пороговая способность, идентификационная способность, острый риносинусит, полипозный риносинусит, постинфекционная дисфункция обоняния, аромат.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лебедева Г.В., Свистушкин М.В., Селезнева Л.В., Кудрявцева В.А., Погосян К.К., Зинченко И.А., Свистушкин В.М. Возможности использования отечественного обонятельного теста в диагностике типовых форм ольфакторной патологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(8):470–476. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-5.

Possibilities of using the domestic olfactory test in the diagnosis of typical olfactory disorders

G.V. Lebedeva, M.V. Svistushkin, L.V. Selezneva, V.A. Kudryavtseva, K.K. Pogosyan, I.A. Zinchenko, V.M. Svistushkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: the diagnosis of olfactory disorders remains a critical issue in clinical practice. Olfactory testing is the most commonly utilized diagnostic tool. Previously, we developed an olfactory test and validated it on healthy volunteers.

Aim: to evaluate the diagnostic efficacy of a domestic olfactory test in detecting various olfactory disorders.

Materials and Methods: this study included 100 patients presenting with typical olfactory disorders. Subjects were categorized into three groups: acute rhinosinusitis (AR) (n=50), polypous rhinosinusitis (PR) (n=25), and post-viral olfactory dysfunction (PVDO) (n=25). Olfactory function was assessed using the developed test and a visual analog scale (VAS) for comparative analysis.

Olfactory threshold and odor discrimination ability were measured in all groups using the olfactory test. In the PR and PVDO groups, the assessment was conducted once on the examination day. In the AR group, assessments were performed twice: on the day of treatment and 14 days post-treatment.

Results: olfactory dysfunction was detected in all groups. In the AR group, both the VAS and the domestic olfactory test indicated a decrease in olfactory threshold without changes in odor discrimination ability. Fourteen days post-treatment, improvements in olfactory threshold and odor discrimination were noted, although VAS scores demonstrated a decline. In the PR and PVDO groups, both VAS and the domestic olfactory test showed reductions in olfactory threshold and odor discrimination abilities. VAS results highly correlated with the olfactory threshold across all groups, and additionally with odor discrimination ability in the PVDO group.

Conclusion: the study demonstrated the effectiveness of the domestic olfactory test in diagnosing typical olfactory disorders.

KEYWORDS: olfaction, olfactory test, olfactory diagnostics, olfactory threshold, odor discrimination ability, acute rhinosinusitis, polypous rhinosinusitis, post-viral olfactory dysfunction, odor.

FOR CITATION: *Lebedeva G.V., Svistushkin M.V., Selezneva L.V., Kudryavtseva V.A., Pogosyan K.K., Zinchenko I.A., Svistushkin V.M. Possibilities of using the domestic olfactory test in the diagnosis of typical olfactory disorders. Russian Medical Inquiry. 2024;8(8):470–476 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-5.*

ВВЕДЕНИЕ

Оценка обонятельной способности — неотъемлемая часть диагностики ряда заболеваний, относящихся к разным разделам медицины: оториноларингологии, неврологии, психиатрии и др. [1–3]. Важность диагностики расстройств обоняния неоднократно подчеркивалась в международных клинических рекомендациях, зарубежных и отечественных исследованиях. Тем не менее в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют обонятельные тесты, зарегистрированные в качестве медицинских изделий [4–6].

Ранее нами был разработан обонятельный тест и проведена его валидизация на здоровых добровольцах, результаты проведенного исследования опубликованы [7]. Отечественный обонятельный тест включает в себя 2 панели, предназначенные для оценки пороговой и идентификационной способности обоняния. Все запахи, включенные в тест, адаптированы и узнаваемы для населения нашей страны [8].

Для оценки пороговой способности обоняния используется бутиловый спирт в возрастающих по концентрации разведениях. Оценочная шкала включает от 0 до 25 баллов, где 0–16 баллов — гипосмия; 17–22 балла — нормальная способность обоняния, более 23 баллов — гиперосмия. Для оценки идентификационной способности обоняния используют 20 флаконов с запахами кофе, апельсина, чеснока, мяты, мандарина, лука, клубники, лимона, яблока, спирта, рыбы, скошенной травы, шоколада, банана, розы, дыни, огурца, малины, ванили, арбуза. Оценочная шкала включает 20 баллов — от 0 до 20, где 0–16 баллов — расстройство идентификационной способности обоняния, 17–20 — норма [7].

Цель исследования: оценка возможности диагностики различных форм нарушений обоняния с помощью отечественного ольфакторного теста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 12–23 от 07.07.2023). В исследовании приняли участие 100 пациентов с типовыми формами нарушения обоняния. В соответствии с нозологией пациенты были распределены в 3 группы: острый риносинусит (ОР) (n=50), полипозный риносинусит (ПР) (n=25) и постинфекционная дисфункция обоняния (ПДО) (n=25).

Критерии включения: мужчины или женщины в возрасте от 18 до 80 лет, согласие пациента на участие в исследовании, проживание на территории Российской Федерации более 10 лет, пациенты с ОР, ПР, ПДО.

Критерии не включения: возраст младше 18 лет, беременность.

Критерии исключения: хирургические вмешательства на структурах полости носа в предшествующие 6 мес., от-

крытые травмы головы, аллергические реакции на представленные запахи, бронхиальная астма в анамнезе, наличие эпилепсии и/или эпилептических приступов в анамнезе, наличие тяжелой соматической патологии или онкологического заболевания в анамнезе.

Перед тестированием с помощью обонятельного теста у каждого пациента были осмотрены ЛОР-органы. Затем проведено исследование обоняния с помощью разработанного обонятельного теста и, в качестве метода сравнения, визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) субъективной выраженности симптомов ольфакторных нарушений. Последняя представляет собой шкалу от 0 до 10 баллов, в которой 0–3 балла соответствуют легкой степени нарушения обоняния, 4–7 баллов — умеренной степени, 8–10 — тяжелой степени. Данный метод был использован для оценки обонятельной способности в ряде клинических исследований [9, 10].

Во всех группах с помощью отечественного обонятельного теста оценивали пороговую и идентификационную способность обоняния. В группах ПР и ПДО исследование проводили однократно в день осмотра, а в группе ОР — дважды: в день обращения и через 14 дней после курса стандартной терапии¹ (рис. 1).

Далее были изучены результаты оценки обонятельной способности с помощью ВАШ, пороговой и идентификационной способности обоняния с помощью обонятельного теста. Проанализированы корреляционные связи между результатами, полученными с помощью ВАШ и отечественного обонятельного теста, а также между пороговой и идентификационной способностью обоняния при диагностике отечественным обонятельным тестом.

МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ С ПОМОЩЬЮ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ОБОНЯТЕЛЬНОГО ТЕСТА

Перед исследованием пороговой способности обоняния пациенту закрывали глаза с помощью маски. Для оценки пороговой способности обоняния использовали 1-ю панель обонятельного теста с n-бутанолом в 25 разведениях. Вещество из флакона наносили на бумажный блоттер, после чего подносили к носу пациента, которому необходимо было ответить на вопрос, чувствует ли он запах какого-либо вещества. Исследование проводили до тех пор, пока пациент не почувствует запах в двух флаконах по порядку. Учитывали балл, присвоенный флакону с наименьшей концентрацией вещества. Идентификационную способность обоняния оценивали с использованием 2-й панели теста, которая включала в себя 20 флаконов с различными запахами. После прощупывания запаха пациент из четырех предложенных изображений выбирал то, которое соответствует аромату. За каждый правильный ответ присваивался балл, в конце полученные баллы за этот этап теста суммировались.

¹ Клинические рекомендации Минздрава России. Острый синусит. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/313_2?ysclid=m0fabo1ss7197111094 (дата обращения: 24.04.2024).

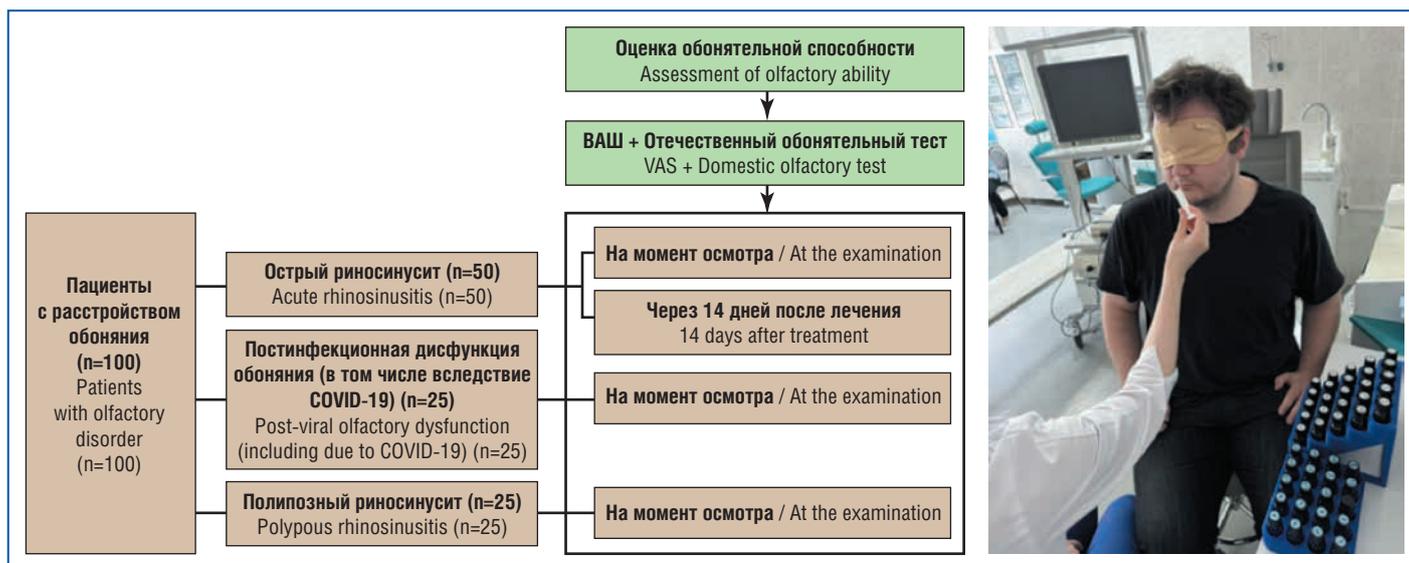


Рис. 1. Дизайн исследования по оценке обонятельной способности у пациентов с типовыми формами нарушения обоняния
Fig. 1. Study design to assess olfactory ability in patients with typical olfactory disorder

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27.0 (США, IBM). Корреляционный анализ проводили с использованием корреляции Спирмена, так как шкала ВАШ является порядковой переменной. Сравнительный анализ для количественных признаков проводили на основании критерия Краскела — Уоллиса для независимых измерений и теста Вилкоксона для повторных измерений ввиду того, что данные не были нормально распределены. Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования у пациентов всех трех групп было выявлено нарушение обоняния.

У пациентов группы ОР при оценке состояния с помощью ВАШ отмечались жалобы средней и тяжелой степени интенсивности, баллы распределились в пределах от 4 до 10. При исследовании с применением отечественного обонятельного теста было отмечено снижение пороговой способности обоняния без изменения способности идентифицировать ароматы. Распределение оценки пороговой способности обоняния составило от 6 до 15 баллов, что указывает на ее снижение. Показатели идентификационной способности обоняния были распределены в пределах значений, соответствующих норме: от 17 до 20 баллов. Также была продемонстрирована высокая корреляционная связь интенсивности жалоб по ВАШ с пороговой способностью обоняния, определенной по отечественному обонятельному тесту: $r_s = -0,925$, $p < 0,001$. При этом отсутствовала корреляционная связь между результатами оценки пороговой и идентификационной способности обоняния: $r_s = -0,170$, $p = 0,238$. Через 14 дней после лечения интенсивность жалоб у пациентов группы ОР, оцениваемая по ВАШ, снизилась и соответствовала легкой степени тяжести. Показатели пороговой способности обоняния находились в пределах нормы от 17 до 25 баллов. Высокая корреляционная связь между этими показателями сохранялась: $r_s = -0,740$, $p < 0,001$ (рис. 2).

Среди пациентов группы ПР интенсивность жалоб при оценке по ВАШ соответствовала средней и тяжелой

степени тяжести. Распределение баллов при оценке пороговой способности обоняния с применением отечественного обонятельного теста составило от 1 до 10 баллов, что указывает на ее снижение. У 88% пациентов баллы, полученные при оценке идентификационной способности обоняния, не выходили за пределы нормальных значений, 12% пациентов набрали 16 баллов, что указывает на незначительное снижение идентификационной способности обоняния. Отмечена высокая корреляционная связь интенсивности жалоб, оцененной по ВАШ, и пороговой способности обоняния, определенной с применением отечественного обонятельного теста: $r_s = -0,959$, $p < 0,001$. Корреляционная связь показателей пороговой и идентификационной способности обоняния отсутствовала: $r_s = -0,120$, $p = 0,405$ (см. рис. 2).

У 10 пациентов группы ПДО интенсивность жалоб по ВАШ соответствовала легкой (1–3 балла) степени тяжести, у 5 — средней (5–6 баллов), у 10 — тяжелой (8–10 баллов). Пороговая способность обоняния с помощью отечественного обонятельного теста оценивалась в 1–7 баллов у 10 пациентов, в 9–11 баллов у 5 пациентов и 14–16 баллов у 10 пациентов, где значения от 1 до 16 баллов указывали на ее снижение. Отмечается высокая корреляционная связь интенсивности жалоб, определенной по ВАШ, и пороговой способности обоняния: $r_s = -0,988$, $p < 0,001$. У 36% пациентов группы ПДО также отмечалось расстройство идентификационной способности обоняния. Стоит отметить высокую корреляционную связь пороговой и идентификационной способности обоняния: $r_s = 0,977$, $p < 0,001$, а также результатов, определенных с помощью ВАШ, и показателей идентификационной способности обоняния: $r_s = 0,983$, $p < 0,001$ (см. рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика нарушений обоняния остается актуальной медицинской проблемой. В литературе представлено множество исследований по данному направлению [11–13]. С целью выявления ольфакторных нарушений используют различные виды обонятельных тестов. Следует отметить, что для качественной диагностики необходима

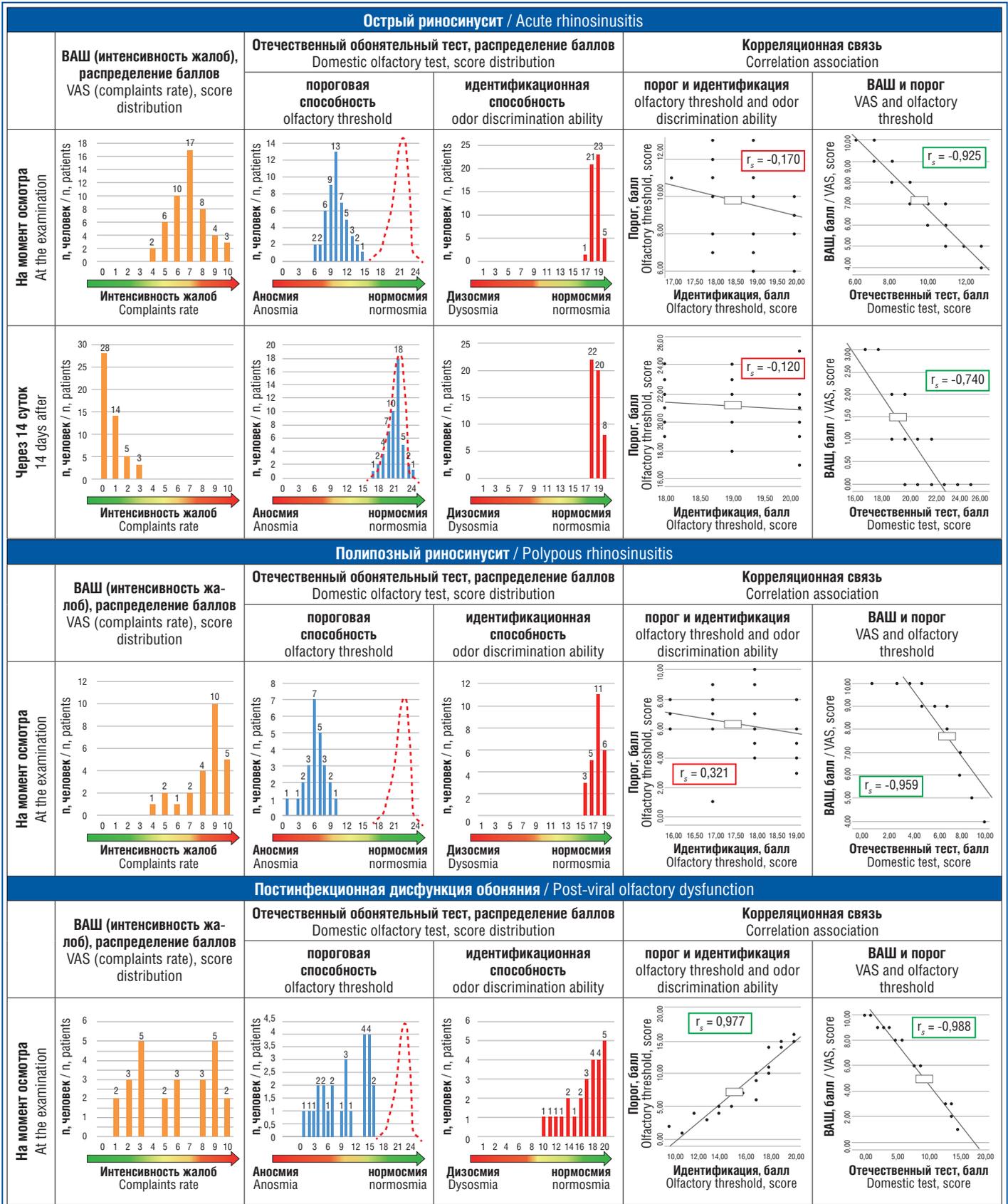


Рис. 2. Оценка обонятельной способности у пациентов с типовыми формами нарушения обоняния с помощью ВАШ и отечественного обонятельного теста. Красным пунктиром обозначено распределение пациентов с нормальным обонянием [8]. В зеленых рамках — показатели значимых коэффициентов корреляции, в красных — коэффициенты корреляции с отсутствием связи

Fig. 2. Assessment of olfactory ability in patients with typical olfactory disorders using VAS and domestic olfactory test. The red dotted line indicates the distribution of patients with normal olfaction [8]. In the green framework, the indicators of significant correlation coefficients, in the red — correlation coefficients with no association

культурная адаптация тестов, поскольку применение неадаптированного теста может показать наличие несуществующих изменений у человека с нормальной обонятельной способностью [14].

В настоящем исследовании изучались возможности использования разработанного отечественного теста оценки обоняния при диагностике ольфакторной дисфункции. Исходя из классификации обонятельных нарушений, нами были исследованы три группы пациентов: с ОР, ПР и ПДО, нарушение обоняния у которых соответствовало кондуктивным и сенсоневральным формам [15].

В качестве метода сравнения была использована ВАШ для оценки степени интенсивности жалоб. Стоит отметить, что при оценке обонятельной способности с применением ВАШ существуют различные градации баллов. В работе A. Zarachi et al. [9] при проведении исследования у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и расстройствами обоняния использовались следующие критерии: 0–3 балла — легкая степень нарушения обоняния, 4–7 баллов — умеренная, 8–10 баллов — тяжелая [9]. При валидизации ВАШ для оценки обоняния у пациентов с хроническим риносинуситом в исследовании I. Alobid et al. [10] шкала представляет собой линейку длиной 100 мм, где 0 соответствует отсутствию жалоб, а 100 — полной потере обоняния. В практических рекомендациях [15] представлена следующая шкала: 0 — полное отсутствие обоняния, а 10 — нормальное обоняние. Эти различия интерпретации требуют проведения дополнительных сравнительных исследований для дальнейшей стандартизации ВАШ, применяемой для оценки жалоб на обонятельные нарушения.

В группу ОР были включены пациенты с ОР, основными симптомами которого, согласно отечественным клиническим рекомендациям по острому синуситу и EPOS 2020, являются заложенность носа, выделения из полости носа, лицевая боль и снижение обоняния¹ [4]. Однако в клинической практике нарушению обоняния при ОР не придается особого значения. Возможно, это связано с тем, что пациенты не так часто предъявляют жалобы на расстройство обоняния, но это не исключает его наличие.

В нашей работе при оценке с помощью отечественного обонятельного теста было выявлено изменение обонятельной способности у пациентов с ОР, а именно снижение пороговой способности обоняния. При оценке идентификационной способности обоняния все показатели находились в пределах нормальных значений. В работе A. Ciofalo et al. [16], в которой оценивали эффективность применения гиалуроната натрия в качестве вспомогательного метода лечения ОР, обонятельную функцию до лечения оценивали с помощью ВАШ и обонятельного теста Sniffin' Sticks test (Burghardt, ФРГ). У этих пациентов было выявлено нарушение обоняния при оценке каждым из методов (по ВАШ 2 балла (при норме 0), по Sniffin' Sticks test TDI (Threshold-Discrimination-Identification) <30, что соответствует гипосмии). В исследовании J. Alt et al. [17] оценивали идентификационную способность обоняния у пациентов с рецидивирующим бактериальным риносинуситом с использованием обонятельного теста Brief Smell Identification (B-SIT Test) (Sensonics, США), который включает в себя 12 различных ароматизаторов. По результатам проведенного исследования у 71% пациентов была выявлена нормальная идентификационная способность обоняния. Эти данные подтверждают, что у пациентов с ОР нарушается

обонятельная способность, но у большинства, предположительно, в значительной степени — за счет снижения пороговой способности обоняния с возможным изменением идентификации.

В группе пациентов с ПР в нашем исследовании также продемонстрировано снижение пороговой способности обоняния. Идентификационная способность обоняния у большинства (88%) пациентов находилась в диапазоне нормальных значений. В работе A. Macchi et al. [18] также оценивали обонятельную способность у 811 пациентов с ПР. Исследование проводили с использованием теста Sniffin' Sticks. Снижение обонятельной способности было выявлено у 86% пациентов. В работе M. Gelardi et al. [19] обонятельную способность определяли с использованием теста Sniffin' Sticks у 62 пациентов с ПР. По результатам проведенного исследования показано, что у 55 пациентов была нарушена обонятельная способность (значение TDI <30,5). Кроме того, необходимо отметить, что развитие нарушения обоняния не зависело от степени обструкции, что подтверждено эндоскопическим исследованием и риноманометрией, но обнаружена взаимосвязь с воспалением в полости носа (преимущественно за счет эозинофильного и тучноклеточного инфильтратата).

Количество пациентов с постинфекционной дисфункцией обоняния значительно возросло после пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19). Было проведено множество различных исследований обонятельной способности. В Нидерландах E.J.A. Schepens et al. [20] исследовали обонятельную способность 77 пациентов с COVID-19, для чего использовали различные методы диагностики: ВАШ, Sniffin' Sticks test и др. По результатам теста Sniffin' Sticks средний балл TDI во время заболевания составил 18,25–24,75, что расценивается как гипосмия. M. Buksinska et al. [21] в исследовании, в котором участвовал 81 пациент, определяли тяжесть потери обонятельной способности. Оценку проводили с использованием теста Sniffin' Sticks и вкусовых полосок. Продемонстрировано снижение обоняния: у 22% пациентов зарегистрирована anosmia, у 64% — гипосмия. Стоит отметить, что 36% пациентов сообщили о присутствии только фантомии (искажение запахов) без изменения пороговой чувствительности. В то же время при оценке изолированно только пороговой и идентификационной способности обоняния чаще встречались изменения пороговой способности обоняния [21].

В нашем исследовании при определении обонятельной способности с помощью разработанного нами теста у пациентов с постинфекционной дисфункцией обоняния было выявлено снижение пороговой и идентификационной способности обоняния. Распределение баллов при оценке пороговой способности обоняния соответствует трем степеням тяжести, которые также выявляются и при исследовании с применением ВАШ: оценка 0–8 баллов соответствует легкой степени, 9–13 баллов — средней степени, 14–16 баллов — тяжелой степени.

Следует отметить, что в группах ОР и ПР отсутствует корреляционная связь между пороговой и идентификационной способностью обоняния, поэтому у таких пациентов достаточно оценивать только пороговую способность обоняния. Это сокращает время, затрачиваемое на исследование, и позволяет использовать данную методику в ежедневной клинической практике. Однако для комплексной оценки обоняния в случае, когда причина патологии неизвестна, необходимо проводить оценку как пороговой, так

и идентификационной способности обоняния, поскольку у пациентов, например с постинфекционной дисфункцией обоняния, может быть снижена только идентификационная способность без изменения пороговой [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент вопрос диагностики обоняния остается актуальным и открытым для изучения. В мире существует множество различных способов для выявления нарушений обонятельной способности, но на территории Российской Федерации отсутствует метод, который был бы адаптирован к нашему населению и использовался бы врачами в ежедневной клинической практике. На основании результатов проведенного исследования с участием 100 пациентов с типовыми формами нарушения обоняния показано, что применение отечественного обонятельного теста позволяет эффективно выявлять наличие кондуктивных и сенсоневральных нарушений обонятельной способности. Данный метод диагностики удобен и прост в применении, не требует дополнительного обучения, что делает его перспективным для внедрения в клиническую практику.

Литература / References

1. Морозова С.В., Саватеева Д.М., Петрова Е.И. Обонятельные расстройства у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. *Неврологический журнал*. 2014;19(1):4–8. DOI: 10.18821/1560-9545-2014-19-1-4-8.
2. Morozova S.V., Savateeva D.M., Petrova E.I. Olfactory disorders in patients with neurodegenerative diseases. *The Neurological Journal*. 2014;19(1):4–8 (in Russ.). DOI: 10.18821/1560-9545-2014-19-1-4-8.
3. Carnemolla S.E., Hsieh J.W., Sipione R. et al. Olfactory dysfunction in frontotemporal dementia and psychiatric disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;118:588–611. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.08.002.
4. Meng X., Deng Y., Dai Z., Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(5):102581. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102581.
5. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
6. Hummel T., Whitcroft K.L., Andrews P. et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl*. 2017;54(26):1–30. DOI: 10.4193/Rhin16.248.
7. Boesveldt S., Postma E.M., Boak D. et al. Anosmia-A Clinical Review. *Chem Senses*. 2017;42(7):513–523. DOI: 10.1093/chemse/bjx025.
8. Лебедева Г.В., Свистушкин М.В., Селезнева Л.В. и др. Отечественный обонятельный тест: разработка и валидизация. *Вестник оториноларингологии*. 2024;89(3):41–47. DOI: 10.17116/otorino20248903141.
9. Lebedeva G.V., Svistushkin M.V., Selezneva L.V. et al. Development and validation of Russian olfactory test. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2024;89(3):41–47 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20248903141.
10. Лебедева Г.В., Свистушкин М.В., Селезнева Л.В. и др. Определение узнаваемости запахов у населения регионов Российской Федерации: кросс-секционное исследование. *Медицинский совет*. 2023;(19):180–186. DOI: 10.21518/ms2023-373.
11. Lebedeva G.V., Svistushkin M.V., Selezneva L.V. et al. Odors determination among the population of the regions of the Russian Federation: Cross-sectional study. *Medical Council*. 2023;(19):180–186 (in Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-373.
12. Zarachi A., Lianou A.D., Pezoulas V. et al. Visual Analogue Scale for the Evaluation of Olfactory and Gustatory Dysfunction of COVID-19 Patients in Northwestern Greece. *Cureus*. 2023;15(3):e36413. DOI: 10.7759/cureus.36413.
13. Alobid I., Calvo-Henríguez C., Viveros-Díez P. et al. Validation of Visual Analogue Scale for loss of smell as a quick test in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023;0. DOI: 10.18176/jiaci.0937. Online ahead of print.
14. Quintana-Castro P., Garcia-Melendez D.D., Morales-Casado M.I. Olfactory disfunctions after 6 months of SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)*. 2022;159(1):54–55. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.02.024.
15. Mackers P., Rojas-Lechuga M.J., Langdon C. et al. Septoplasty and/or inferior turbino-plasty produce significant improvements of the sense of smell. *Rhinology*. 2023;61(5):421–431. DOI: 10.4193/Rhin22.461.
16. Mozzanica F., Ferrulli A., Vujosevic S. et al. Olfactory dysfunction and diabetic complications in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Endocrine*. 2022;75(3):760–767. DOI: 10.1007/s12020-021-02897-6.
17. Delgado-Losada M.L., Delgado-Lima A.H., Bouhaben J. Spanish Validation for Olfactory Function Testing Using the Sniffin' Sticks Olfactory Test: Threshold, Discrimination, and Identification. *Brain Sci*. 2020;10(12):943. DOI: 10.3390/brainsci10120943.
18. Ольфакторная дисфункция. Практические рекомендации. Под ред. Лопатина А.С. 2024. (Электронный ресурс.) URL: http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2024/06/ОД_практич.рекомендации.pdf (дата обращения: 24.04.2024).
19. Olfactory dysfunction. Practical recommendations. Lopatin A.S., ed. 2024. (Electronic resource.) URL: http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2024/06/ОД_практич.рекомендации.pdf (access date: 24.04.2024) (in Russ.).
20. Ciofalo A., De Vincentiis M., Zambetti G. et al. Olfactory dysfunction in acute rhinosinusitis: intranasal sodium hyaluronate as adjuvant treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(2):803–808. DOI: 10.1007/s00405-016-4277-x.
21. Alt J.A., Mace J.C., Buniel M.C. et al. Predictors of olfactory dysfunction in rhinosinusitis using the brief smell identification test. *Laryngoscope*. 2014;124(7):E259–266. DOI: 10.1002/lary.24587.
22. Macchi A., Giorli A., Cantone E. et al. Sense of smell in chronic rhinosinusitis: A multicentric study on 811 patients. *Front Allergy*. 2023;4:1083964. DOI: 10.3389/falgy.2023.1083964.
23. Gelardi M., Piccininni K., Quaranta N. et al. Olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with clinical-cytological grading severity. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2019;39(5):329–335. DOI: 10.14639/0392-100X-2426.
24. Schepens E.J.A., Boek W.M., Boesveldt S. et al. One-year psychophysical evaluation of COVID-19-induced olfactory disorders: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2023;21(1):490. DOI: 10.1186/s12916-023-03205-x.
25. Buksinska M., Skarzynski P.H., Raj-Koziak D. et al. Persistent Olfactory and Taste Dysfunction after COVID-19. *Life (Basel)*. 2024;14(3):317. DOI: 10.3390/life14030317.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лебедева Гая Валерьевна — аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-9697-2597.

Свистушкин Михаил Валерьевич — к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-8552-1395.

Селезнева Лилия Валерьевна — к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-5296-0463.

Кудрявцева Варвара Алексеевна — студент 4-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-7343-7655.

Погосян Карина Камоевна — студент 5-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0009-0008-3028-336X.

Зинченко Игорь Андреевич — студент 4-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0009-0007-6499-5659.

Свистушкин Валерий Михайлович — д.м.н., профессор, директор клиники болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-7414-1293.
Контактная информация: Лебедева Гая Валерьевна, e-mail: gde12@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: исследование выполнено на средства гранта 24-25-00415 Российского научного фонда.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 08.07.2024.

Поступила после рецензирования 31.07.2024.

Принята в печать 23.08.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Gaya V. Lebedeva — post-graduate student of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases at the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, build. 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9697-2597.

Mikhail V. Svistushkin — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases at the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov

University); 2, build. 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8552-1395.

Lilia V. Selezneva — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases at the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, build. 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5296-0463.

Varvara A. Kudryavtseva — 4th-grade student at the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, build. 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7343-7655.

Karina K. Pogosyan — 5th-grade student at the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, build. 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0009-0008-3028-336X.

Igor A. Zinchenko — 4th-grade student at the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, build. 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0009-0007-6499-5659.

Valery M. Svistushkin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the Clinic of Ear, Throat and Nose Diseases at the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, build. 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7414-1293.

Contact information: Gaya V. Lebedeva, e-mail: gde12@yandex.ru.

Financial Disclosure: the research was supported by the grant 24-25-00415 of the Russian Science Foundation.

There is no conflict of interest.

Received 08.07.2024.

Revised 31.07.2024.

Accepted 23.08.2024.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-6

Острый тонзиллофарингит: возможности комбинированного лечения

О.В. Филиппова

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

РЕЗЮМЕ

Острая боль в горле — это жалоба, часто встречающаяся у пациентов как на приеме врача, так и при обращении в аптеку. Причиной боли чаще всего является сочетание острого воспаления небных миндалин (острый тонзиллит) и острого воспаления задней и боковой стенок глотки (острый фарингит). Как правило, назначение системной антибиотикотерапии подобным пациентам не требуется. Наиболее распространенным вариантом лечения является применение местных антисептиков в виде леденцов, таблеток для рассасывания, спреев. Каждая из этих лекарственных форм (как и входящие в их состав активные ингредиенты) имеет свои особенности, которые следует принимать во внимание при назначении лечения. Преимуществами местной терапии антисептиками являются эффективное воздействие лекарства в очаге воспаления, минимальная системная биодоступность, низкий риск развития микробной резистентности. Оправданной с точки зрения влияния на различные звенья патологического процесса является комбинация местного антисептика амбазона (в виде таблеток для рассасывания), который оказывает бактериостатическое действие на многие патогенные микроорганизмы, вызывающие острый тонзиллофарингит, и бензидамина (в виде спрея), обеспечивающего местный противовоспалительный эффект, дополняющий антимикробное действие амбазона. В статье обосновывается целесообразность применения указанной комбинации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: боль в горле, фарингит, тонзиллофарингит, амбазон, бензидамин, местная терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Филиппова О.В. Острый тонзиллофарингит: возможности комбинированного лечения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(8):477–483. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-6.

Acute tonsillopharyngitis: possibilities of combined treatment

O.V. Filippova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Acute sore throat is a prevalent concern among patients visiting medical specialists and pharmacies alike. The primary etiology is commonly a combination of acute tonsillitis, characterized by inflammation of the palatine tonsils, and acute pharyngitis, involving inflammation of the posterior and lateral pharyngeal walls. Typically, systemic antibiotic therapy is not necessary for managing these cases. The predominant treatment approach involves the prescription of topical antiseptics delivered through lozenges and sprays. Each formulation, along with its active constituents, has specific attributes that must be considered during treatment tactics.

Topical antiseptic therapy offers several benefits, including direct efficacy at the site of inflammation, minimal systemic absorption, and a low potential for developing microbial resistance. A rational therapeutic strategy involves using a combination of ambazone lozenges, which exert a bacteriostatic effect against various pathogenic microorganisms responsible for acute tonsillopharyngitis, and benzydamine spray, which provides a complementary topical anti-inflammatory action to enhance ambazone's antimicrobial properties. This combination effectively targets multiple aspects of the pathological process, offering a well-rounded therapeutic advantage. The article supports the strategic implementation of this combination therapy.

KEYWORDS: sore throat, pharyngitis, tonsillopharyngitis, ambazone, benzydamine, topical therapy.

FOR CITATION: Filippova O.V. Acute tonsillopharyngitis: possibilities of combined treatment. Russian Medical Inquiry. 2024;8(8):477–483 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-6.

ВВЕДЕНИЕ

Острая боль в горле — это симптом, часто вызываемый воспалительным процессом в глотке, миндалинах или носоглотке. Боль в горле является распространенной причиной обращения к врачам общей практики, педиатрам, отоларингологам, а также непосредственно в аптеку [1–3]. Среди причин амбулаторных посещений врача взрослыми и детьми боль в горле составляет более 2 и 5% соответственно [4]. По данным статистики, в США ежегодно регистрируется более 10 млн амбулаторных посещений врача

пациентами с жалобой на боль в горле [5]. Ежегодно боль в горле является причиной обращений в службы первичной медико-санитарной помощи около 10% населения Австралии и Новой Зеландии [6]. Острая боль в горле может возникнуть как часть острого респираторного вирусного заболевания или может быть вызвана фарингеальными бактериальными патогенами [7].

До 7% взрослого населения в РФ и западных странах страдает хроническим фарингитом [8]. У большинства детей ежегодно отмечается по крайней мере один эпизод

фарингита [9]. В подавляющем большинстве случаев наблюдается сочетание острого воспаления небных миндалин (острый тонзиллит) и острого воспаления задней и боковой стенок глотки (острый фарингит). Исключение составляет фарингит у пациентов, перенесших тонзиллэктомию. Согласно клиническим рекомендациям острый тонзиллофарингит (ОТФ) — острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (небные миндалины, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки)¹.

Причины ОТФ

В 50–80% случаев причиной инфекционного ОТФ выступают респираторные вирусы (аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, бокавирус, метапневмовирус), редко — первичный простой герпес. Кроме того, примерно 1–10% случаев ОТФ вызваны вирусом Эпштейна — Барр. Не исключается также роль энтеровирусов (вирус Коксаки В)¹ [7, 10].

В структуре бактериальных возбудителей ОТФ одно из ведущих мест принадлежит *Streptococcus pyogenes*, β-гемолитическому стрептококку группы А (БГСА). С БГСА связано от 5 до 15% случаев ОТФ во взрослой популяции и 15–37% — у детей. Важность БГСА обусловлена не высокой частотой распространения возбудителя, а более тяжелым течением и высоким риском потенциальных осложнений¹ [1, 2, 8, 9].

Нестрептококковые бактериальные возбудители фарингита редки, но также могут привести к серьезным последствиям. *Corynebacterium diphtheriae* остается причиной фарингита у недоиммунизированных взрослых и детей; в настоящее время ежегодно регистрируется менее 10 000 случаев во всем мире, в основном в Юго-Восточной Азии и Африке. *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* вызывают атипичную пневмонию. Однако они также могут вызывать инфекции верхних дыхательных путей (ИДП), которые неотличимы от вирусных ИДП. В исследовании с участием 2433 детей, госпитализированных в Китае с ИДП верхнего или нижнего отдела и доказательными инфекциями *M. pneumoniae* (положительный IgM или молекулярное обнаружение), примерно у 20% был фарингит. У сексуально активных людей может развиваться гонококковый фарингит. Спорным является вопрос об этиологической роли анаэроба *Fusobacterium necrophorum* (часть нормальной флоры полости рта) в развитии фарингита. Кандидозный фарингомикоз отличается, как правило, меньшей выраженностью местных симптомов, наличием творожистого налета на миндалинах, часто распространяющегося за их пределы [9].

Воспаление глотки и боль в горле могут также иметь неинфекционное происхождение (аллергическая реакция, травмы, инородные тела глотки, действие раздражающих паров, облучение), их могут спровоцировать курение, переохлаждение, злоупотребление алкоголем.

Как при неинфекционном воспалении, так и при вирусных ОТФ бактериальная инфекция может иметь вторичный характер. Поврежденная слизистая оболочка глотки не обеспечивает надежный барьер, местный иммунитет снижается, и условно-патогенная микрофлора начинает размножаться, утяжеляя состояние пациента и способ-

ствуя развитию осложнений. Гнойные осложнения ОТФ включают перитонзиллярные, парафарингеальные или ретрофарингеальные абсцессы, средний отит, синусит, бактериальные кожные инфекции. По данным немецких исследователей, гнойные осложнения (перитонзиллярный абсцесс) возникают менее чем в 1,4% случаев острой боли в горле¹ [1, 9].

Наиболее распространенными негнойными осложнениями тонзиллофарингита, обусловленного БГСА, являются острая ревматическая лихорадка и острый постстрептококковый гломерулонефрит. Среди других осложнений — ревматизм, постстрептококковый артрит, псориаз, педиатрический острый нейропсихиатрический синдром¹ [4, 9].

Антибактериальная терапия ОТФ

С клинической точки зрения невозможно точно различить вирусный, бактериальный и неинфекционный фарингит, поэтому, согласно принципам современной рациональной фармакотерапии, использование системных антибиотиков при ОТФ рекомендовано только в случае доказанной бактериальной инфекции. Важно помнить, что системная антибактериальная терапия неэффективна при вирусных тонзиллофарингитах и малоэффективна для предотвращения бактериальной суперинфекции. Показано, что для предотвращения гнойных осложнений необходимо пролечить около 200 человек (number needed to treat, NNT). При этом лечение антибиотиками небезопасно, так как сопряжено с развитием побочных реакций (диарея, анафилаксия, микозы), частота которых может достигать 10%. Кроме того, нерациональное широкое применение антибиотиков способствует формированию резистентности микроорганизмов¹ [1, 10–12].

Согласно актуальным отечественным клиническим рекомендациям, а также рекомендациям Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) и Американской коллегии врачей (АСР) антибиотики при фарингите следует назначать только в условиях подтвержденной инфекции стрептококка группы А (GAS)¹ [10–13].

Если у пациента нет прямых показаний к назначению системной антибиотикотерапии, возможно применение топических антисептиков [10]. Ассортимент препаратов для лечения ОТФ, содержащих антисептические средства, обширен. Преимуществами местной терапии антисептиками являются эффективное воздействие лекарства в очаге воспаления, минимальная системная биодоступность, низкий риск развития микробной резистентности [5]. Топические лекарственные препараты выпускаются в виде спреев, растворов для полоскания или таблеток (пастилок, леденцов) для рассасывания. Каждая из этих лекарственных форм, как и входящие в их состав активные ингредиенты, имеет свои особенности, которые также следует принимать во внимание при выборе препарата.

В последнее время указывается, что среди всех твердых лекарственных форм для лечения горла наибольшими преимуществами обладают таблетки для рассасывания. При использовании они начинают действовать практически сразу, позволяют действующему веществу оказывать лечебное действие на всей поверхности слизистой оболочки полости рта и горла, включая труднодоступные участки,

¹ Клинические рекомендации. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит). 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/306_2?ysclid=m0w38s1otd988011827 (дата обращения: 14.08.2024).

и за счет длительного контакта лекарственного препарата со слизистой оболочкой, которое обеспечивается благодаря постепенному растворению препарата, имеют большую продолжительность действия [5, 14]. Антисептическое действие позволяет устранить причину инфекционного ОТФ. Кроме того, снижение количества патогенных микроорганизмов уменьшает риск распространения инфекции на нижележащие дыхательные пути, а также передачи инфекции другим людям, снижая количество бактерий в аэрозолях или в каплях, образующихся при дыхании, разговоре, чихании, кашле и т. д., что может прерывать цепочку передачи возбудителя.

Положительно сказывается и усиление слюноотделения при рассасывании, так как слюна смягчает воспаленную слизистую оболочку, а вырабатываемый при этом эндогенный лизоцим обладает бактерицидным действием [5]. Также со слюной в полость рта выделяется значительное количество секреторного IgA и лейкоцитов, что способствует адекватному иммунному ответу. Благодаря этому положительным действием при ОТФ обладают не только леденцы с антисептиками, но и плацебо. Так, уменьшение боли от плацебо-таблеток со вкусом мяты по сравнению с исходным уровнем в течение 180 мин варьировалось в пределах 27–35% [15]. В общей сложности 53% пациентов в группе плацебо оценили эффективность лечения как хорошую или очень хорошую в конце 1-го дня, а на 2-й и 3-й день — 59 и 67% соответственно. В другом исследовании прием плацебо (крахмал) 3 р/сут при ОТФ в течение 15 дней снижал общие баллы симптомов со стороны глотки [16]. При этом пациенты, принимавшие растительные леденцы, имели лучшую приверженность терапии, чем те, кто принимал плацебо, но объясняли это не удовлетворенностью лечением, а плохим вкусом плацебо. Таким образом, лекарства с приятным вкусом помогают повысить приверженность пациентов лечению и улучшить его эффективность. Поскольку усиление слюноотделения при рассасывании препарата имеет временный характер, лечебные леденцы для горла, принимаемые каждые 2 ч, наиболее эффективны [17, 18].

Один из возможных вариантов топического антисептика при боли в горле — амбазон. Амбазон фиксируется на клеточных мембранах, преимущественно на богатых фосфатидилхолином и холестерином. После проникновения в мембрану препарат модифицирует некоторые ферменты, связанные с внутренней поверхностью мембраны, в частности, регулирующие количество внутриклеточного цАМФ. Таким образом, амбазон ингибирует фосфодиэстеразу и повышает активность аденилатциклазы, что приводит к увеличению уровня внутриклеточного цАМФ. В то же время количество белка в клетке, а затем и количество нуклеиновых кислот значительно уменьшается [19, 20].

Еще в середине прошлого столетия были доказаны антибактериальные свойства амбазона при введении в орофарингеальную полость и его эффективность против патогенов, которые обычно вызывают инфекции на этом уровне (*Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* и т. д.). Амбазон оказывает бактериостатическое действие на гемолитические стрептококки при концентрациях в диапазоне от 1:1 000 000 до 1:10 000 000 и проявляет умеренную активность против стафилококка. Не влияет на кишечную микрофлору. Ам-

базон оказывает длительное противомикробное действие, поскольку сохраняется в слюне в терапевтической концентрации более 90 мин [19].

В многоцентровом исследовании с участием 509 пациентов с ОРВИ [19] подтверждено бактериостатическое действие амбазона на многие возбудители, выступающие этиологическими агентами ОТФ (*S. haemolyticus*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, грибы рода *Candida*). Кроме того, было показано, что амбазон не нарушает микробиологическое равновесие в кишечнике, даже если пациент принимает максимально допустимую дозу.

В состав Фарингосепта², основу которого составляет амбазон, входит натуральный порошок какао, в котором имеются флавоноиды, обладающие антиоксидантным действием. Кроме того, флавоноиды какао стимулируют кровообращение и положительно влияют на местный иммунитет (рис. 1) [20–22].

Фарингосепт[®] является одним из наиболее безопасных препаратов среди антисептических средств от боли в горле (противопоказание к применению — индивидуальная непереносимость компонентов препарата), разрешен к применению всем категориям пациентов, в том числе женщинам в период беременности и кормления грудью (если ожидаемая польза превосходит риск), а также детям с 3-летнего возраста.

Дополнительным преимуществом Фарингосепта является линейка вкусов (вкус шоколада, лимона, корицы, лесных ягод, мяты, а также меда и лимона). Такое разнообразие способствует большей приверженности лечению, а также повышает удовлетворенность пациентов лечением.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОТФ

Как правило, ОТФ сопровождается выраженным воспалительным процессом в глотке. Воспалению сопутствует боль, что снижает качество жизни пациентов.

В систематическом обзоре 2011 г. описана эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при боли в горле в первые 24 ч (12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), значительное улучшение у 25–75% пациентов) и через 2–5 дней (6 РКИ, значительное улучшение у 33–93% пациентов) [6]. Недостатком наиболее широко назначаемых НПВП (ибупрофена, нимесулида, напроксена, кетопрофена, ацетилсалициловой кислоты и т. п.) является высокий риск нежелательных эффектов. Ацетилсалициловой кислоты лучше избегать детям младше 15 лет из-за риска синдрома Рея. Кроме того, применение НПВП, так же как и парацетамолсодержащих препаратов, сопровождается жаропонижающим действием. Нормализация температуры тела приводит к снижению выработки эндогенных интерферонов, которые оказывают противовирусное и противовоспалительное действие. В большинстве случаев снижение температуры тела не является необходимым элементом лечения пациентов с ОТФ, так как лихорадка умеренная. Также купирование лихорадки может затруднить объективную оценку эффективности терапии, что особенно важно при стрептококковом ОТФ¹ [6].

² Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Фарингосепт[®]. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e8711664-3968-4d99-8c0b-1eaf34b621e2 (дата обращения: 12.06.2024).

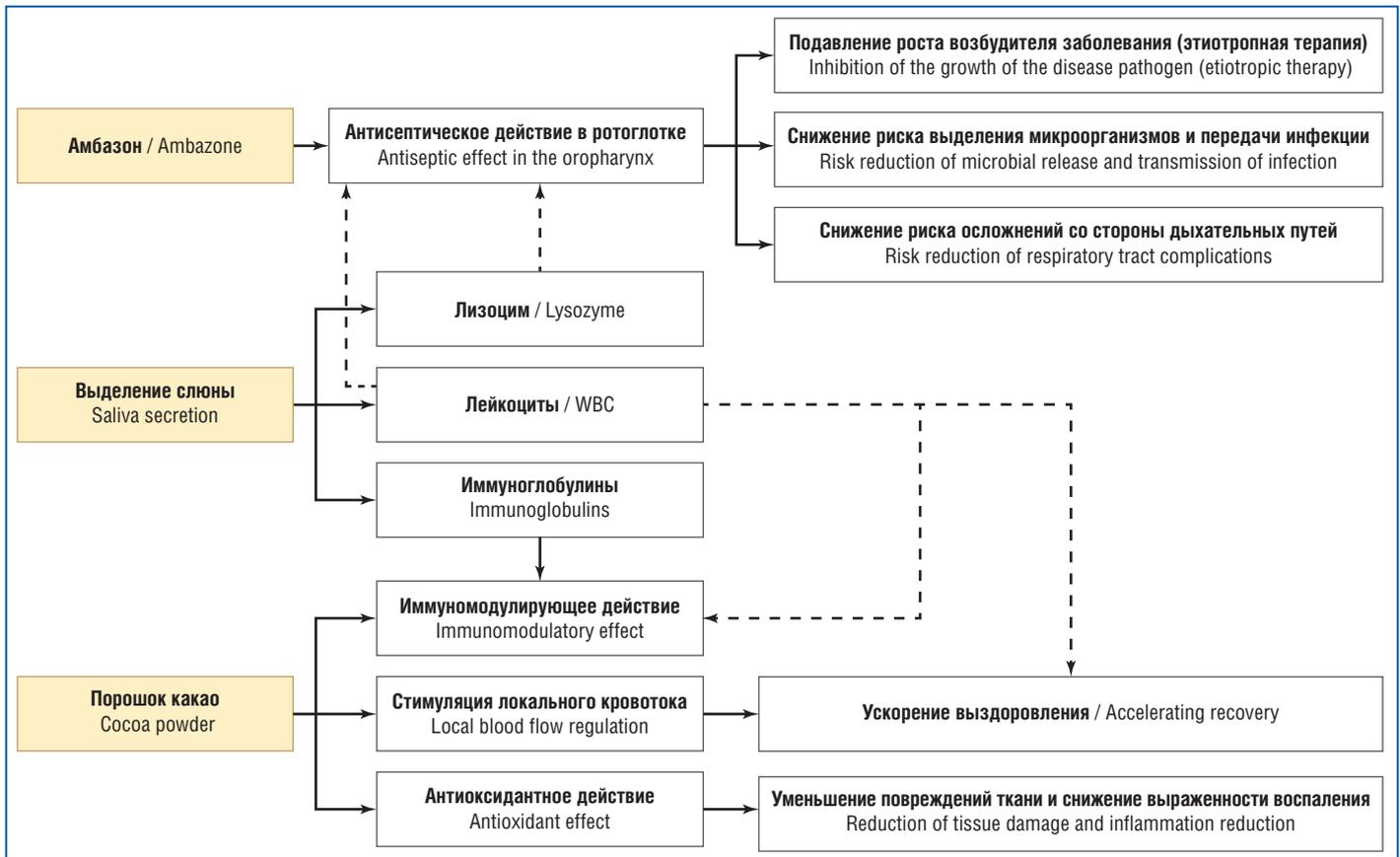


Рис. 1. Действие комплексного амбазонсодержащего препарата при ОТФ

Fig. 1. Ambazone-containing drug effect in acute tonsillopharyngitis

Глюкокортикостероиды (ГКС) (пероральные или внутримышечные) могут облегчить симптомы боли в горле, уменьшая воспаление верхних дыхательных путей. В дополнение к любому эффекту антибиотиков и анальгезии, ГКС увеличивают вероятность полного устранения боли через 24 ч в 2,4 раза и через 48 ч в 1,5 раза. Необходимо пролечить 5 человек, чтобы 1 человек не продолжал испытывать боль в течение 24 ч [23]. ГКС, добавленные к антибиотикам, могут уменьшить тяжесть боли в горле у взрослых по сравнению с одними антибиотиками. Однако данные об использовании ГКС при других расстройствах показывают, что длительное использование этих препаратов связано с серьезными побочными эффектами. Кроме того, не получено никаких доказательств пользы для детей. Три РКИ не выявили существенной разницы в эффекте от ГКС и плацебо в количестве пропущенных дней в школе или на работе. Следует помнить также о том, что ГКС способны оказывать иммунодепрессивное действие, что нежелательно при вирусных ОТФ [6].

Альтернативным вариантом являются препараты с местным противовоспалительным действием (бензидамин, гексэтидин, кетопрофен, флурбипрофен). Преимуществами местных НПВП являются непосредственное воздействие на очаг инфекции, оптимальная концентрация лекарственного препарата в очаге, отсутствие системного воздействия, меньшая вероятность развития нежелательных эффектов и более высокая скорость действия [24].

Одно из наиболее изученных местных противовоспалительных средств — бензидамин, производное индазола,

нестероидное средство, обладающее местными анестезирующими и обезболивающими свойствами, антисептическим действием. В результате бензидамин при воспалительных заболеваниях ротовой полости и глотки оказывает этиотропное, патогенетическое и симптоматическое действие. В отличие от большинства НПВП бензидамин по химической структуре является основанием (большинство НПВП относится к кислотам), что позволяет ему накапливаться в воспаленных тканях, где pH более кислый. Способность бензидамина концентрироваться в воспаленных тканях при низком системном воздействии ограничивает потенциальные системные побочные эффекты [25–30].

Противовоспалительный эффект бензидамина обусловлен несколькими механизмами³ [25–32]:

- ♦ уменьшение продукции лимфоцитами и моноцитами/макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β , MCP-1 (без влияния на уровни IL-6 и IL-8);
- ♦ снижение проницаемости сосудов, вызванной высвобождением гистамина, ацетилхолина, серотонина и адреналина;
- ♦ ингибирование агрегации тромбоцитов и образования тромбов;
- ♦ ингибирование дегрануляции полиморфно-ядерных лейкоцитов человека (лимфоцитов и моноцитов);
- ♦ ингибирование миграции моноцитов;
- ♦ снижение выработки активных форм кислорода, что способствует стабилизации мембран.

Облегчение боли отмечается уже в течение первых 60 с после применения спрея, содержащего бензидамин (Фа-

³ Novo-benzylamine. Product monograph. (Electronic resource.) URL: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00005971.PDF (access date: 12.06.2024).

рингоспрей⁴). Эффект достигается не только вследствие уменьшения воспаления, но и за счет анальгетического и местноанестезирующего действия препарата, обусловленного особой структурой молекулы, имеющей химическую схожесть с анестетиком тетракаином. Бензидамин напрямую снижает возбудимость ноцицепторов и ослабляет местную передачу болевого стимула через блокаду натриевых каналов. Под его действием снижается острая и хроническая воспалительная сенсibilизация нейронов. Кроме того, снижение выработки медиаторов воспаления уменьшает их прямое действие на ноцицепторы, одновременно уменьшая степень отека вследствие снижения проницаемости сосудов, что сопровождается уменьшением раздражения механорецепторов³ [25–32].

При местном применении на слизистых оболочках бензидамин обычно хорошо переносится (профиль безопасности спрея бензидамина гидрохлорида сопоставим с профилем безопасности плацебо); сообщалось о побочных эффектах: сухости во рту, жжении и покалывании (частота — менее 1/1000). Согласно опросу врачей и фармацевтов из 6 европейских стран бензидамин предпочтительнее других местных анальгетиков для уменьшения симптомов острой боли в горле (мнение 88% респондентов из 302 опрошенных) [33].

Бензидамин классифицируется как противовоспалительное средство, в то же время у него имеется противомикробная активность. Несмотря на то, что антисептический эффект не является основным, он вносит свой вклад в терапевтическое действие бензидамина. Интерес к противомикробным свойствам бензидамина увеличился в последние годы в связи с ростом количества штаммов микроорганизмов, резистентных к антибиотикам. Бензидамин является противомикробным средством с быстрой биоцидной активностью против различных микроорганизмов, при этом в концентрациях меньших, чем те, которые рекомендуются для лечения воспалительных состояний. Бензидамин может быть использован не только при бактериальных инфекциях, но и при кандидозных поражениях ротоглотки, так как вызывает структурные модификации клеточной стенки грибов *Candida albicans* и их метаболических цепей, таким образом, препятствует их репродукции. В то же время на жизнедеятельность лактобактерий бензидамин не влияет. Ценным свойством бензидамина является влияние вещества на биопленки. Он ингибирует образование биопленок, снижает адгезию микроорганизмов к слизистой оболочке, замедляет рост биопленки, а также облегчает проникновения антибиотиков в биопленку [34–37].

В целом доклинические и клинические данные демонстрируют как эффективность, так и безопасность бензидамина.

Возможности комбинированной терапии ОТФ

Поскольку клинические проявления ОТФ редко ограничиваются каким-либо одним симптомом, у пациентов с болью в горле и выраженной воспалительной реакцией целесообразным подходом можно признать комбинирование местных средств, причем не только препаратов с различным (взаимоусиливающим и взаимодополняющим)

механизмом действия, но и различных лекарственных форм. Примером подобной рациональной комбинации может быть одновременное использование препаратов компании «СанФарма» — Фарингосепта и Фарингоспрея.

Антибактериальное действие препаратов дополняет друг друга. Фарингосепт® оказывает бактериостатическое действие преимущественно против грамположительных бактерий, Фарингоспрей также действует бактерицидно на основные возбудители ОТФ, дополнительно угнетая жизнедеятельность энтерококков и *E. coli*. Оба препарата отрицательно влияют на грибы рода *Candida*. Отдельно следует отметить, что оба соединения подавляют рост и жизнедеятельность стрептококков, в том числе БГСА. Поскольку бензидамин разрушает биопленки и повышает эффективность воздействия на них других антибактериальных средств, комбинированное применение Фарингоспрея и Фарингосепта оптимально при лечении хронических инфекций (рис. 2).

Оба препарата обладают противовоспалительным действием, как было рассмотрено выше, но механизм воздействия у них разный, и в этом направлении они также дополняют друг друга.

Описанные преимущества твердой лекарственной формы (Фарингосепт®, таблетки для рассасывания) органично дополняются плюсами жидкой формы в виде дозированного спрея (Фарингоспрей): это быстрота применения (достаточно направить канюлю на очаг воспаления и нажать на колпачок) и такое же быстрое наступление терапевтического эффекта (уже с первой минуты). Таким образом, одновременное применение указанных препаратов будет способствовать не только более быстрому лечению ОТФ, но и профилактике возможных осложнений. Благодаря противовоспалительному и обезболивающему действию качество жизни пациентов при этом повышается. Для удобства пациента упаковки препаратов имеют схожий дизайн, что также облегчает восприятие одновременного назначения препаратов как комплексного лечения.

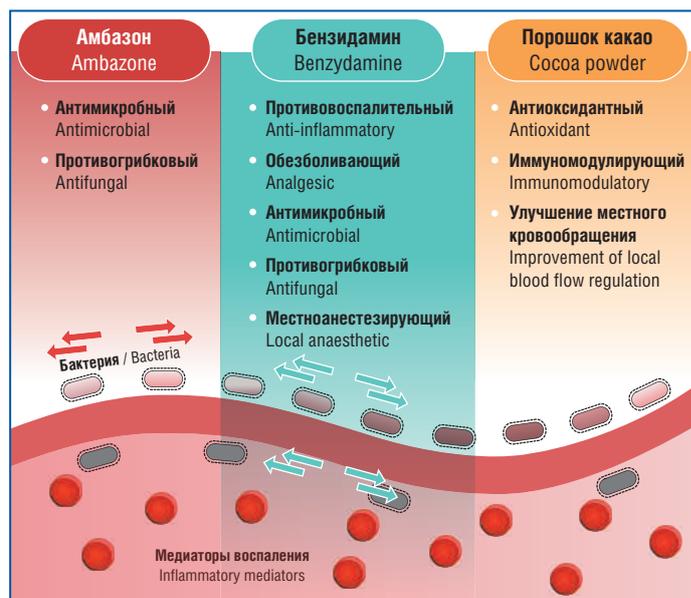


Рис. 2. Эффекты комбинированной терапии ОТФ амбазон- и бензидаминсодержащими препаратами

Fig. 2. Effects of combination therapy of acute tonsillopharyngitis with ambazone- and benzylamine-containing drugs

⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фарингоспрей. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=478f8474-985e-45ea-9f76-184728e3bdee (дата обращения: 12.06.2024).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве случаев ОТФ имеет инфекционную природу, при этом возбудителем могут выступать как вирусы, так и бактерии, а также грибы. Лечение ОТФ должно быть направлено не только на этиологический фактор в случае установленной природы заболевания, но и на купирование клинических проявлений, которые в большинстве случаев имеют неспецифический характер (боль, воспаление). Одновременное использование амбазона (в виде таблеток для рассасывания) и бензидамина (в виде спрея) является примером рациональной комбинации для лечения ОТФ, которое обеспечивает этиотропное, патогенетическое и симптоматическое воздействие на ОТФ. Бензидамин быстро облегчает боль, ограничивает воспаление. Разрушая биопленки микроорганизмов, бензидамин способствует антисептическому действию амбазона. Бензидамин обладает собственной антимикробной и противогрибковой активностью, дополняя воздействие амбазона на возбудителей ОТФ. Таблетки для рассасывания, используемые в качестве лекарственной формы для амбазона, не только обеспечивают длительный контакт действующего вещества со слизистой оболочкой, но и стимулируют выделение слюны, которая содержит лизоцим, иммуноглобулины, лейкоциты. В результате обеспечивается борьба с инфекцией, активируется восстановление. ▲

Литература / References

- Krüger K., Töpfer N., Berner R. et al. Clinical Practice Guideline: Sore Throat. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(11):188–194. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0121.
- Moragas A., Sarvisé C., Gómez F. et al. Duration of severe and moderate symptoms in pharyngitis by cause. *Aten Primaria.* 2024;56(11):102994. DOI: 10.1016/j.aprim.2024.102994.
- Кугач В.В., Тарасова Е.Н., Кунитский В.С. Фармацевтическое консультирование посетителей аптек при рините и боли в горле. *Вестник фармации.* 2014;3(65):15–30. Kugach V.V., Tarasova Ye.N., Kunitskiy V.S. Pharmaceutical consultation for pharmacy visitors with rhinitis and sore throat. *Vestnik farmatsii.* 2014;3(65):15–30 (in Russ.).
- Sykes E.A., Wu V., Beyea M.M. et al. Pharyngitis: Approach to diagnosis and treatment. *Can Fam Physician.* 2020;66(4):251–257.
- Свистушкин В.М., Мокоян Ж.Т., Карпова О.Ю. Возможности эффективной топической монотерапии пациентов с острым тонзиллофарингитом. *Consilium Medicum.* 2018;20(11):8–12. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180067. Svistushkin V.M., Mokoyan Zh.T., Karpova O.Yu. Potential of effective topic monotherapy in patients with acute tonsillopharyngitis. *Consilium Medicum.* 2018;20(11):8–12 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180067.
- Kenealy T. Sore throat. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011:1509. PMID: 21477389.
- Valerio C., Di Loreto G., Salvatori E., Cattaneo A. Comparative evaluation of rapidity of action of benzydamine hydrochloride 0.3% oromucosal spray and benzydamine hydrochloride 3mg lozenges in patients with acute sore throat: A phase IV randomized trial. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(13):e33367. DOI: 10.1097/MD.00000000000033367.
- Гострый А.В., Симонова А.В., Михайлова Н.А. и др. Хронический фарингит: этиология, патогенез, лечение. Новые подходы к оценке этиопатогенеза. *Архивъ внутренней медицины.* 2019;9(1):32–43. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43. Gostroy A.V., Simonova A.V., Mikhailova N.A. et al. Chronic pharyngitis: etiology, pathogenesis, treatment. New approaches to the estimation of etiopathogenesis. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019;9(1):32–43 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43.
- Robinson J.L. Paediatrics: how to manage pharyngitis in an era of increasing antimicrobial resistance. *Drugs Context.* 2021;10:2020-11-6. DOI: 10.7573/dic.2020-11-6.
- Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11):CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12:CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub5.
- Bird J.H., Biggs T.C., King E.V. Controversies in the management of acute tonsillitis: an evidence-based review. *Clin Otolaryngol.* 2014;39(6):368–374. DOI: 10.1111/coa.12299.
- Little P., Stuart B., Hobbs F.D. et al. Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(3):213–219. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70294-9.
- Tanael M. Pharyngitis Guidelines and Missional Goals. *Mil Med.* 2020;185(9-10):e1341–e1342. DOI: 10.1093/milmed/usaa056.
- Кирилюк А.А. Особенности клинической фармакологии лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта. *Вестник фармации.* 2023;1(99):48–70. DOI: 10.52540/2074-9457.2023.1.48. Kirilyuk A.A. Features of the clinical pharmacology of drugs used to treat diseases of the throat and oral cavity. *Vestnik farmatsii.* 2023;1(99):48–70 (in Russ.). DOI: 10.52540/2074-9457.2023.1.48.
- Chenot J.F., Weber P., Friede T. Efficacy of Ambroxol lozenges for pharyngitis: a meta-analysis. *BMC Fam Pract.* 2014;15:45. DOI: 10.1186/1471-2296-15-45.
- Wu Y., Zhang F., Kuang D. et al. Efficacy of botanical lozenges in the treatment of chronic pharyngitis: a randomized controlled trial. *Front Pharmacol.* 2024;15:1162883. DOI: 10.3389/fphar.2024.1162883.
- Kalra M.G., Higgins K.E., Perez E.D. Common Questions About Streptococcal Pharyngitis. *Am Fam Physician.* 2016;94(1):24–31.
- McNally D., Simpson M., Morris C. et al. Rapid relief of acute sore throat with AMC/DCBA throat lozenges: randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2010;64(2):194–207. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02230.x.
- Кладова О.В., Шамшева О.В. Клинически доказанная эффективность антисептического средства Фарингосепт (Амбазон) за многолетний период его применения в медицинской практике. *Практика педиатра.* 2017;9(10):66–70. Kladova O.V., Shamsheva O.V. Clinically proven antiseptic Prescribed (Ambazon) for the long period of its application in medical practice. *Practice of a pediatrician.* 2017;9(10):66–70 (in Russ.).
- Холодова И.Н. Лечение инфекций верхних дыхательных путей, сопровождающихся развитием острого тонзиллофарингита у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3(8):44–48. Kholodova I.N. Treatment of the main upper pathways contributing to the development of acute tonsillopharyngitis in children. *RMJ. Medical Review.* 2019;3(8):44–48 (in Russ.).
- Jalil A.M., Ismail A. Polyphenols in cocoa and cocoa products: is there a link between antioxidant properties and health? *Molecules.* 2008;13(9):2190–2219. DOI: 10.3390/molecules13092190.
- Katz D.L., Doughty K., Ali A. Cocoa and chocolate in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(10):2779–2781. DOI: 10.1089/ars.2010.3697.
- De Cassan S., Thompson M.J., Perera R. et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD008268. DOI: 10.1002/14651858.CD008268.pub3.
- Егорова О.А. Местная терапия боли в горле на фоне антибиотикорезистентности. *Медицинский Совет.* 2022;8:68–76. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-8-68-76. Egorova O.A. Local therapy of sore throat against the background of antibiotic resistance. *Meditsinskiy sovet.* 2022;8:68–76 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-8-68-76.
- Quane P.A., Graham G.G., Ziegler J.B. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology.* 1998;6(2):95–107. DOI: 10.1007/s10787-998-0026-0.
- Lisciani R., Barcellona P.S., Silvestrini B. Researches on the topical activity of benzydamine. *Eur J Pharmacol.* 1968;3(2):157–162. DOI: 10.1016/0014-2999(68)90069-1.
- Sironi M., Pozzi P., Polentarutti N. et al. Inhibition of inflammatory cytokine production and protection against endotoxin toxicity by benzydamine. *Cytokine.* 1996;8(9):710–716. DOI: 10.1006/cyto.1996.0094.
- Bossi P., Gurizzan C., Guntinas-Lichius O. et al. The present and the future of benzydamine: expert opinion paper. *Front Oral Health.* 2023;4:1191319. DOI: 10.3389/froh.2023.1191319.

29. Nikolaeva-Koleva M., Espinosa A., Vergassola M. et al. Benzydamine plays a role in limiting inflammatory pain induced by neuronal sensitization. *Mol Pain*. 2023;19:17448069231204191. DOI: 10.1177/17448069231204191.
30. Nicolatou-Galitis O., Bossi P., Orlandi E., René-Jean Bensadoun. The role of benzydamine in prevention and treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis. *Support Care Cancer*. 2021;29(10):5701–5709. DOI: 10.1007/s00520-021-06048-5.
31. Riboldi E., Frascaroli G., Transidico P. et al. Benzydamine inhibits monocyte migration and MAPK activation induced by chemotactic agonists. *Br J Pharmacol*. 2003;140(2):377–383. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705428.
32. Farah B., Visintini S. Benzydamine for Acute Sore Throat: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.
33. Passali D., Barat V., Cadevall O. et al. International Delphi-based consensus on the appropriate use and effect of Benzydamine hydrochloride in the treatment of sore throat. *BMC Prim Care*. 2022;23(1):296. DOI: 10.1186/s12875-022-01901-w.
34. Liu Y., Tong Z., Shi J. et al. Reversion of antibiotic resistance in multidrug-resistant pathogens using non-antibiotic pharmaceutical benzydamine. *Commun Biol*. 2021;4(1):1328. DOI: 10.1038/s42003-021-02854-z.
35. Ardizzoni A., Boaretto G., Pericolini E. et al. Effects of benzydamine and mouthwashes containing benzydamine on *Candida albicans* adhesion, biofilm formation, regrowth, and persistence. *Clin Oral Investig*. 2022;26(4):3613–3625. DOI: 10.1007/s00784-021-04330-8.
36. Fanaki N.H., El-Nakeeb M.A. Antibacterial activity of benzydamine and antibiotic-benzzydamine combinations against multifold resistant clinical isolates. *Arzneimittelforschung*. 1996;46(3):320–323. PMID: 8901158.
37. Слукин П.В., Фурсова Н.К., Брико Н.И. Антибактериальная активность бензидамина гидрохлорида против клинических изолятов бактерий, выделенных от людей в России и Испании. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(6):11–18. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-11-18.
- Slukin P.V., Fursova N.K., Briko N.I. Antibacterial Activity of Benzydamine Hydrochloride against Clinical Isolates of Bacteria, isolated from people in Russia and Spain. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(6):11–18 (in Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-6-11-18.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Филиппова Ольга Всеволодовна — д.м.н., профессор кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9470-6335.

Контактная информация: Филиппова Ольга Всеволодовна, e-mail: filippova_o_v_3@staff.sechenov.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.07.2024.

Поступила после рецензирования 07.08.2024.

Принята в печать 30.08.2024.

ABOUT THE AUTHOR:

Olga V. Filippova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Industrial Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9470-6335.

Contact information: Olga V. Filippova, e-mail: filippova_o_v_3@staff.sechenov.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 15.07.2024.

Revised 07.08.2024.

Accepted 30.08.2024.



3+



ФАРИНГОСПРЕЙ

При боли и воспалении в горле

-  Оказывает обезболивающее и противовоспалительное действие¹
-  Не оказывает системного эффекта на организм¹

ФАРИНГОСЕПТ

При первых сигналах больного горла

-  Оказывает бактериостатическое и противомикробное действие²
-  Не оказывает влияния на микрофлору кишечника²

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Фарингоспрей ЛП-007426 от 22.09.2021
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Фарингосепт П N011249-19.02.15, Изм. № 1 - 3

За дополнительной информацией обращаться в АО «РАНБАКСИ» (группа компаний SUN PHARMA). Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электровзаводская, д. 27, стр. 8, пом. 14/1, тел. +7 (495) 234-51-70, <https://sunpharma.com/russia/>, e-mail: drugsafety.russia@sunpharma.com. При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) просим информировать об этом нашего регионального представителя, а также обращаться к специалисту по фармаконадзору по телефону: +7 (495) 234-51-70 (доб. 4) или по электронной почте drugsafety.russia@sunpharma.com.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-7

Хирургический лазер 450 нм в лечении заболеваний верхних дыхательных путей

А.А. Кривопапов^{1,2}, П.А. Шамкина¹, М.Ю. Коркмазов³, П.И. Панченко¹, А.И. Глущенко¹, В.М. Журба⁴, В.Ю. Чучин^{4,5}

¹ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация

⁴ООО «НПП ВОЛО», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Использование современных лазерных систем способствовало повышению качества и непосредственных результатов хирургического лечения пациентов с хроническими заболеваниями гортани. Такие преимущества лазерной хирургии, как асептичность, бескровность и быстрота наступления клинического эффекта, обеспечиваются техническими характеристиками аппарата и физическими свойствами генерируемых волн. В ларингологической практике активно используется лазерное излучение с длиной волны 450 ± 10 нм, эффективность которого продолжает изучаться. Нами представлен собственный опыт хирургического лечения 10 пациентов с различными заболеваниями глотки и гортани. Всем пациентам оперативные вмешательства выполнены с применением отечественного высокоэнергетического лазерного аппарата с длиной волны 450 ± 10 нм и максимальной средней мощностью 10 Вт. В последующем проведено сравнение результатов терапии с результатами использования аналогов. Была продемонстрирована высокая эффективность применения отечественного высокоэнергетического лазерного аппарата с длиной волны 450 ± 10 нм и максимальной средней мощностью 10 Вт в части основных технических характеристик относительно аналогов. Нами были успешно выполнены хирургические вмешательства на ЛОР-органах, подтверждены высокие резекционные и фотоангиолитические свойства лазерного аппарата, который с указанными физическими характеристиками востребован в хирургическом лечении заболеваний гортани, конкурентоспособен, прост в обращении. При этом отечественный прибор за счет укомплектования сменными волоконно-оптическими насадками имеет больше возможностей. Его отличительными особенностями являются простота и легкость выполнения хирургических вмешательств, которые характеризуются минимальной травматичностью, отсутствием интраоперационного кровотечения. В послеоперационном периоде отмечаются менее выраженные явления воспаления и более раннее заживление операционных ран.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фонохирургия, лазер, фотохром, папилломатоз гортани, певческий узелок, киста гортани.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кривопапов А.А., Шамкина П.А., Коркмазов М.Ю., Панченко П.И., Глущенко А.И., Журба В.М., Чучин В.Ю. Хирургический лазер 450 нм в лечении заболеваний верхних дыхательных путей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(8):484–492. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-7.

450 nm diode laser in the treatment of upper respiratory tract diseases

A.A. Krivopalov^{1,2}, P.A. Shamkina¹, M.Yu. Korkmazov³, P.I. Panchenko¹, A.I. Glushchenko¹, V.M. Zhurba⁴, V.Yu. Chuchin^{4,5}

¹St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, St. Petersburg, Russian Federation

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

³South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

⁴Research and Production Enterprise for Fiber Optic and Laser Equipment LLC, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The use of modern laser systems has contributed to the enhancement of the quality and immediate outcomes of surgical treatment for patients with chronic laryngeal diseases. The benefits of laser surgery, such as asepsis, bloodlessness, and rapid onset of clinical effects, are ensured by the device technical characteristics and the physical properties of the generated waves. In laryngological practice, laser radiation with a wavelength of 450 ± 10 nm is actively employed, and its efficacy continues to be studied. We present our experience with the surgical treatment of 10 patients with various pharynx and larynx disorders. All patients underwent surgical interventions using a domestically produced high-energy laser device with a wavelength of 450 ± 10 nm and a maximum average power of 10 W. Subsequently, therapy results were compared with those using similar devices. The high efficacy of the domestic high-energy laser device with a wavelength of 450 ± 10 nm and maximum average power of 10 W was demonstrated in key technical characteristics relative to its counterparts. We successfully performed surgical interventions on ENT organs, confirming the high resection and photoangiolytic properties of the laser device, which, with the specified physical characteristics, is in demand for the surgical treatment of laryngeal diseases, competitive, and easy to use. Additionally, due to its configuration with interchangeable fiber-optic tips, the domestic device offers greater versatility. Its distinguishing features include the simplicity and ease of performing surgical interventions characterized by minimal trauma and the

absence of intraoperative bleeding. In the postoperative period, less significant inflammatory phenomena and earlier healing of surgical wounds were observed.

FOR CITATION: Krivopalov A.A., Shamkina P.A., Korkmazov M.Yu., Panchenko P.I., Glushchenko A.I., Zhurba V.M., Chuchin V.Yu. 450 nm diode laser in the treatment of upper respiratory tract diseases. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(8):484–492 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-7.

ВВЕДЕНИЕ

История изобретения лазера берет свое начало в 1900-х годах, когда благодаря исследованиям Альберта Эйнштейна и формулированию им понятия «вынужденное излучение» возникло понимание физических процессов, которые легли в основу создания оптического квантового генератора, или лазера. На трудах Эйнштейна основан предложенный В.А. Фабрикантом в 1951 г. метод усиления света. Спустя 9 лет американский физик Т. Мейман и советские физики Н.И. Басов и А.П. Прохоров в СССР независимо друг от друга генерировали излучение видимого диапазона на рубиновом кристалле, что открыло путь для создания твердотельных источников лазерной энергии. В последующем лазерное излучение генерировали и в других активных средах, например в смеси газов гелия и неона (газовые лазеры), а уже в 1963 г. появились первые полупроводниковые лазеры, за изобретение которых Ж.И. Алферов и Г. Кремер получили Нобелевскую премию. Более подробное описание основных понятий электромагнитных когерентных оптических излучений, история его возникновения и развития представлены в статье «История развития лазера и особенности его применения» И.В. Минаева с соавторами в Чебышевском сборнике (2019) [1].

Со временем появлялись новые разработки. Например, Кумар Пател, изобретатель из США, в 1966 г. сконструировал CO₂-лазер, способный генерировать излучение на длине волны 10,6 мкм, отличительной особенностью которого является чрезвычайно сильное поглощение в воде, благодаря чему излучение CO₂-лазера полностью поглощается в биологических тканях на глубине от 30 до 50 мкм, что, в свою очередь, обуславливает его прекрасные режущие свойства [2]. Наряду со своими достоинствами CO₂-лазеры имеют ряд конструктивных недостатков, ограничивающих их широкое клиническое применение. Эти недостатки, в первую очередь, связаны со средствами доставки лазерного излучения к операционному полю. Доставка лазерного излучения осуществляется при помощи шарнирно-призмных и зеркально-линзовых систем, которые имеют значительные габариты, сложны в эксплуатации и обслуживании.

В начале 1970-х годов появились твердотельные лазеры на алюмоиттриевом гранате, активированном ионами неодима, с излучением $\lambda=1,064$ мкм. Вслед за промышленными лазерными установками были созданы и хирургические YAG:Nd-лазеры. Излучение этого спектрального диапазона прекрасно передавалось по кварцевым оптоволоконным световодам, что открыло возможность проведения эндохирургических операций на полых внутренних органах [3–5]. Излучение $\lambda=1,064$ мкм не столь сильно, как излучение CO₂-лазеров, поглощалось в биологических тканях, что позволяло осуществлять объемную коагуляцию и рассечение биотканей с хорошим гемостазом. Лечебные манипуляции можно было осуществлять контактным способом — непосредственно рабочей частью кварцевого волоконно-оптического инструмента. Однако

существенным недостатком этих аппаратов является риск повреждения соседних здоровых тканей и органов из-за слабого поглощения излучения этого спектрального диапазона биотканями.

Бурное развитие микроэлектроники привело к тому, что с начала 1990-х годов на смену твердотельным лазерам пришли полупроводниковые лазеры. Вначале появились лазеры ближнего инфракрасного диапазона с излучением от 800 до 1100 нм, а затем лазеры среднего инфракрасного диапазона с излучением от 1100 до 2000 нм и лазеры сине-зеленой области спектра с излучением от 400 до 570 нм. Появление полупроводниковых лазеров, перекрывающих практически весь оптический спектральный диапазон длин волн, дало возможность совмещать в одном инструменте достоинства CO₂-лазеров и YAG:Nd-лазеров, исключив их недостатки. Лазеры стали широко применяться не только в оториноларингологии, но и в урологии, абдоминальной хирургии, гинекологии, пульмонологии, артроскопической хирургии и т. д. [6, 7].

Применение хирургических лазеров в лечении различных заболеваний ЛОР-органов в сравнении с «холодными» методиками имеет несомненные преимущества. К основным преимуществам относятся сокращение времени проведения операции за счет малотравматичного и удобного рассечения тканей, работа хирурга в относительно «сухом» операционном поле из-за высокой скорости гемостаза операционной раны, а сам лазерный разрез полностью асептичен, в связи с чем регенерация в послеоперационном периоде происходит в более ранние сроки. Эти преимущества обеспечивают высокоэнергетическим лазерным установкам эффективность в лечении заболеваний ЛОР-органов и гортани [8–11]. Особое место среди лазерных установок занимают наиболее прогрессивные диодные хирургические лазерные аппараты с минимально инвазивной хирургической альтерацией тканей, например ARC TruBlue с длиной волны 445 нм синего спектра оптического излучения [12–16].

Биологические ткани являются оптически неоднородными поглощающими средами, взаимодействие которых с оптическим излучением преимущественно определяется коэффициентами поглощения и рассеяния. Поглощение биотканей определяется наличием в составе биотканей хромофоров (поглотителей оптического излучения) и их концентрацией. Рассеяние же определяется размером и количеством структурных компонентов в составе биоткани (коллагеновые волокна, клеточные органеллы и т. д.). Именно различиями в концентрации хромофоров и структуре биотканей в органах человеческого организма определяется глубина проникновения оптического излучения в биообъекты [17, 18]. А от глубины проникновения оптического излучения, в свою очередь, зависит объем зоны коагуляции и гемостатический эффект. Содержащиеся в тканях вода, гемоглобин и меланин имеют ключевое влияние на поглощение света оптического диапазона биотканями [19, 20]. Среди коммерчески доступных лазерных

источников наиболее высокий коэффициент поглощения в видимой и ближней инфракрасной областях спектра имеет лазерное излучение с длиной волны 450 ± 10 нм в хромофорах — оксигемоглобине, гемоглобине [21].

На рисунке 1 продемонстрированы результаты расчета коэффициентов поглощения слизистого эпителия и слизистой оболочки в диапазоне от 400 до 10 800 нм, выполненного коллективом авторов на основании найденных в научной литературе данных об объемной концентрации хромофоров в этих тканях и их спектров поглощения [22–30].

В результате анализа приведенных на рисунке 1 зависимостей видно, что на длине волны 450 нм коэффициент поглощения слизистой оболочки составляет $13,1 \text{ см}^{-1}$, что соответствует глубине проникновения излучения около 0,7 мм. При этом коэффициент поглощения слизистого эпителия гортани на этой же длине волны — $0,24 \text{ см}^{-1}$ ввиду отсутствия крови в данном слое биоткани и большого содержания воды в клетках и межклеточном пространстве. Таким образом, можно сделать вывод, что при воздействии лазерным излучением с длиной волны 450 нм на ткани гортани слизистый эпителий не будет нагреваться и повреждаться, сохранятся целостность поверхности слизистого эпителия и все функциональные свойства, будет возможно выполнять наиболее щадящие разрезы и иссечения и сократить сроки заживления. Все тепло будет выделяться в капиллярном русле слизистой оболочки, что, в свою очередь, создаст максимально благоприятные условия для проведения селективной коагуляции тканей гортани.

Как было отмечено выше, благодаря особенностям взаимодействия лазерного излучения с длиной волны 450 ± 10 нм с кровенаполненными биотканями такие хирургические лазерные аппараты позволяют хирургу работать на «сухом поле», не только проводить коагуляцию слизистой оболочки и нижележащих тканей, но и осуществлять иссечения, вапоризацию и т. д. [12–16]. В ряде исследований показано, что воздействие лазерного излучения с длиной волны 450 ± 10 нм вызывает локальный нагрев тонкого слоя кровенаполненной биоткани только в месте лазерного воздействия с достаточным гемостатическим эффектом, что минимизирует образование некротических изменений на периферии зоны лазерного воздействия и усиливает процессы регенерации тканей на всех сроках послеоперационного периода [17–24]. Это контрастирует с воздействием излучения CO_2 -лазера ($\lambda=10,6$ мкм), не обладающего селективностью, одинаково сильно поглощаемого слизистой оболочкой и эпителием и тотально нагревающего слой ткани толщиной около 15–20 мкм без достаточно гемостатического эффекта.

В свете вышесказанного разница в эффектах воздействия на биологические ткани аппаратов излучением CO_2 -лазера ($\lambda=10,6$ мкм) и диодного лазера излучением 450 ± 10 нм определяет их применимость в лечении заболеваний гортани [19, 20]. Исходя из ряда физических характеристик, определяющих взаимодействие излучения с биологической тканью, методов доставки излучения, визуальных оценок эффективности резекции, аппараты различают по их функционалу, предназначению и выполняемым операциям. Необходимо отметить, что CO_2 -лазеры ($\lambda=10,6$ мкм) не обладают селективностью, нагревают еще и окружающие ткани, проникают на глубину до 15–20 мкм за счет одинаково интенсивного поглощения в воде, слизистой оболочке и базальной пластинке [24–29]. В этом

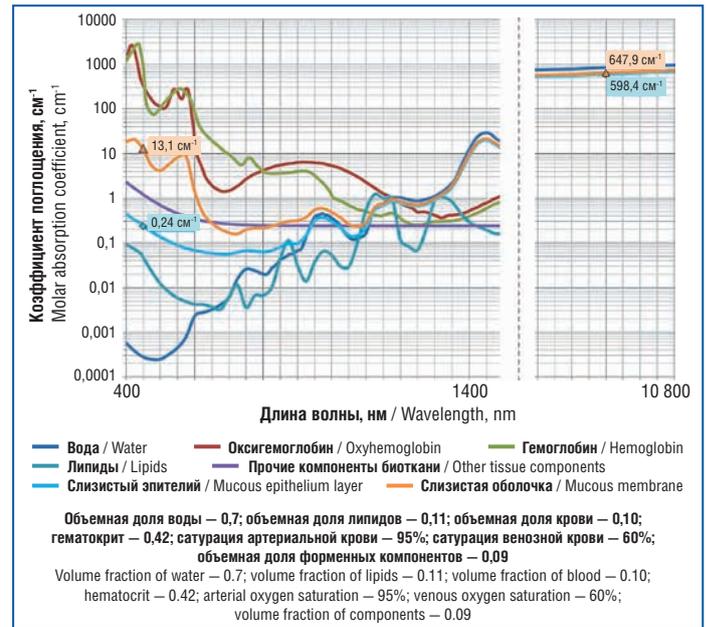


Рис. 1. Спектры поглощения слизистой оболочкой гортани и ее основных хромофоров [30]

Fig. 1. Absorption spectra in the laryngeal mucosa of the main chromophores [30]

плане диодный лазер при хирургическом лечении заболеваний гортани проявляет целый ряд вышеуказанных преимуществ (селективный нагрев ткани, проникновение на глубину до 0,7 мм).

Таким образом, актуальными являются повышение эффективности хирургического лечения гортани на основе применения лазерного аппарата с длиной волны 450 ± 10 нм и мощностью до 10 Вт и последующая оценка полученных результатов.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛАЗЕРНОГО АППАРАТА С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 450 НМ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

В 2021–2023 гг. на клинических базах ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха горла носа и речи» Минздрава России нами были пролечены 10 пациентов с различными заболеваниями глотки и гортани. Всем пациентам оперативные вмешательства выполнены с применением хирургического лазерного аппарата с длиной волны 450 ± 10 нм (синий спектр) отечественного производства — полупроводниковый аппарат с волоконно-оптическими световодами максимальной средней мощностью 10 Вт для минимально инвазивной хирургии.

Ранее нами уже проводились исследования по изучению возможности использования полупроводникового лазерного аппарата с длиной волны 450 ± 10 нм при хирургическом лечении заболеваний гортани. Оценки полученных нами результатов были опубликованы [12–16, 18]. Настоящая работа является продолжением исследования с привлечением клинических наблюдений.

На клинических базах нескольких кафедр оториноларингологии при технической поддержке аспирантов Университета ИТМО и участия инженеров-исследователей ООО «НПП ВОЛО» проведен цикл исследовательских работ с целью оптимизации режимов лечебных лазерных воздействий с использованием лазеров сине-зеленой

области спектра при проведении хирургических вмешательств на ЛОР-органах.

Критерии включения: возраст пациентов 18–70 лет; верифицированный диагноз (на основании истории развития заболевания, объективной картины, лабораторных, инструментальных исследований): хронический декомпенсированный тонзиллит, доброкачественные новообразования гортани, опухолеподобные заболевания гортани, хронический паралический стеноз гортани; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст до 18 лет, а также беременность; наличие противопоказаний со стороны других органов и систем, течение острого или обострение хронических заболеваний организма, сочетанная коморбидная патология, наличие незавершенного лечения онкологического заболевания.

На этапе госпитализации все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на все виды лечения, проведение лабораторных и клинических исследований, а также согласие на публикацию медицинских данных из истории болезни.

Аппарат является медицинским изделием, имеет необходимую юридическую и медицинскую документацию, сертифицирован. В таблице 1 представлены технические характеристики аппарата согласно инструкции производителя.

В работе с аппаратом использовался световодный инструмент с комплектом сменных насадок для манипуляций на гортани, диаметр световедущей жилы которого составил 400 мкм.

В световодном инструменте предусмотрен канал для подачи рабочего газа в операционное поле. Рабочий газ необходим для охлаждения окружающих тканей, прилегающих к операционному полю, и удаления продуктов горения биотканей.

Критериями удовлетворительной оценки результатов лечения считали: простоту выполнения хирургических манипуляций (разрез, вапоризация, коагуляция и т. д.), отсутствие кровотечения, умеренно выраженную отечность препарированных тканей, раннее заживление ран. Критериями неудовлетворительной оценки служили избыточная коагуляция и ожог мягких тканей, кровотечение, послеоперационные отеки. Краткая информация о пациентах с верифицированным диагнозом, режимы, на которых выполнялись операции, и результаты лечения представлены в таблице 2.

Необходимо отметить, что каких-либо осложнений в связи с применением указанного аппарата не было, послеоперационный период протекал относительно благоприятно. Сам аппарат в ходе проведения хирургических манипуляций продемонстрировал высокие фотоангиолитические и резекционные свойства, что позволило, например, при работе с образованиями гортани избежать дополнительного гемостаза и значительно сократить время операции. В приведенных в таблице 2 клинических наблюдениях продемонстрированы минимальные реактивные изменения послеоперационных ран, наблюдался небольшой отек тканей, незначительный объем раневого отделяемого, в более ранние сроки купировались постоперационные воспалительные реакции, наблюдалась более ранняя регенерация операционных ран. Таким образом, аппарат продемонстрировал высокую безопасность и эффективность при работе на ЛОР-органах. В отношении оснащенности

Таблица 1. Технические характеристики лазерного аппарата с длиной волны 450 ± 10 нм

Table 1. Technical characteristics of the laser device with a wavelength of 450 ± 10 nm

Наименование характеристики Characteristic name	Значение Value
Длина волны рабочего лазерного излучения Operating laser radiation wavelength	450 нм 450 nm
Максимальная средняя мощность рабочего лазерного излучения на выходе волоконно-оптического инструмента Maximum average output optical power of the fiber-optic laser	10,0 Вт 10,0 W
Длина волны пилотного лазерного излучения Pilot laser radiation wavelength	650 нм 650 nm
Максимальная мощность пилотного лазерного излучения Maximum output optical power of the pilot laser radiation	1,0 мВт 1,0 MW
Длительность импульса рабочего лазерного излучения Operating laser pulse duration	0,01-5,00 с 0,01-5,00 s
Длительность интервала между импульсами рабочего лазерного излучения / Pulse-repetition interval duration of operating laser	0,05-5,00 с 0,05-5,00 s

и дополнительных возможностей аппарат с длиной волны 450 ± 10 нм отечественного производства более вариативен, чем представленные на рынке аналоги.

Приводим несколько клинических наблюдений пациентов с разными диагнозами, перенесших хирургические вмешательства.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент С., 25 лет, диагноз: рецидивирующий папилломатоз гортани. Из анамнеза: пациент перенес оперативные вмешательства по удалению папиллом гортани 6 раз. На момент поступления пациент отмечал выраженное снижение голосовой функции, регистрируемое на протяжении 6 мес. **Анамнез заболевания:** впервые хирургическое лечение было проведено 12 лет назад, в юношеском возрасте, повторные операции были выполнены, по данным медицинской документации, в 2016 г. и 2019 г. с межрецидивным периодом в 2 года и 8 мес. **Объективно:** вход в гортань свободный, отсутствуют визуализируемые изменения слизистой оболочки гортани, надгортанника, черпало-надгортанных складок и черпаловидных хрящей, в области верхнемедиального края правой голосовой складки определяется рост папиллом в виде мелко- и крупнобугристых розоватых разрастаний, изменений левой голосовой складки не выявлено. Колебания голосовых складок при фонации асимметричные. При осмотре в подголосовом отделе гортани патологии не выявлено. **Лечение:** удаление новообразований гортани с применением микрохирургической техники, эндоскопического контроля под эндотрахеальным наркозом (ЭТН). С применением микроларингоскопии проведен осмотр голосового отдела гортани: рубцово измененных голосовых складок, инфильтрации правой голосовой складки мелкобугристыми образованиями, формирующими единый папилломатозный инфильтрат. С помощью хирургического полупроводникового лазера (длина волны 450 ± 10 нм с мощностью 5 Вт, режим импульс 20 мс с паузой 150 мс) и гортанных щипцов визуализируемые новообразования были отсепарированы от слизистой оболочки правой голосовой складки в пределах здоровых тканей. Край голосовой складки подвергался

Таблица 2. Общая характеристика прошедших лечение пациентов

Table 2. General characteristics of the treated patients

№ No.	Пациент, возраст Patient, age	Диагноз Diagnosis	Режим работы рабочего лазерного излучения / Working mode of the operating laser radiation	Результат лечения Treatment result
1	Пациент С., 23 года Patient S., male, 23 y.o.	Папилломатоз гортани / Laryngeal papillomatosis	Мощность 5 Вт / Power 5W Режим: импульс 20 мс, пауза 150 мс / Mode: pulse 20 ms, pause 150 ms	Удовлетворительный Satisfactory
2	Пациент Б., 40 лет Patient B., male, 40 y.o.	Киста надгортанника / Epiglottis cyst	Мощность 6 Вт / Power 6 W Режим: импульс 20 мс, пауза 150 мс / Mode: pulse 20 ms, pause 150 ms	Удовлетворительный Satisfactory
3	Пациентка А., 55 лет Patient A., female, 55 y.o.	Хронический двусторонний паралитический стеноз гортани / Chronic bilateral paralytic laryngeal stenosis	Мощность 5 Вт / Power 5 W Режим: импульс 20 мс, пауза 150 мс / Mode: pulse 20 ms, pause 150 ms	Удовлетворительный Satisfactory
4	Пациентка Г., 65 лет Patient G., female, 65 y.o.	Хронический двусторонний паралитический стеноз гортани / Chronic bilateral paralytic laryngeal stenosis	Мощность 5 Вт / Power 5 W Режим: импульс 20 мс, пауза 150 мс / Mode: pulse 20 ms, pause 150 ms	Удовлетворительный Satisfactory
5	Пациент М., 40 лет Patient M., male, 40 y.o.	Хронический декомпенсированный тонзиллит / Chronic decompensated tonsillitis	Мощность 8 Вт / Power 8 W Режим: непрерывный / Mode: continuous	Удовлетворительный Satisfactory
6	Пациентка Б., 19 лет Patient B., female, 19 y.o.	Хронический декомпенсированный тонзиллит / Chronic decompensated tonsillitis	Мощность 8 Вт / Power 8 W Режим: непрерывный / Mode: continuous	Удовлетворительный Satisfactory
7	Пациент Р., 48 лет Patient M., male, 48 y.o.	Полип голосовой складки / Vocal fold polyp	Мощность 5 Вт / Power 5 W Режим: импульс 20 мс, пауза 150 мс / Mode: pulse 20 ms, pause 150 ms	Удовлетворительный Satisfactory
8	Пациентка Б., 50 лет Patient M., female, 50 y.o.	Полип голосовой складки / Vocal fold polyp	Мощность 5 Вт / Power 5 W Режим: импульс 20 мс, пауза 150 мс / Mode: pulse 20 ms, pause 150 ms	Удовлетворительный Satisfactory
9	Пациент Г., 40 лет Patient M., male, 40 y.o.	Киста голосовой складки / Vocal fold cyst	Мощность 5 Вт / Power 5W Режим: импульс 20 мс, пауза 150 мс / Mode: pulse 20 ms, pause 150 ms	Удовлетворительный Satisfactory
10	Пациентка М., 58 лет Patient M., female, 58 y.o.	Киста голосовой складки / Vocal fold cyst	Мощность 5 Вт / Power 5 W Режим: импульс 20 мс, пауза 150 мс / Mode: pulse 20 ms, pause 150 ms	Удовлетворительный Satisfactory



Рис. 2. Рецидивирующий папилломатоз гортани: А — до хирургического вмешательства; В — через 1 сут после хирургического вмешательства; С — через 10 сут после лечения

Fig. 2. Recurrent laryngeal papillomatosis: A — before surgery; B — one day after surgery; C — 10 days after treatment

лазерной обработке. Кровотечения нет. Фрагменты удаленного материала отправлены для проведения гистологического исследования.

Пациент выписан на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. Активных жалоб не предъявлял — снижение голосовой функции соответствовало объему перенесенного хирургического вмешательства. *Объективно:* область резекции правой голосовой складки слабо гиперемирована. Просвет для дыхания свободный. Подголосовой отдел без особенностей.

На рисунке 2 продемонстрированы результаты видеоскопического исследования гортани до проведения

операции, на 1-й и 10-й день послеоперационного периода соответственно. До операции (рис. 2А) разрастание папиллом визуализировалось по верхнемедианному краю правой голосовой складки. В 1-й день послеоперационного периода (рис. 2В) отмечался умеренно выраженный реактивный отек в зоне оперативного вмешательства без яркой сосудистой реакции. При осмотре пациента спустя 10 дней с момента проведения хирургического лечения (рис. 2С) прослеживались минимально выраженные реактивные явления правой голосовой складки. На 14-й день после оперативного вмешательства голосовая функция гортани была восстановлена в полном объеме.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Б., 41 год, диагноз при поступлении: киста надгортанника. Ощущение «кома» в глотке периодически и ощущение инородного тела в глотке беспокоили пациента в течение года. *Анамнез заболевания:* оперативные вмешательства на ЛОР-органах отрицает. *Объективно:* в области левой валлекулы регистрируется кистоподобное новообразование до 3 см в диаметре. Сохранена симметрия черпаловидных хрящей, подвижность голосовых складок в полном объеме. Визуализация подголосового отдела невозможна. *Лечение:* путем использования эндоскопической техники под ЭТН и микрохирургических технических методик проведено удаление кисты язычной поверхности надгортанника. Проведена многокомпонентная анестезия с интубацией трахеи, установлена капа на верхнюю челюсть. С использованием операционного микроскопа и ларингоскопа изучены индивидуальные анатомические особенности вестибулярного отдела гортани с регистрацией со стороны надгортанника по средней линии округлого образования розоватого цвета с характерной гладкой поверхностью, диаметр которого составлял около 25 мм. Для хирургического отсечения новообразования от слизистой оболочки язычной поверхности надгортанника в пределах здоровых тканей был применен полупроводниковый лазер (длина волны 450 ± 10 нм, мощность 5 Вт, режим импульс 20 мс, пауза 150 мс) и гортанные щипцы. Кровотечения во время операции и в послеоперационном периоде не было. Фрагменты иссеченного материала были отправлены на гистологию.

На 5-е сутки послеоперационного периода пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Объективно: визуализируемая при выполнении прямой ларингоскопии слизистая оболочка гортани была влажной и розовой. Свободно осматривались симметричные свободные язычные валлекулы. На язычной поверхности надгортанника слева минимально выраженный отек, с присоединением в послеоперационном периоде тонкого слоя фибринового налета с характерными очагами эпителизации. Область черпаловидных хрящей и голосовых складок — без особенностей.

На рисунке 3 представлены результаты видеоэндоскопии гортани до операции, в 1-й и 14-й день послеоперационного периода. На рисунке 3А отчетливо прослеживается кистоподобное образование, локализованное на язычной поверхности надгортанника, полностью закрывающее зону левой валлекулы, переходящее на левую черпало-надгор-

танную складку. В 1-е сутки в области воздействия отмечается локальный тонкий фибриновый налет (рис. 3В), на 14-е сутки (рис. 3С) признаки воспаления в месте вмешательства отсутствуют.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка А., 54 года, на момент госпитализации предъявляла жалобы на затруднение дыхания, часто возникающую одышку, провоцируемую длительным разговором и минимальной физической нагрузкой. Диагноз: паралитический стеноз гортани. *Анамнез заболевания:* впервые вышеуказанные жалобы стали беспокоить после тиреоидэктомии по поводу аденокарциномы, двумя годами ранее пациентка перенесла частичную резекцию доли щитовидной железы по поводу диффузного узлового зоба. В раннем послеоперационном периоде появились затруднения дыхания и афония. На фоне получаемого консервативного лечения с целью устранения отека отмечена положительная динамика в виде незначительного улучшения дыхания. Последующие 6 мес. занятий с фонопедом позволили нормализовать голосовую функцию, однако пациентка отмечала декомпенсацию дыхания, формирование одышки на фоне слабых физических нагрузок. В последующие 12 лет отмечались периодические проблемы с дыханием в покое, при длительном разговоре, шумном дыхании во сне. *Объективно:* слизистая оболочка гортани розовая, чистая. Надгортанник без особенностей. Грушевидные синусы свободные. Черпаловидные хрящи визуально неподвижны. Голосовые складки белые, блестящие, неподвижны, находятся при дыхании в медианном положении. Глубокий вдох сопровождается формированием максимального межскладкового расстояния в задней трети около 3 мм. Подголосовой отдел не визуализируется.

Лечение: ларинготрахеопластика при стенозе гортани под ЭТН. Выполнена многокомпонентная анестезия с интубацией трахеи, высокочастотная вентиляция легких с установкой капы на верхнюю челюсть. С использованием операционного микроскопа и ларингоскопа проведена визуализация голосового отдела гортани. С помощью полупроводникового лазера (длина волны 450 ± 10 нм, мощность 7,5 Вт, импульс 20–30 мс, пауза 150 мс) проведено рассечение правой голосовой складки в средней трети, с дальнейшей отсепаровкой лоскута и резекцией голосового отростка черпаловидного хряща справа. Сформированный лоскут фиксирован узловыми швами Monocryl 6:0

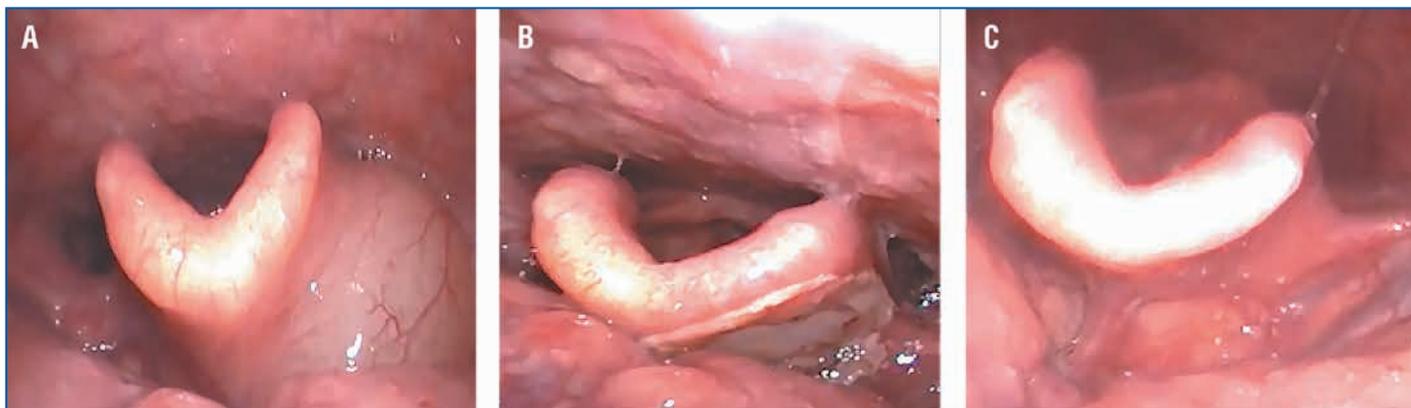


Рис. 3. Киста надгортанника: А — до хирургического вмешательства; В — через 1 сут после хирургического вмешательства; С — через 14 сут после лечения

Fig. 3. Epiglottis cyst: А — before surgery; В — one day after surgery; С — 14 days after treatment

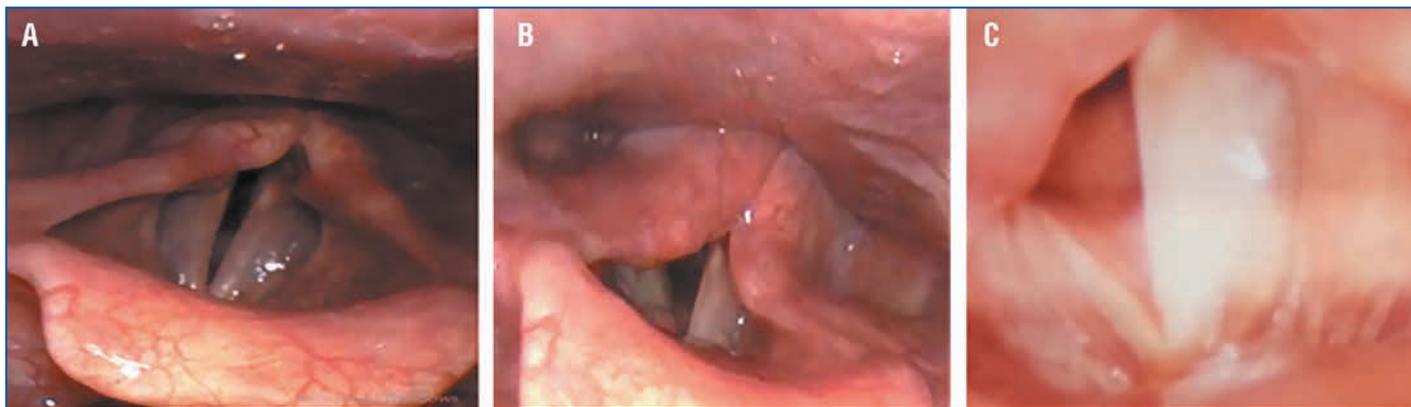


Рис. 4. Паралитический стеноз гортани: А — до хирургического вмешательства; В — через 7 сут после хирургического вмешательства; С — через 1 мес. после лечения

Fig. 4. Paralytic laryngeal stenosis: A — before surgery; B — 7 days after surgery; C — 1 month after treatment

латерально к стенке голосового отдела. Проведен гемостаз. Просвет между голосовыми складками в задней трети составлял примерно 7 мм.

На рисунке 4 представлены результаты видеоэндоскопии гортани до операции, спустя 7 и 30 дней после хирургического вмешательства. До выполнения операции голосовая щель у пациентки просматривалась около 3 мм при парамедианном положении истинных голосовых складок (рис. 4А). После эндоларингеальной ларингопластики спустя 7 сут локально в месте хирургического вмешательства визуализировался плотный налет фибрина (рис. 4В), спустя 30 дней с момента проведения хирургического лечения в месте вмешательства регистрировались слаб выраженные реактивные явления, воспалительные явления отсутствовали (рис. 4С).

Состояние пациентки при выписке оценивалось как удовлетворительное. Жалобы активно не предъявляет.

Объективно: вход в гортань свободный, слизистая гортани влажная, розовая. Изменений со стороны надгортанника, черпало-надгортанных складок и зон черпаловидных хрящей не выявлено. Голосовые складки слева серого цвета, справа голосовая складка резецирована в задней трети, прослеживается незначительный отек слизистого лоскута, инъекции сосудов, швы состоятельны. Дыхание через верхние дыхательные пути свободное. При глубоком дыхании межскладковый просвет визуализируется до 8 мм. Подголосовой отдел без особенностей.

Обсуждение

Во всех приведенных клинических наблюдениях пациентам было проведено комплексное лечение с включением общей антибактериальной, противовоспалительной и симптоматической терапии. Местное консервативное лечение получали в виде ингаляций лекарственных средств и гортанных вливаний. В приведенных наблюдениях воспалительные изменения со стороны гортани купировались в течение 10–14 дней. При выполнении тонзиллэктомии (клинические наблюдения 5 и 6 в таблице 2), учитывая особенности кровоснабжения небных миндалин, помимо основного воздействия в виде применения лазера авторами была использована электрокоагуляция сосудов крупного и среднего калибра. Среди преимуществ точечной коагуляции можно выделить меньшее термическое повреждение окружающих тканей, чем при использовании на протяжении всего оперативного вмешательства элек-

трокоагулятора (что в дальнейшем благоприятно сказывается на регенеративных способностях поврежденных тканей), и незначительную выраженность болевого синдрома.

Успешное завершение лечебного процесса подтверждается тем, что воспалительные явления разрешились к 10–14-м суткам от момента оперативного лечения, что в среднем быстрее на 2,1 сут по сравнению с использованием других хирургических лазеров, описанных в литературе [2, 4, 7, 8, 29].

Щадящий эффект полупроводникового лазера с длиной волны 450 ± 10 нм обусловлен прежде всего особенностями взаимодействия с биологической тканью. Поверхностный эпителий гортани (голосовой складки) практически не подвергается термическому повреждению, так как обеднен кровеносными сосудами. Коагуляционный эффект возникает при взаимодействии длины волны 450 ± 10 нм с целевым хромофором гемоглобином. Воздействие лазера на капиллярную сосудистую сеть голосовой складки вызывает стойкий гемостаз в ране, обеспечивает «чистое» операционное поле, благоприятные условия для выполнения оперативного приема и гладкого течения послеоперационного периода.

Высокий коэффициент поглощения длины волны 450 ± 10 нм в гемоглобине, высокий коагуляционный эффект представляют интерес и имеют перспективу в применении «синего» лазера при хирургическом лечении сосудистых новообразований гортани (гемангиом) у взрослых и детей.

Планируется выполнение экспериментальных исследований на биологических моделях (лабораторных животных) для разработки еще более щадящих и мини-инвазивных режимов работы «синего» лазера в хирургическом лечении хронических заболеваний гортани. В качестве дальнейшей модернизации лазера рекомендована разработка и внедрение в состав лазерного аппарата устройства для подачи инертного газа (гелия) в операционное поле с целью повышения эффективности работы лазера и уменьшения тканевого воспаления.

Заключение

Результаты исследования показали, что применение высокоэнергетического лазерного излучения в оптическом диапазоне с длиной волны 450 ± 10 нм при мощности до 10 Вт позволяет выполнять оперативное лечение с высокой точностью и безопасностью. Щадящий эффект полупрово-

дникового лазера с длиной волны 450 ± 10 нм обусловлен прежде всего особенностями взаимодействия с биологической тканью. Поверхностный эпителий гортани (голосовой складки) практически не подвергается термическому повреждению, так как обеднен кровеносными сосудами. Коагуляционный эффект возникает при взаимодействии длины волны 450 ± 10 нм с целевым хромофором гемоглобином. Воздействие лазера на капиллярную сосудистую сеть голосовой складки создает стойкий гемостаз в ране, «чистое» операционное поле, благоприятные условия для выполнения оперативного приема и позволяет достичь гладкого течения послеоперационного периода. Высокий коэффициент поглощения длины волны 450 ± 10 нм в гемоглобине, высокий коагуляционный эффект представляют интерес и являются перспективными для применения «синего» лазера в хирургическом лечении сосудистых новообразований гортани (гемангиом) у взрослых и детей.

Литература / References

1. Минаев И.В., Сергеев А.Н., Кубанова А.Н. и др. История развития лазера и особенности его применения. *Чебышевский сборник*. 2019;20(4):423–438. DOI: 10.22405/2226-8383-2019-20-4-423-438.
2. Minaev I.V., Sergeev A.N., Kubanova A.N. et al. History of laser development and features of its application. *Chebyshevskii Sbornik*. 2019;20(4):423–438 (in Russ.). DOI: 10.22405/2226-8383-2019-20-4-423-438.
3. Monteiro L., Delgado M.L., Garcés F. et al. A histological evaluation of the surgical margins from human oral fibrous-epithelial lesions excised with CO2 laser, Diode laser, Er:YAG laser, Nd:YAG laser, electrosurgical scalpel and cold scalpel. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(2):e271–e280. DOI: 10.4317/medoral.22819.
4. Коркмазов М.Ю. Теории биорезонанса и возможности его применения в лор-практике. *Российская оториноларингология*. 2009;2(39):92–96.
5. Korkmazov M.Yu. Theories of bioresonance and the possibility of its application in ENT practice. *Russian Otorhinolaryngology*. 2009;2(39):92–96 (in Russ.).
6. Vescovi P., Corcione L., Meleti M. et al. Nd:YAG laser versus traditional scalpel. A preliminary histological analysis of specimens from the human oral mucosa. *Lasers Med Sci*. 2010;25(5):685–691. DOI: 10.1007/s10103-010-0770-4.
7. Ordóñez Ordóñez L.E., Cerón Perdomo D., González Saboya C.P. et al. Conventional vs. diode laser stapedotomy: audiological outcomes and clinical safety. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024;281(7):3443–3452. DOI: 10.1007/s00405-023-08429-4.
8. Коркмазов М.Ю., Ангелович М.С., Ленгина М.А., Ястремский А.П. Пятнадцатилетний опыт пластики ликворных свищей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения. *Медицинский совет*. 2021;18:192–201. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-18-192-201.
9. Korkmazov M.Yu., Angelovich M.S., Lengina M.A., Yastremsky A.P. Fifteen years of experience in plastic liquor fistulas using high-intensity laser radiation. *Medical Council*. 2021;18:192–201 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-18-192-201.
10. Hanke A., Fimmers R., Frentzen M., Meister J. Quantitative determination of cut efficiency during soft tissue surgery using diode lasers in the wavelength range between 400 and 1500 nm. *Lasers Med Sci*. 2021;36(8):1633–1647. DOI: 10.1007/s10103-020-03243-4.
11. Meisgeier A., Heymann P., Ziebart T. et al. Wound healing after therapy of oral potentially malignant disorders with a 445-nm semiconductor laser: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2023;28(1):26. DOI: 10.1007/s00784-023-05438-9.
12. Гизингер О.А., Щетинин С.А., Коркмазов М.Ю., Никушкина К.В. Озонированное масло в комплексной терапии хронического аденоидита у детей. *Врач*. 2015;7:56–59.
13. Gizinger O.A., Shchetinin S.A., Korkmazov M.Yu., Nikushkina K.V. Ozonated oil in complex therapy of chronic adenoiditis in children. *Vrach*. 2015;7:56–59 (in Russ.).
14. Зырянова К.С., Дубинец И.Д., Ершова И.А., Коркмазов М.Ю. Стартовая терапия острого среднего отита у детей. *Врач*. 2016;1:43–45.
15. Zyryanova K.S., Dubinets I.D., Yershova I.A., Korkmazov M.Yu. Initial therapy for acute otitis media in children. *Vrach*. 2016;1:43–45 (in Russ.).
16. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И. и др. Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах. *Медицинский Совет*. 2021;18:148–156. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-18-148-156.
17. Dubinets I.D., Korkmazov M.Y., Sinitskii A.I. et al. Local and systemic oxidative stress in chronic suppurative otitis media. *Medical Council*. 2021;18:148–156 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-18-148-156.
18. Кривопапов А.А., Шамкина П.А., Ильина В.А. и др. Применение лазера с длиной волны 445 нм в хирургии гортани: экспериментальное исследование. *Российская оториноларингология*. 2022;21(5):47–54. DOI: 10.18692/1810-4800-2022-5-47-54.
19. Krivopalov A.A., Shamkina P.A., Il'ina V.A. et al. Use of 445 nm laser in laryngeal surgery: experimental study. *Russian Otorhinolaryngology*. 2022;21(5):47–54 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2022-5-47-54.
20. Панченко П.И., Кривопапов А.А., Шамкина П.А., Мазейна Е.С. Новый подход в лечении хронического двустороннего паралитического стеноза гортани. *Consilium Medicum*. 2022;24(9):651–654. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201909.
21. Panchenko P.I., Krivopalov A.A., Shamkina P.A., Mazeina E.S. A new approach in the treatment of chronic bilateral paralytic stenosis of the larynx: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(9):651–654 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201909.
22. Кривопапов А.А., Шамкина П.А., Панченко П.И. Клинические аспекты лазерной хирургии хронических заболеваний гортани. *Head and Neck / Голова и шея. Российский журнал*. 2022;10(4):30–40. DOI: 10.25792/HN.2022.10.4.30-40.
23. Krivopalov A.A., Shamkina P.A., Panchenko P.I. Clinical aspects of laser surgery for chronic laryngeal diseases. *Head and neck. Russian Journal*. 2022;10(4):30–40 (in Russ.). DOI: 10.25792/HN.2022.10.4.30-40.
24. Подкопаева Ю.Ю., Кривопапов А.А. Современные представления о диагностике и лечении хронических двусторонних паралитических стенозов гортани (литературный обзор). *Российская оториноларингология*. 2013;6(67):146–155.
25. Podkopaeva Yu.Yu., Krivopalov A.A. Current understanding of the diagnosis and treatment of chronic bilateral laryngeal paralytic stenosis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2013;6(67):146–155 (in Russ.).
26. Кривопапов А.А., Панченко П.И., Шамкина П.А. Способ хирургического лечения стенозов голосового отдела гортани. Патент RU2785495C1. Опубл. 08.12.2022.
27. Krivopalov A.A., Panchenko P.I., Shamkina P.A. Method for surgical treatment of stenosis of the vocal larynx. Patent RU2785495C1. Published 12.08.2022 (in Russ.).
28. Tuchin V.V. Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis. SPIE Press; 2007.
29. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Коркмазов А.М. и др. Лечение и профилактика различных форм ларингита на фоне острых респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2022;16(8):79–87. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87.
30. Korkmazov M.Y., Lengina M.A., Korkmazov A.M. et al. Treatment and prevention of various forms of laryngitis on the background of acute respiratory infections. *Medical Council*. 2022;16(8):79–87 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87.
31. Braun A., Kettner M., Berthold M. et al. Efficiency of soft tissue incision with a novel 445-nm semiconductor laser. *Lasers Med Sci*. 2018;33(1):27–33. DOI: 10.1007/s10103-017-2320-9.
32. Коркмазов М.Ю. Хронические тонзиллиты и анализ физических методов воздействия. *Вестник оториноларингологии*. 2006;55:299–300.
33. Korkmazov M.Yu. Chronic tonsillitis and analysis of physical methods of influence. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2006;55:299–300 (in Russ.).
34. Nachabé R., Evers D.J., Hendriks B.H. et al. Effect of bile absorption coefficients on the estimation of liver tissue optical properties and related implications in discriminating healthy and tumorous samples. *Biomed Opt Express*. 2011;2(3):600–614. DOI: 10.1364/BOE.2.000600.
35. Hale G.M., Querry M.R. Optical Constants of Water in the 200-nm to 200-microm Wavelength Region. *Appl Opt*. 1973;12(3):555–563. DOI: 10.1364/AO.12.000555.
36. Tsim N.C., Frampton A.E., Habib N.A., Jiao L.R. Surgical treatment for liver cancer. *World J Gastroenterol*. 2010;16(8):927–933. DOI: 10.3748/wjg.v16.i8.927.
37. Rohrbach D.J., Rigual N., Tracy E. et al. Interlesion differences in the local photodynamic therapy response of oral cavity lesions assessed by diffuse optical spectroscopies. *Biomed Opt Express*. 2012;3(9):2142–2153. DOI: 10.1364/BOE.3.002142.
38. Squier C.A., Cox P., Wertz P.W. Lipid content and water permeability of skin and oral mucosa. *J Invest Dermatol*. 1991;96(1):123–126. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12515931.

26. Claridge E., Hidović-Rowe D., Taniere Ph., Ismail T. Quantifying mucosal blood volume fraction from multispectral images of the colon, Proc. SPIE 6511. Medical Imaging. 2007: Physiology, Function, and Structure from Medical Images.
27. Поройский С.В., Фирсова И.В., Поройская А.В., Македонова Ю.А. Морфологическая характеристика процесса репаративной регенерации слизистой полости рта при различных способах ее стимуляции. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2019;3:15–20.
- Poroyskiy S.V., Firsova I.V., Poroyskaya A.V., Makedonova Yu.A. Morphological characteristics of the process of reparative regeneration of the oral mucosa with various methods of stimulation. *Volgograd Journal of Medical Research*. 2019;3:15–20 (in Russ.).
28. Bashkatov A.A., Genina E.A., Kochubey V.I., Tuchin V.V. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm. *J Phys D Appl Phys*. 2005;38(15):2543–2555. DOI: 10.1088/0022-3727/38/15/004.
29. Fornaini C., Merigo E., Rocca J.P. et al. 450 nm Blue Laser and Oral Surgery: Preliminary ex vivo Study. *J Contemp Dent Pract*. 2016;17(10):795–800. DOI: 10.5005/jp-journals-10024-1933.
30. Глушенко А.И., Кривоपालов А.А., Панченков П.И. и др. Инновационная техника хирургического лечения заболеваний ВДП с использованием полупроводникового лазера 450 нм. Новые технологии в оториноларингологии. Сборник трудов Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов СКФО с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения Расула Гамзатова. Махачкала: Дагестанский государственный медицинский университет (Махачкала); 2023.
- Glushchenko A.I., Krivopalov A.A., Panchenkov P.I. et al. Innovative technique of surgical treatment of diseases of the upper respiratory tract using a 450 nm semiconductor laser. New technologies in otolaryngology. Collection of works of the Interregional scientific and practical conference of otolaryngologists of the North Caucasus Federal District with international participation dedicated to the 100th anniversary of the birth of Rasul Gamzatov. Makhachkala: Dagestan State Medical University (Makhachkala); 2023 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кривоपालов Александр Александрович — д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-6047-4924.

Шамкина Полина Александровна — к.м.н., науч. сотр. научно-исследовательского отделения патологии верхних дыхательных путей ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID iD 0000-0003-4595-365X.

Коркмазов Мусос Юсуфович — д.м.н., профессор, заведующий кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; ORCID iD 0000-0002-8642-0166.

Панченко Павел Игоревич — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID iD 0000-0002-3380-7228.

Глущенко Александра Ивановна — аспирант научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID iD 0000-0001-5209-7869.

Журба Владимир Михайлович — инженер-исследователь, генеральный директор ООО «НПП ВОЛО»; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, 17-я линия В.О., д. 4-6, литер А, офис Б-202-3; ORCID iD 0009-0006-9919-3106.

Чучин Виктор Юрьевич — инженер-исследователь ООО «НПП ВОЛО»; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, 17-я линия В.О., д. 4-6, литер А, офис Б-202-3; аспирант Университета ИТМО; 197101, Россия, г. Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49; ORCID iD 0009-0001-5062-1265.

Контактная информация: Кривоपालов Александр Александрович, e-mail: krivopalov@list.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.06.2024.

Поступила после рецензирования 26.06.2024.

Принята в печать 19.07.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexander A. Krivopalov — Dr. Sc. (Med.), Head of the Research Department of the Upper Respiratory Tract Pathology, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6047-4924.

Polina A. Shamkina — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Research Department of the Upper Respiratory Tract Pathology, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4595-365X.

Musos Yu. Korkmazov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8642-0166.

Pavel I. Panchenko — Junior Researcher at the Research Department of Upper Respiratory Tract Pathology, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3380-7228.

Alexandra I. Glushchenko — postgraduate student of the Research Department of the Upper Respiratory Tract Pathology, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5209-7869.

Vladimir M. Zhurba — research engineer, General Director of Research and Production Enterprise for Fiber Optic and Laser Equipment LLC; 4-6, build. A, office B-202-3, V.O. 17th Lane, St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0009-0006-9919-3106.

Victor Yu. Chuchin — research engineer, Research and Production Enterprise for Fiber Optic and Laser Equipment LLC; 4-6, build. A, office B-202-3, V.O. 17th Lane, St. Petersburg, 199034, Russian Federation; postgraduate student at ITMO University; 49, Kronverksky Ave., St. Petersburg, 197101, Russian Federation; ORCID iD 0009-0001-5062-1265.

Contact information: Alexander A. Krivopalov, e-mail: krivopalov@list.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 02.06.2024.

Revised 26.06.2024.

Accepted 19.07.2024.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-8

Этиология, диагностика, осложнения и лечение острого среднего отита у детей. Современный взгляд на проблему

А.Б. Киселев, В.А. Чаукина, О.В. Андамова, А.С. Автушко, О.В. Вертакова, Ю.В. Руденских

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются этиология, клинические проявления, диагностика и лечение острого среднего отита (ОСО), а также профилактика его осложнений. ОСО определяется как «быстрое появление признаков и симптомов воспаления в среднем ухе». Проанализирована заболеваемость ОСО в различных странах, включая Россию, что подчеркивает актуальность данной проблемы. Причинами возникновения ОСО могут быть анатомические особенности строения среднего уха, особенности клеточной биологии носоглотки, а также различия в иммунном ответе на микробные инвазии. Вирусные и бактериальные патогены, генетическая предрасположенность сопутствуют возникновению ОСО, однако считается, что преобладающими возбудителями ОСО являются бактериальные. Обсуждаются подходы к терапии и проблема гипердиагностики, приводящая к избыточному использованию антибиотиков и развитию устойчивости к ним. Приведены данные ретроспективного анализа 90 амбулаторных карт пациентов, получивших обезболивающие ушные капли на доперфоративной стадии ОСО. Результаты показывают, что оригинальный препарат с комбинацией лидокаин + феназон чаще назначался при рецидиве ОСО и обращении к оториноларингологу в первые 2 дня болезни, особенно у пациентов с двусторонним ОСО. Статья подчеркивает важность своевременной диагностики и адекватного лечения ОСО, а также необходимость профилактических мероприятий для снижения заболеваемости, что может быть полезно для специалистов в области оториноларингологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый средний отит, оталгия, ушная боль, ушные капли, лидокаин, феназон, комплаенс, выбор лекарственного препарата.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Киселев А.Б., Чаукина В.А., Андамова О.В., Автушко А.С., Вертакова О.В., Руденских Ю.В. Этиология, диагностика, осложнения и лечение острого среднего отита у детей. Современный взгляд на проблему. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(8):493–498. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-8.

Etiology, diagnosis, complications and treatment of acute otitis media in pediatric population. Modern view of the problem

A.B. Kiselyov, V.A. Chaukina, O.V. Andamova, A.S. Avtushko, O.V. Vertakova, Yu.V. Rudenskikh

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

The article delves into the etiology, clinical manifestation, diagnosis, and treatment of acute otitis media (AOM), along with measures for preventing its complications. AOM is characterized by the rapid onset of symptoms indicative of inflammation in the middle ear. The paper examines AOM incidence rates across different countries, including Russia, highlighting the significance of this health issue. Various factors can contribute to the development of AOM, such as anatomical features of the middle ear, the cellular biology patterns of the nasopharynx, and variations in immune responses to microbial invasions. The condition is commonly associated with viral and bacterial pathogens, as well as genetic predisposition; however, bacteria are generally considered the primary causative agents. The article also addresses therapeutic approaches and the concern of overdiagnosis, which can lead to the excessive use of antibiotics and subsequent resistance. A retrospective analysis of 90 outpatient records was conducted, focusing on patients who received analgesic ear drops during the pre-perforated stage of AOM. Findings indicate that a combination drug containing lidocaine and phenazone was frequently prescribed in cases of recurrent AOM and for referrals to an otorhinolaryngologist within the initial two days of disease onset, particularly for patients with bilateral AOM. The importance of prompt diagnosis and appropriate treatment of AOM is underscored, as well as the necessity for preventive measures to decrease incidence rates. These insights can be highly beneficial for practitioners and specialists in the field of otorhinolaryngology.

KEYWORDS: acute otitis media, otalgia, earache, ear drops, lidocaine, phenazone, compliance, drug choice.

FOR CITATION: Kiselyov A.B., Chaukina V.A., Andamova O.V., Avtushko A.S., Vertakova O.V., Rudenskikh Yu.V. Etiology, diagnosis, complications and treatment of acute otitis media in pediatric population. Modern view of the problem. Russian Medical Inquiry. 2024;8(8):493–498 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-8.

ВВЕДЕНИЕ

Острый средний отит (ОСО) определяется как «быстрое появление признаков и симптомов воспаления в среднем ухе» [1]. Рецидивирующий средний отит возникает,

когда эпизоды ОСО повторяются в трех отдельных и хорошо документированных случаях в течение последних 6 мес. или четырех или более случаях в течение последних 12 мес. [2]. Более сложным проявлением среднего отита

является средний отит с выпотом (или серозный средний отит) — воспалительное заболевание среднего уха, при котором в его полости накапливается жидкость без явных признаков бактериальной инфекции. Это состояние может возникать после ОСО или как самостоятельное заболевание [1].

Острый средний отит является одним из наиболее распространенных заболеваний. J.G. Liese et al. [3] по результатам эпидемиологического исследования медицинских карт 5776 детей младше 6 лет в Германии, Италии, Испании, Швеции и Великобритании определили заболеваемость этой группы населения ОСО. В среднем она составила 256 на 1000 пациенто-лет, причем самой низкой она была в Италии (195 на 1000 пациенто-лет), а самой высокой — в Испании (328 на 1000 пациенто-лет) [3]. Данные наблюдения центров по контролю и профилактике заболеваний в США показали, что распространенность ОСО растет (150%) [4]. До достижения двухлетнего возраста 70% детей сталкиваются по крайней мере с одним эпизодом ОСО [4]. Исследования показали, что ОСО является основной причиной эмпирического назначения антибиотиков в педиатрической практике. Однако чрезмерное и нецелелевое использование антибиотиков в лечении ОСО может привести к развитию антибиотикорезистентности, что представляет серьезную угрозу для общественного здоровья. Резистентные штаммы бактерий становятся все более распространенными, что затрудняет лечение инфекций и увеличивает риск осложнений [4]. В России, согласно данным когортного исследования PAPIRUS [5], заболеваемость ОСО составляет 27%. Однако даже на уровне отдельных лечебных учреждений получить достоверные данные о заболеваемости ОСО затруднительно, поскольку этот диагноз часто маскируется под другие, такие как ОРВИ или грипп, которые, как правило, в первую очередь отражаются в статистике заболеваемости [5]. Полученные в когортном исследовании данные о заболеваемости ОСО в России согласуются с результатами других исследований, проведенных за рубежом.

В данном обзоре мы проанализировали современные данные относительно этиологии, клинических проявлений, диагностики и лечения ОСО.

ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ

Как следует из названия, ОСО связан с проявлениями острого воспаления, возникающего достаточно быстро. Наиболее распространенными его симптомами являются боль в ухе (оталгия) и лихорадка. Эти неприятные проявления служат основной причиной для визита к врачу [6]. Связь между средним ухом, которое заполнено воздухом и покрыто слизистой оболочкой дыхательных путей, и носоглоткой осуществляется через евстахиеву трубу (ЕТ). Ее функция — отведение жидкости и выравнивание давления в среднем ухе. Анатомически ЕТ у детей отличается от таковой у взрослых: у детей она короче и имеет более крутой изгиб, который становится более плавным к семилетнему возрасту. В состоянии покоя ЕТ обычно закрыта, но открывается при зевании и глотании благодаря движению нижней челюсти [7]. Любая анатомическая или физиологическая дисфункция в ЕТ может вызвать ОСО [8]. Патология ОСО обусловлена дисфункцией ЕТ, которая препятствует оттоку жидкости из полости среднего уха, и эта жидкость со временем может превратиться в гной-

ный выпот, что характерно для ОСО. Полость среднего уха обычно является стерильным местом. Наличие вирусных или бактериальных патогенов, а также аллергические реакции обычно являются факторами инициации воспаления ЕТ, которое в конечном итоге перерастает в ОСО [9]. Многие факторы риска связаны с рецидивированием ОСО, включая мужской пол и генетическую предрасположенность [4]. В Российской Федерации, согласно данным исследования PAPIRUS, мальчики болеют ОСО чаще, чем девочки, а дети, посещающие организованные коллективы, страдают от ОСО чаще, чем не посещающие [5]. Другие факторы, такие как использование пустышки у младенцев, усугубляют дисфункцию ЕТ из-за повышенного давления во время акта сосания и также могут привести к рецидиву ОСО. Факторами риска могут быть отсутствие грудного вскармливания и пассивное курение [10, 11]. Пик заболеваемости ОСО приходится на возраст 3–18 мес. [6].

ЭТИОЛОГИЯ

Причинами возникновения ОСО могут быть анатомические особенности строения среднего уха, особенности клеточной биологии носоглотки, а также различия в иммунном ответе на микробные инвазии [12]. Вирусные и бактериальные патогены, генетическая предрасположенность способствуют возникновению ОСО, однако считается, что преобладающими возбудителями ОСО являются бактериальные.

ВИРУСЫ

Инфекции верхних дыхательных путей, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), вирусом гриппа и аденовирусом, представляют большой риск возникновения ОСО, чем колонизация носоглотки *Streptococcus pneumoniae* или *Haemophilus influenzae* [13]. Тубарный механизм прост: вирусные инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) вызывают воспаление ЕТ, создают отрицательное давление в полости среднего уха и способствуют перемещению секрета из носоглотки, содержащего возбудителей ВДП, в полость среднего уха [14].

БАКТЕРИИ

Исследование изолированных бактериальных патогенов из выпота ОСО выявило штаммы следующих бактерий: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridians* и *Pseudomonas aeruginosa*. Пневмококк оказался наиболее частой причиной ОСО во всех возрастных группах. Он ответственен более чем за 50% случаев ОСО. После *S. pneumoniae* нетипируемый *H. influenzae* ответственен примерно за 20% эпизодов ОСО у детей в возрасте до 6 лет, около 50% из которых продуцируют β-лактамазы [15, 16]. *M. catarrhalis* имеет уровень распространенности примерно 10–15%, однако у большинства штаммов развивается резистентность из-за продукции β-лактамаз, что делает его ответственным за рецидив ОСО [17]. Стрептококк группы А распространен у детей старшего возраста и в основном выделяется в случаях перфорированных барабанных перепонок и мастоидита [18].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основным симптомом у пациентов с ОСО является боль в ухе, которая может быть сильной. Чтобы отличить наружный средний отит от ОСО, нужно несколько сместить

ушную раковину или надавить на козелок, что усилит боль при наличии ОСО. Боль развивается непрерывно в течение 2 дней [19]. Небольшое количество молочно-белых выделений может быть признаком воспалительного процесса в слуховом проходе, который часто наблюдается при ОСО. Отек и покраснение также являются характерными симптомами этого состояния [20]. ОСО в основном поражает детей, и их неспособность выразить словами свои жалобы затрудняет точное определение симптомов, которые у них возникают. Младенцы и дети с ОСО обычно раздражительны, беспокойны, имеют неудовлетворительный аппетит и плохой сон; часто дергают себя за уши из-за оталгии. Накопление жидкости в полости среднего уха может привести к снижению слуха, а чрезмерная задержка жидкости — вызвать проблемы с равновесием или головокружение [21].

Осложнения ОСО

Точно диагностированный и быстро леченый ОСО обычно не приводит к серьезным осложнениям, в то время как недостаточная эффективность терапии может увеличить риск потери слуха. ОСО, поражающий пациентов с ослабленным иммунитетом, и сильная оталгия, которая не поддается лечению и приводит к нарушению слуха, могут перерасти в потерю слуха. Если потеря слуха длительная, она может повлиять на интеллект ребенка, его способность говорить, перерасти в рецидивирующий ОСО [22].

Диагноз

В случае ОСО диагноз ставится на основании физического осмотра, но также необходимы тщательный сбор анамнеза и клиническое обследование. Быстрое появление признаков воспаления с выпотом в среднем ухе указывает на инфекцию. Отоскопия позволяет оценить подвижность барабанной перепонки. Плоская тимпанограмма с большим объемом жидкости может свидетельствовать о перфорации. Аудиометрия, показывающая снижение слуха, не помогает в диагностике ОСО и не отличает его от хронического среднего отита с выпотом, а лишь указывает на наличие жидкости в среднем ухе [23].

Лечение и профилактика

Разработано множество профилактических мер, чтобы уменьшить или даже избежать ОСО [24]. Одной из них является вовремя назначенное противоаллергическое лечение, оно может облегчить и снизить частоту эпизодов ОСО [24]. Пневмококковые вакцины эффективны для снижения частоты ОСО, только если ОСО вызван серотипом пневмококка, входящим в вакцину. В противном случае доказано увеличение частоты ОСО [25]. В ходе наблюдения за детьми в возрасте от 6,5 до 24 мес. было зафиксировано 2596 случаев ОСО. Вакцина помогла снизить общее количество случаев на 6%, а случаев, вызванных пневмококками, — на 34%. Особенно заметно уменьшилось количество случаев, вызванных серотипами, которые входят в состав вакцины, — на 57%. Однако количество случаев, связанных с другими серотипами, увеличилось на 33%. Как профилактическая мера в случаях дисфункции ЕТ используются тимпаностомические трубки. Эти устройства вставляются в барабанную перепонку, обеспечивают длительное поступление воздуха в полость

уха, предотвращают накопление жидкости и поддерживают баланс давления [26].

Лечение ОСО на доперфоративной стадии:

1. **Патогенетическая терапия:** восстановление функции слуховой трубы (разгрузочная — интраназальная терапия).
2. **Симптоматическая терапия:** купирование болевого синдрома, которое включает:
 - ♦ применение системных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
 - ♦ местную терапию — лидокаинсодержащие ушные капли;
 - ♦ парацентез барабанной перепонки.
3. **Системная антибактериальная терапия** — устранение этиологического фактора при бактериальном ОСО. Согласно российским клиническим рекомендациям проведение системной антибактериальной терапии при ОСО показано¹:
 - ♦ при гнойных формах ОСО;
 - ♦ у всех пациентов младше 2 лет;
 - ♦ при рецидивирующем ОСО (наличие трех и более эпизодов ОСО в течение 6 мес. или четырех и более в течение 1 года), затянувшимся течением ОСО (сохранение симптомов воспаления среднего уха в течение 3–12 мес. после одного или двух курсов терапии антибиотиками);
 - ♦ у всех пациентов с иммунодефицитными состояниями.

Симптоматическое лечение оталгии представляет собой важный компонент клинического контроля состояния пациентов. Таким образом, первоочередным выбором терапии должны стать топические средства с анальгетиками, такими как феназон и лидокаин. Лечение оталгии следует начинать незамедлительно после постановки диагноза и продолжать до тех пор, пока это необходимо, чтобы обеспечить максимальный комфорт пациенту и предотвратить возможные осложнения [26, 27]. Американская академия оториноларингологии рассмотрела лечение ОСО и подтвердила важность первоначального наблюдения и симптоматического лечения для облегчения боли без применения противомикробных препаратов. Это связано с растущей резистентностью, вызванной неправильным использованием антибиотиков. Национальная ассоциация оториноларингологов в России придерживается аналогичных подходов. Именно такие рекомендации даны отоларингологам в нашей стране для лечения ОСО. Ушной болевой симптом — всегда тягостное ощущение, которое доставляет ребенку серьезные страдания. По этой причине ушная боль требует назначения незамедлительной фармакотерапии. Согласно клиническим рекомендациям при сохранении целостности барабанной перепонки для местной терапии ОСО следует рекомендовать ушные капли, содержащие феназон + лидокаин [28–30].

Указанное сочетание лекарственных средств особенно эффективно на ранней стадии ОСО, часто позволяет купировать болевой симптом ушными каплями без приема внутрь НПВП. Е.П. Карпова и соавт. [31] оценили частоту использования системных форм НПВП и парацетамола, рекомендуемых пациентам с ОСО для облегчения сильной боли и снижения температуры. Результаты исследования показали, что 19 (38%) пациентов, получавших ушные капли с комбинацией лидокаина и феназона, не нужда-

¹ Клинические рекомендации. Отит средний острый. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314_2?ysclid=m1hjabmwd0133818908 (дата обращения: 21.08.2024).

лись в системных препаратах, а 12 (24%) использовали их лишь 1 раз, в основном для снижения температуры. Это снижение потребности в системных средствах, вероятно, связано с эффективной анальгезией, обеспечиваемой ушными каплями, что особенно важно в педиатрической практике из-за риска серьезных побочных эффектов при частом применении системных препаратов. В последние годы врачи в нашей стране в назначениях указывают международное непатентованное название (МНН) лекарственных препаратов, оставляя выбор конкретного препарата в аптеке на усмотрение родителей. Если родители не имеют медицинского образования, при выборе лекарственного средства они могут опираться на такие факторы, как цена, советы сотрудников аптеки и рекомендации с интернет-сайтов.

Собственный клинический опыт

Мы провели ретроспективный анализ карт амбулаторных пациентов за период 2020–2024 гг. Перед нами стоял вопрос: «В каких клинических ситуациях пациенты предпочитают препарат с определенным торговым названием, и как тяжесть течения заболевания влияет на этот выбор?» Мы проанализированы данные амбулаторного лечения 90 пациентов в возрасте от 3 до 12 лет с ОСО без перфорации барабанной перепонки. Карты пациентов были разделены на 3 группы: 1-я группа состояла из карт 30 пациентов, получавших оригинальный препарат — ушные капли Отипакс® («Биокодекс», Франция), 2-я группа включала карты 30 пациентов, получавших аналог по МНН 1, и 3-я группа состояла из карт 30 пациентов, получавших аналог по МНН 2. В статистический анализ включены случаи впервые возникшего ОСО и рецидива ОСО, которые рассмотрены как отдельные группы.

При двустороннем ОСО и рецидиве двустороннего ОСО чаще использовался препарат Отипакс®, в то время как аналог по МНН 1 применялся реже ($p < 0,05$) (см. рисунок). Применение препарата Отипакс® было статистически значимо более распространено среди пациентов с двусторонним ОСО ($p < 0,05$).

Также отметили более частый выбор оригинального препарата для лечения у пациентов с рецидивом ОСО, у которых наблюдалась лихорадка ($p < 0,05$).

Такой выбор со стороны врачей и родителей свидетельствует о высокой лояльности к оригинальному препарату. Ушные капли Отипакс® оказывают выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие при ОСО. Большое значение при выборе ушных капель с конкретным торговым названием Отипакс® имеет степень тяжести течения ОСО, а именно наличие лихорадки и двустороннее воспаление среднего уха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый средний отит — одно из самых распространенных воспалительных заболеваний у детей и одна из причин обращения к врачу. Диагностика ОСО может быть сложной из-за неопределенности симптомов и затруднений физического обследования. Красноватая барабанная перепонка не исключает ОСО, но мутная выпячивающаяся перепонка с пневматическими отоскопическими признаками, сопровождающаяся типичной клинической картиной, является патогномичным признаком. Лечение ОСО пред-

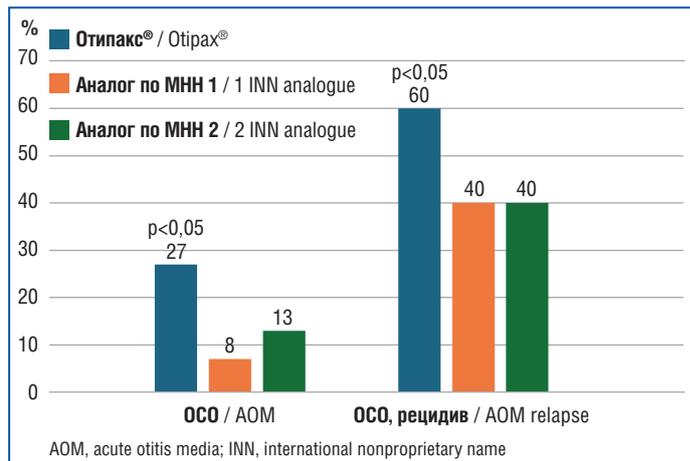


Рисунок. Частота назначения оригинального препарата и дженериков при первичном двустороннем ОСО и рецидиве двустороннего ОСО

Figure. Frequency of prescription original medicinal product and generic drugs in primary bilateral AOM and recurrence of bilateral AOM

ставляет собой сложную задачу, особенно у детей младшего возраста, поскольку диагностика может быть затруднена неясностью симптомов, которые могут напоминать проявления других заболеваний. Кроме того, индивидуальные особенности пациентов и риск осложнений также усложняют процесс лечения. Считается, что гипердиагностика ОСО широко распространена, что приводит к неправильному использованию антибиотиков, ведет к развитию антибиотикорезистентности и увеличивает риск возникновения побочных эффектов. Ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов с ОСО в Новосибирске в 2024 г. выявил большую готовность родителей покупать оригинальное лекарственное средство для своих детей в зависимости от тяжести клинической ситуации. Результаты показали, что степень тяжести начальных симптомов ОСО, включая наличие лихорадки и двустороннее воспаление среднего уха, существенно влияет на выбор пациентов в пользу ушных капель с конкретным торговым названием. В таких случаях предпочтительным препаратом для облегчения ушной боли оказался Отипакс®, который является оригинальным лекарственным средством. ▲

Литература / References

- Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T. et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964–e999. DOI: 10.1542/peds.2012-3488.
- Dowell S.F., Marcy S.M., Phillips W.R. et al. Otitis media — principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics*. 1998;101:165–171. DOI: 10.1542/peds.101.s1.163.
- Liese J.G., Silfverdal S.A., Giaquinto C. et al. Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged <6 years in European medical practices. *Epidemiol Infect*. 2014;142(8):1778–1788. DOI: 10.1017/S0950268813002744.
- Jamal A., Alsabea A., Tarakmeh M., Safar A. Etiology, Diagnosis, Complications, and Management of Acute Otitis Media in Children. *Cureus*. 2022;14(8):e28019. DOI: 10.7759/cureus.28019.
- Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А. и др. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(C):246–260.

- Kozlov R.S., Krechikova O.I., Muravyev A.A. et al. Incidence of Community-Acquired Pneumonia and Acute Otitis Media in Children 0–5 Years in Russia and Role of *S. pneumoniae* or *H. influenzae* in the Etiology of the Diseases. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;15(S):246–260 (in Russ.).
6. Earwood J.S., Rogers T.S., Rathjen N.A. Ear Pain: Diagnosing Common and Uncommon Causes. *Am Fam Physician*. 2018;97(1):20–27. PMID: 29365233.
7. Fireman P. Otitis media and eustachian tube dysfunction: connection to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):S787–S797. DOI: 10.1016/s0091-6749(97)70130-1.
8. Rosenfeld R.M., Bluestone C.D. Clinical efficacy of surgical therapy. In: Evidence-Based Otitis Media. Rosenfeld R.M., Bluestone C.D., eds. 2nd ed. Hamilton: BC Decker. 2003:227–240.
9. Earwood J.S., Rogers T.S., Rathjen N.A. Ear Pain: Diagnosing Common and Uncommon Causes. *Am Fam Physician*. 2018;97(1):20–27. PMID: 29365233.
10. Uhari M., Mäntysaari K., Niemelä M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clin Infect Dis*. 1996;22(6):1079–1083. DOI: 10.1093/clinids/22.6.1079.
11. Niemelä M., Pihakari O., Pokka T., Uhari M. Pacifier as a risk factor for acute otitis media: A randomized, controlled trial of parental counseling. *Pediatrics*. 2000;106(3):483–488. DOI: 10.1542/peds.106.3.483.
12. Rovers M.M., Schilder A.G., Zielhuis G.A., Rosenfeld R.M. Otitis media. *Lancet*. 2004;363(9407):465–473. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15495-0.
13. Heikkinen T., Chonmaitree T. Importance of respiratory viruses in acute otitis media. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(2):230–241. DOI: 10.1128/CMR.16.2.230-241.2003.
14. Ruohola A., Meurman O., Nikkari S. et al. Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses. *Clin Infect Dis*. 2006;43(11):1417–1422. DOI: 10.1086/509332.
15. Massa H.M., Cripps A.W., Lehmann D. Otitis media: viruses, bacteria, biofilms and vaccines. *Med J Aust*. 2009;191(S9):S44–S49. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2009.tb02926.x.
16. Rosenblut A., Napolitano C., Pereira A. et al. Etiology of acute otitis media and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Chilean children <5 years of age. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(6):e5974. DOI: 10.1097/MD.0000000000005974.
17. Broides A., Dagan R., Greenberg D. et al. Acute otitis media caused by *Moraxella catarrhalis*: epidemiologic and clinical characteristics. *Clin Infect Dis*. 2009;49(11):1641–1647. DOI: 10.1086/647933.
18. Ramakrishnan K., Sparks R.A., Berryhill W.E. Diagnosis and treatment of otitis media. *Am Fam Physician*. 2007;76(11):1650–1658. PMID: 18092706.
19. Roland P.S., Kutz J.W., Isaacson B. Acute Otitis Externa (AOE). In: Encyclopedia of Otolaryngology, Head and Neck Surgery. Kountakis S.E., ed. Springer, Berlin, Heidelberg. 2013:46–48. DOI: 10.1007/978-3-642-23499-6_563.
20. Hawke M., Wong J., Krajden S. Clinical and microbiological features of otitis externa. *J Otolaryngol*. 1984;13(5):289–295. PMID: 6544842.
21. Turner D., Leibovitz E., Aran A. et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(7):669–674. DOI: 10.1097/00006454-200207000-00013.
22. 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(12):2161–2164. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.09.032.
23. Palmu A., Puhakka H., Rahko T., Takala A.K. Diagnostic value of tympanometry in infants in clinical practice. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;49(3):207–213. DOI: 10.1016/s0165-5876(99)00207-4.
24. Qureishi A., Lee Y., Belfield K. et al. Update on otitis media — prevention and treatment. *Infect Drug Resist*. 2014;7:15–24. DOI: 10.2147/IDR.S39637.
25. Eskola J., Kilpi T., Palmu A. et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344(6):403–409. DOI: 10.1056/NEJM200102083440602.
26. Casselbrant M.L. Ventilation tubes for recurrent acute otitis media. In: Advanced Therapy of Otitis Media. Eds., Alper C.M., Bluestone C.D., Casselbrant M.L. et al. Hamilton: BC Decker. 2004:113–116.
27. Neilan R.E., Roland P.S. Otagia. *Med Clin North Am*. 2010;94(5):961–971. DOI: 10.1016/j.mcna.2010.05.004.
28. Гарашченко Т.И., Ильенко Л.И., Пайганова Н.Э. Возможности эффективной топической терапии в лечении острых средних отитов у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;2:147–152. DOI: 10.2644/2/26586630.2022.2.201748.
- Garashchenko T.I., Ilenko L.I., Payganova N.E. Possibilities of effective topical therapy in treatment of acute otitis media in children: A review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;2:147–152 (in Russ.). DOI: 10.2644/2/26586630.2022.2.201748.
29. Рязанцев С.В., Захарова Г.П., Павлова С.С., Иванов Н.И. Оценка эффективности использования препаратов, содержащих комбинацию лидокаина/феназона, в комплексном лечении неосложненного острого среднего отита. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(18):26–29. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-18-26-29.
- Ryazantsev S.V., Zakharova G.P., Pavlova S.S., Ivanov N.I. Evaluation of the Effectiveness of the Use of Drugs Containing a Combination of Lidocaine/Phenazone in the Complex Treatment of Uncomplicated Acute Otitis Media at the Present Stage. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(18):26–29 (in Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-18-26-29.
30. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Золотова А.В. и др. Оценка эффективности и переносимости применения комбинации лидокаин + феназон в местной терапии острого среднего отита на доперфоративной стадии у взрослых. *Медицинский Совет*. 2023;19:24–32. DOI: 10.21518/ms2023-351.
- Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Zolotova A.V. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of the combination of lidocaine + phenazone in the local therapy of acute otitis media at the do-perforative stage in adults. *Medical Council*. 2023;19:24–32 (in Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-351.
31. Карпова Е.П., Белов В.А., Асманов А.И. Обоснованность местной обезболивающей терапии при лечении острого среднего отита у детей. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(4):411–416. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-14.
- Karpova E.P., Belov V.A., Asmanov A.I. Validity of topical analgesic therapy in the treatment of acute otitis media in children. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(4):411–416. (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-14.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Киселев Алексей Борисович — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист-оториноларинголог Министерства здравоохранения Новосибирской области, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-0319-8222 52.

Чаукина Виктория Александровна — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0001-8944-8546.

Андамова Ольга Владимировна — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-4810-4760.

Автушко Александр Сергеевич — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-9855-4276.

Вертакова Ольга Викторовна — к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0009-0002-6516-8042.

Руденских Юлия Витальевна — старший лаборант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО НГМУ Мин-

здрави России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0009-0000-6846-0124.

Контактная информация: Киселев Алексей Борисович, e-mail: kislor@list.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.06.2024.

Поступила после рецензирования 19.07.2024.

Принята в печать 13.08.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexey B. Kiselev — Dr. Sc. (Med.), Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Chief Consultant Specialist-Otorhinolaryngologist of the Ministry of Health of the Novosibirsk Region, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0319-8222 52.

Victoria A. Chaukina — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8944-8546.

Olga V. Andamova — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4810-4760.

Alexander S. Avtushko — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9855-4276.

Olga V. Vertakova — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0009-0002-6516-8042.

Yulia V. Rudenskikh — Senior Laboratory Assistant at the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0009-0000-6846-0124.

Contact information: Alexey B. Kiselyov, e-mail: kislor@list.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 26.06.2024.

Revised 19.07.2024.

Accepted 13.08.2024.

ОТИПАКС®

Ушные капли
первой линии
в терапии ОСО¹



Только комбинация* препарата Отипакс® входит в клинические рекомендации Минздрава РФ в качестве местной анальгезирующей терапии на доперфоративной стадии ОСО¹



ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ²

снимает болевой синдром и уменьшает воспаление



РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ

у детей с рождения, беременных и женщин в период лактации²



МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

5 торговых марок в 69 странах

1. Клинические рекомендации "Отит средний острый" (утв. Минздравом России) от 2021 г.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Отипакс

* Комбинация действующих веществ

РУ ЛП-№(002524)-(РГ-РУ) от 13.06.2023

ООО «БИОКОДЕКС»,

127051, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Мещанский, Цветной б-р, д.2, помещ.1/2/1

Тел.: +7(495) 783 26 80, e-mail: phv@biocodex-corp.ru

Адрес в сети Internet: www.biocodex.ru

BIOCODEX

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Отипакс®

Торговое наименование: Отипакс® Группировочное наименование: лидокаин + феназон. Лекарственная форма: капли ушные. Показания к применению: местное симптоматическое лечение и обезболивание у детей с рождения и взрослых при среднем отите с неповрежденной барабанной перепонкой, в том числе при: остром экссудативном среднем отите; отите как осложнении после гриппа, экссудативном вирусном отите; баротравматическом отите. Противопоказания*: гиперчувствительность к компонентам препарата; перфорация барабанной перепонки. Особые указания*: необходимо убедиться в целостности барабанной перепонки перед началом применения препарата. В случае применения препарата при перфорированной барабанной перепонке препарат может привести к возникновению осложнений. Способ применения и дозы*: Отипакс® применяется местно, путем закапывания в наружный слуховой проход на стороне поражения. Флакон перед применением следует согреть в ладонях. Нежелательные реакции: возможны местные аллергические реакции, раздражение и гиперемия слухового прохода. Срок годности: 3 года. После вскрытия флакона препарат следует использовать в течение 1 месяца. Условия отпуска: без рецепта.

*Полная информация по медицинскому применению препарата Отипакс® содержится в Листке-вкладыше,

РУ ЛП-№(002524)-(РГ-РУ) от 13.06.2023

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-9

Оториноларингологическая помощь детям с хроническим риносинуситом

Т.А. Дворникова¹, О.Ю. Александрова²¹ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», Москва, Российская Федерация²ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Хронический риносинусит (ХРС) — распространенное заболевание, которое оказывает существенное влияние на здоровье и качество жизни детей. ХРС возникает при длительности заболевания более 12 нед. и может привести к серьезным осложнениям. Специализированная оториноларингологическая помощь имеет решающее значение для диагностики, лечения и реабилитации пациентов с ХРС. В обзоре представлена система оказания специализированной оториноларингологической помощи детям в Российской Федерации, а также организация медико-социальной поддержки для детей с ХРС. Особое внимание уделяется профилактике обострений ХРС у детей, включающей предотвращение и своевременное лечение острых и рецидивирующих респираторных вирусных инфекций, снижение бактериальной нагрузки, улучшение мукоцилиарного клиренса и диспансерное наблюдение. Также отмечается, что создание Школы здоровья для детей с ХРС поможет научить детей распознавать симптомы обострений ХРС и принимать меры при первых признаках ухудшения состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: специализированная оториноларингологическая помощь, хронический риносинусит у детей, Школа здоровья, медико-социальная поддержка детей, респираторная вирусная инфекция.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Дворникова Т.А., Александрова О.Ю. Оториноларингологическая помощь детям с хроническим риносинуситом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(8):499–504. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-9.

ENT care for children with chronic rhinosinusitis

T.A. Dvornikova¹, O.Yu. Alexandrova²¹Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic, Moscow, Russian Federation²N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a common disease that has a significant impact on the health and life quality of children. CRS occurs when the disease lasts for more than 12 weeks and it can lead to serious complications. Specialized ENT care is crucial for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with CRS. This review presents the system of providing specialized ENT care to children in Russia, as well as the organization of medical and social support for children with CRS. Special attention is paid to the prevention of CRS exacerbations in children, including the prevention and timely treatment of acute and recurrent respiratory viral infections, reduction of bacterial load, improvement of mucociliary clearance and follow-up. It is also noted that the formation of a Health School for children with CRS will help teach children to recognize the signs of CRS exacerbations and take action at the first deterioration signs.

KEYWORDS: specialized ENT care, chronic rhinosinusitis in children, Health School, medical and social support for children, respiratory viral infection.

FOR CITATION: Dvornikova T.A., Alexandrova O.Yu. ENT care for children with chronic rhinosinusitis. Russian Medical Inquiry. 2024;8(8):499–504 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-9.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день патология носа и околоносовых пазух имеет большое медико-социальное значение. Распространенность этих заболеваний существенно возросла: они составляют в среднем 12–43% от всей оториноларингологической (ЛОР) патологии, а ежегодная заболеваемость увеличивается на 1–2% [1]. Именно поэтому одна из ключевых задач здравоохранения — создание эффективной системы управления качеством медицинской помощи, включая оториноларингологическую [2, 3].

Несвоевременная диагностика и лечение ЛОР-заболеваний могут привести к серьезным осложнениям, которые затрагивают различные органы и системы организма,

что значительно снижает показатели общего здоровья населения и приводит к росту инвалидизации. Наиболее распространенные ЛОР-заболевания — риносинуситы, для которых характерно воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Хронический риносинусит (ХРС) развивается при продолжительности заболевания более 12 нед. [4–6]. ХРС у детей является распространенным заболеванием, которое оказывает существенное влияние на их здоровье и качество жизни. Около 5% детей страдают той или иной формой синусита. Проблемы, связанные с ХРС, становятся все более актуальными для современных детей, организм которых подвергается воздействию различных факторов (загрязнение окружаю-

щей среды, аллергены и изменение рациона питания). Это влияет не только на физическое здоровье, но и на обучение и социальное взаимодействие.

СТРУКТУРА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ

Специализированная помощь — один из наиболее сложно формализуемых видов медицинской деятельности [7]. Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.12.2012 № 905н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “оториноларингология”»¹, специализированная оториноларингологическая помощь — это профилактика, диагностика, лечение заболеваний и/или состояний уха, горла, носа, реабилитация пациентов [8].

Специализированная оториноларингологическая помощь доступна во всех условиях и видах медицинской деятельности, регламентированных Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.08.2018) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»². Документами, регламентирующими оказание медицинской помощи по профилю «оториноларингология» в РФ, являются [9]: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.12.2012 № 905н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “оториноларингология”»¹ и приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 04.08.2017 № 612н «Об утверждении профессионального стандарта “Врач-оториноларинголог”»³.

Трехуровневая система организации оториноларингологической помощи в РФ включает: а) скорую медицинскую помощь; б) первичную медико-санитарную помощь взрослым и детям; в) специализированную, а также высокотехнологичную медицинскую помощь [10]. Также стоит отметить, что оказание оториноларингологической медицинской помощи включает два этапа: догоспитальный (амбулаторный) и госпитальный.

ХРОНИЧЕСКИЙ РИНОСИНИСУИТ В СТРУКТУРЕ ЛОР-ПАТОЛОГИЙ У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

Однозначных данных о распространенности ХРС в литературе нет, так как она довольно сильно различается в зависимости от критериев диагностики, симптомов, результатов методов визуализации околоносовых пазух и их пункции [11]. Важно отметить тенденцию к «омоложению» данной патологии. Ранее было установлено, что пик первичной диагностики ХРС приходился на возраст 50–59 лет [12], однако, по данным 2015–2019 гг., возраст начала заболевания находится в диапазоне 18–46 лет [13].

Хронический риносинусит у детей и взрослых представляет собой длительное воспаление слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух, которое продолжается более 12 нед. Многие дети страдают от повторяющихся вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Это

обусловлено анатомо-физиологическими особенностями их дыхательной и иммунной систем, а также психоэмоциональными нагрузками в период социализации. У детей дошкольного возраста (1–6 лет) осенью и зимой регистрируется до шести эпизодов респираторных инфекций, а у детей старшего возраста (6–12 лет) — до четырех.

В последнее время отмечается увеличение заболеваемости ХРС в разных странах, что свидетельствует о необходимости изменения методов диагностики, лечения и, главное, профилактики ХРС [8, 14]. Также следует подчеркнуть, что ХРС является заболеванием с высоким социально-экономическим бременем. Таким образом, разработка эффективных стратегий профилактики обострений ХРС для улучшения общего благополучия детского населения является важной задачей здравоохранения [15].

ВЛИЯНИЕ ХРС НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Острые и хронические риносинуситы существенно снижают качество жизни больных разного возраста [16, 17], что является важной медико-социальной проблемой.

Е.В. Безрукова и соавт. [17] сравнили показатели качества жизни пациентов с различными ЛОР-заболеваниями с помощью валидированного неспецифического опросника. Оказалось, что наименьшие значения показателей были у пациентов с обострениями хронического гнойного риносинусита, хронического фарингита и ларингита. Это свидетельствует о том, что данные патологии важны не только с клинической точки зрения, но и с точки зрения качества жизни.

А.А. Мусаев и соавт. [18] провели исследование (n=120), в котором 27,5% пациентов с ХРС жаловались на постоянное затруднение носового дыхания, 18,3% — на периодические выделения из носа, 29,1% — на постоянные выделения из носа, 14,1% — на зуд в носу, приступы чихания и отек конъюнктивы, 10,8% — на головные боли разной интенсивности. Показатели качества жизни у пациентов с ХРС были достоверно ниже по сравнению с показателями контрольной группы из 20 пациентов (p<0,05). Значительные различия были обнаружены по всем шкалам опросника Medical Outcomes Study — Short Form. Особенно сильно пострадали физическое и эмоциональное функционирование, а также физическая активность.

Схожие результаты, свидетельствующие о снижении качества жизни у пациентов с ХРС, были получены в других исследованиях [19, 20], что подчеркивает важность профилактики обострений этого заболевания.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ХРС

Профилактика заболеваний ЛОР-органов у детей, особенно с хроническим течением, является важной задачей для оториноларингологов в районных и городских поликлиниках. Диспансерное наблюдение играет ключевую роль в решении этой проблемы. Однако существующие нормативные документы, регулирующие динамическое наблюдение за пациентами с ХРС, требуют доработки.

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12.12.2012 № 905н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “оториноларингология”. (Электронный ресурс.) URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/5535-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012-g-905n> (дата обращения: 05.06.2024).

² Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.08.2018) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». (Электронный ресурс.) URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 05.06.2024).

³ Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 04.08.2017 № 612н «Об утверждении профессионального стандарта «врач-оториноларинголог». (Электронный ресурс.) URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_227025/ (дата обращения: 05.06.2024).

В РФ оказание медицинской помощи детям с ХРС регламентирует приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.12.2012 № 1395н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при хроническом синусите»⁴. Этот документ содержит основные принципы лечения и диагностики, а также экстренной и плановой амбулаторной помощи взрослому и детскому населению с ХРС. При этом единого документа, регулирующего оказание медико-социальной помощи детям с хроническими заболеваниями ЛОР-органов, не существует, хотя в области социальной педиатрии здоровье детей и подростков является приоритетным.

Подростковый возраст имеет особое значение в медицине благодаря его особенностям: социальным, морфологическим, физиологическим и психологическим [21]. У детей наблюдается значительный рост заболеваемости в категориях «школьных» болезней, которые напрямую зависят от их образа жизни.

Детская городская поликлиника — основное лечебно-профилактическое учреждение для детей с проблемами ЛОР-органов. Она должна обеспечивать сбор, обобщение и анализ данных о физическом, психическом и репродуктивном здоровье детей любого возраста. Это, в свою очередь, позволяет в дальнейшем определить основные направления профилактики и лечения заболеваний, а также основные задачи по защите детского здоровья на конкретной территории. Все это обосновывает предоставление медицинской и социальной помощи детям в стенах детской поликлиники.

Существует ряд документов, на основании которых медико-социальная помощь предоставляется в условиях детской поликлиники [22]: приказ Министерства здравоохранения РФ от 30.05.2002 № 176⁵, приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.01.2007 № 56 «Об утверждении примерного порядка организации деятельности и структуры детской поликлиники»⁶, приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16.04.2012 № 366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи»⁷ и приказ Минздрава РФ и Минобразования РФ от 31.05.2002 № 176/2017 «О мерах по улучшению охраны здоровья детей в Российской Федерации»⁸.

Министерство здравоохранения РФ в 2017 г. выпустило методические рекомендации по созданию медико-социальной службы, опубликованные в письме от 25.05.2017 № 15-2/10/2-3461⁹. В данных рекомендациях рассматриваются цели, задачи, функции персонала, общая структура и алгоритм работы отделений медико-социальной помощи в детских поликлиниках. Основная задача этой службы: сбор и распространение данных о медико-социальной поддержке детей, помощь медицинским учреждениям, их контроль и оценка качества работы, улучшение системы оказания помощи, подготовка отчетов о результатах анализа деятельности медицинских учреждений.

ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ХРС у ДЕТЕЙ

Большинство хронических заболеваний имеют общие факторы риска, поэтому профилактический подход позволяет снизить затраты и улучшить социально-экономическое положение. Один из ключевых аспектов профилактики обострений ХРС — предотвращение и своевременное лечение острых и рецидивирующих респираторных вирусных инфекций, которые часто становятся причиной обращения к врачу и госпитализации. Разработка эффективных стратегий профилактики обострений ХРС для улучшения здоровья детей — важная задача здравоохранения [15].

Профилактика заболеваний ЛОР-органов у детей, особенно с хроническим течением, — одна из основных задач оториноларингологов районных и городских поликлиник. В рамках профилактики обострений ХРС у детей акцент делается на снижении бактериальной нагрузки и улучшении мукоцилиарного клиренса, что уменьшает воспаление в носовой полости, улучшает дренаж и вентиляцию пазух [23]. Это достигается с помощью приема муколитиков, глюкокортикостероидов, проведения аденотомии, профилактики стоматологических осложнений и применения других методов в зависимости от этиологии основного заболевания.

Важную роль в профилактике ХРС у детей играет диспансерное наблюдение. Однако существующие документы, регулирующие динамическое наблюдение за пациентами с ХРС, нуждаются в доработке. Повышение осведомленности населения о различных патологиях в контексте амбулаторной медицинской помощи возможно через создание школ здоровья (ШЗ) — комплекса методов индивидуального и группового воздействия на пациентов и население, направленных на повышение уровня знаний, информированности и практических навыков по профилактике заболеваний и улучшению качества жизни [24, 25].

В 1991 г. Европейская комиссия, Совет Европы и Всемирная организация здравоохранения приняли решение о запуске проекта по созданию школ, способствующих укреплению здоровья. Этот проект был разработан и усовершенствован на Европейской конференции в Греции в 1997 г. [26]. ШЗ являются перспективным способом развития здоровых привычек, лечения хронических заболеваний и решения организационных вопросов [27].

Цель ШЗ — создание культуры заботы о здоровье и предотвращение болезней, принимая во внимание потенциальные и существующие риски. К задачам ШЗ относятся [28]:

- ♦ повышение уровня информированности населения о состоянии своего здоровья, воздействии на него экологических и других факторов риска;
- ♦ мотивация к ведению здорового образа жизни, предотвращение развития заболеваний, их осложнений и утраты трудоспособности;
- ♦ развитие самоконтроля и освоение основ первой помощи;

⁴ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.12.2012 № 1395н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при хроническом синусите». (Электронный ресурс.) URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8985-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1395n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-hronicheskom-sinusite> (дата обращения: 05.06.2024).

⁵ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30.05.2002 № 176. (Электронный ресурс.) URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=9807> (дата обращения: 05.06.2024).

⁶ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.01.2007 № 56 «Об утверждении примерного порядка организации деятельности и структуры детской поликлиники». (Электронный ресурс.) URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_66573/ (дата обращения: 05.06.2024).

⁷ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16.04.2012 № 366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи». (Электронный ресурс.) URL: <https://base.garant.ru/70183024/> (дата обращения: 05.06.2024).

⁸ Приказ Минздрава РФ и Минобразования РФ от 31.05.2002 № 176/2017 «О мерах по улучшению охраны здоровья детей в Российской Федерации». (Электронный ресурс.) URL: <https://base.garant.ru/4178431/> (дата обращения: 05.06.2024).

⁹ Письмо с методическими рекомендациями по созданию медико-социальной службы от 25.05.2017 № 15-2/10/2-3461. (Электронный ресурс.) URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_284542/ (дата обращения: 05.06.2024).

- ♦ формирование заботы о своем здоровье и осознание важности системы здравоохранения для его поддержания;
- ♦ развитие здоровых привычек и применение методов сохранения здоровья, адаптированных под индивидуальные особенности организма;
- ♦ оптимизация работы учреждений и медицинских работников первичного звена;
- ♦ привлечение внимания различных компетентных организаций к методам сохранения и укрепления здоровья.

Обычно в ШЗ направляются пациенты для первичного цикла занятий и повторного поддерживающего цикла. Врач отбирает участников ШЗ, принимая во внимание их возраст, историю болезни, результаты обследований и анализов, наличие сопутствующих заболеваний. Циклы занятий в ШЗ включают 2–8 встреч по 0,5–1,5 ч каждая, которые проводятся в группах по 5–10 человек. Занятия состоят из лекций (20–30%), практических упражнений (30–50%), дискуссий и обсуждений интересующих вопросов (20–30%), при необходимости — индивидуальных консультаций (10%).

В ШЗ в обязательном порядке предоставляется необходимое медицинское и офисное оборудование, методические материалы и оргтехника в соответствии с утвержденным списком. Оценка эффективности мероприятий ШЗ проводится с использованием показателей результативности, одобренных Министерством здравоохранения и социального развития РФ [26] на основании результатов, достигнутых пациентами и их близкими.

Обучение пациентов в ШЗ включает следующие аспекты:

- ♦ познавательный: способность воспринимать новую информацию, анализировать и синтезировать, развивать абстрактное мышление, правильно расставлять приоритеты;
- ♦ эмоциональный: настроение пациента в условиях изменившейся жизни, зависящее от его личностных особенностей;
- ♦ психомоторный: способность пациента осваивать новые умения с помощью физических и умственных усилий, психологическая и эмоциональная расположенность к обучению;
- ♦ социально-психологический: личностные и интеллектуальные способности, умение оценивать ситуацию и свои возможности, выносливость и отношение к процессу обучения.

Основная цель обучения пациента в ШЗ — сохранение его здоровья и обеспечение максимально высокого качества жизни. Поэтому преподавателю ШЗ необходимо разбираться в новых образовательных технологиях, уметь ставить задачи обучения и объяснять их так, чтобы было понятно пациенту и его родным. В процессе обучения следует учитывать последовательность, систематичность и глубину подачи материала в соответствии с возможностями и способностями обучающихся. Во время занятий пациенты должны активно участвовать в практической деятельности, что способствует быстрому формированию необходимых навыков, новых потребностей и интересов. План обучения разрабатывается вместе с пациентами с учетом их особенностей (возраст, заболевание) и оптимального времени для занятий.

Поскольку состояние здоровья во многом зависит от отношения к этому самих пациентов, их обучение должно рассматриваться как один из приоритетов системы здравоохранения. Врач во время занятий в ШЗ рассказывает пациентам об их болезни, объясняет, как ежедневное поведение влияет на здоровье, подчеркивает важность соблюдения рекомендаций и ведения здорового образа жизни для того, чтобы избегать обострений и осложнений. Пациенты и их окружение должны быть мотивированы изменить образ жизни, чтобы с помощью медицинских рекомендаций снизить риск возникновения и рецидивов заболеваний, а также их осложнений.

В свете вышеизложенного следует отметить, что ШЗ могут посещать пациенты разного возраста, включая детей, с различными хроническими заболеваниями в стадии ремиссии. Детям рекомендуется посещать занятия вместе с родителями. В ШЗ отсутствуют строгие обязательства для пациентов и их родственников, обучение проводится в мягкой форме и носит рекомендательный характер. Окончательное решение о стратегии лечения пациента принимает врач, обладающий глубокими знаниями об этиологии, патогенезе и методах лечения заболевания. В связи с наличием общих факторов риска у большинства хронических заболеваний профилактический подход может обеспечить социально-экономические выгоды за счет экономии ресурсов. Можно использовать устные и письменные методы пропаганды, а также групповые и индивидуальные занятия с пациентами. Активное внедрение здорового образа жизни в ШЗ способствует снижению общей заболеваемости и смертности [26].

В Европе ШЗ — это сеть образовательных учреждений, которые заботятся о здоровье детей, важная часть образовательной политики [29]. ШЗ помогают развивать, укреплять и сохранять физическое и моральное здоровье учеников. Они также обучают педагогов тому, как поддерживать здоровье учащихся.

В нашей стране ШЗ для детей относятся к государственной программе «Формирование здорового образа жизни в образовательных учреждениях», их создание направлено на обеспечение условий для поддержания и улучшения здоровья детей, что способствует профилактике обострений хронических заболеваний. Деятельность ШЗ регулируют следующие документы: приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 19.08.2009 № 597н «Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака»¹⁰; приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» с изменениями и дополнениями от 12.07.2018, 16.04.2019¹¹; приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.07.2020 № 748н «О внесении изменений в порядок организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях», утвержденный приказом Министерства здравоохранения РФ от 30.09.2015 № 683н¹².

¹⁰ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 19.08.2009 № 597н «Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака». (Электронный ресурс.) URL: <https://base.garant.ru/12169847/> (дата обращения: 05.06.2024).

¹¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» с изм. и доп. от: 12.07.2018, 16.04.2019. (Электронный ресурс.) URL: <https://base.garant.ru/71805302/> (дата обращения: 05.06.2024).

¹² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.07.2020 № 748н «О внесении изменений в порядок организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях», утвержденный приказом Министерства здравоохранения РФ от 30.09.2015 № 683н. (Электронный ресурс.) URL: <https://base.garant.ru/74541107/> (дата обращения: 05.06.2024).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический риносинусит — распространенная проблема в педиатрической практике, существенно влияющая на здоровье и качество жизни детей. ХРС возникает при длительности заболевания более 12 нед. и может привести к серьезным осложнениям. Специализированная оториноларингологическая помощь имеет решающее значение для диагностики, лечения и реабилитации пациентов с ХРС.

Посещение ШЗ позволяет уменьшить количество обострений и госпитализаций, снизить частоту обращений за неотложной медицинской помощью, применять современные методы лечения с подтвержденной эффективностью, сократить нагрузку на медицинский персонал, повысить работоспособность и качество жизни пациентов. В ШЗ ученики осознают, что многие другие дети сталкиваются с такой же проблемой, а специалисты стремятся оказать им помощь. Самое важное — всех участников объединяет общая цель: предотвращать и облегчать тяжелые симптомы и осложнения, а также учиться контролировать свое заболевание. Именно поэтому необходимо создание ШЗ для детей с ХРС, суть которой будет заключаться в обучении детей распознавать симптомы и знать, какие действия предпринимать при первых признаках ухудшения состояния.

Литература / References

1. Трифонова Н.Ю., Дубынина Е.И., Авксентьева М.Ю. Медико-организационные аспекты оценки качества работы врачей — оториноларингологов. *Клинический опыт Двадцатки*. 2014;2(22):63–66. Trifonova N.Y., Dubinina E.I., Avksenteva M.Y. Medical and organizational aspects of quality assessment of the work of physicians — otorhinolaryngologists. *Klinicheskiy opyt Dvadsatki*. 2014;2(22):63–66 (in Russ.).
2. Махмуди А. Совершенствование качества организации медицинской помощи, оказываемой ЛОР-врачами в амбулаторно-поликлинических учреждениях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015. Makhmudi A. Improving the quality of the organization of medical care provided by ENT doctors in outpatient clinics: thesis. M.; 2015 (in Russ.).
3. Бицаева А.В., Фомина А.В., Попадюк В.И. Оценка качества амбулаторной помощи больным с заболеваниями полости носа и околоносовых пазух (по данным социологического опроса). *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2013;3:49–54. Bitsayeva A.V., Fomina A.V., Popadyuk V.I. Assessment of the quality of outpatient care for patients with diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses (according to a sociological survey). *RUDN Journal of Medicine*. 2013;3:49–54 (in Russ.).
4. Иванченко О.А., Лопатин А.С. Эпидемиология хронического риносинусита: результаты многоцентрового опроса взрослой популяции. *Российская ринология*. 2013;21(3):16–19. Ivanchenko O.A., Lopatin A.S. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: a multicentre study in adults. *Russian Rhinology*. 2013;21(3):16–19 (in Russ.).
5. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Катинас Е.Б. Основные принципы иммунокорректирующей терапии в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;4:7–12. Pluzhnikov M.S., Lavrenova G.V., Katinas Ye.B. Basic principles of immunocorrective therapy in otorhinolaryngology. *Russian bulletin of otorhinolaryngology*. 2008;4:7–12 (in Russ.).
6. Fokkens W., Lund V., Mullol J.; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl*. 2007;20:1–136. PMID: 17844873.
7. Шеврыгин Б.В., Корчев Б.Н., Демина Е.Н. Врачебная тайна. Врачебные ошибки, опасности и осложнения в оториноларингологии и смежных специальностях. М.: Янус-К; 2000. Shevrygin B.V., Korchev B.N., Demina Ye.N. Medical secrecy. Medical errors, dangers and complications in otorhinolaryngology and related specialties. M.: Yanus-K; 2000 (in Russ.).
8. Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Тузиков Н.А. и др. Оценка качества специализированной оториноларингологической помощи. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):103–115. DOI: 10.18692/1810-4800-2019-1-103-115. Yanov Yu.K., Krivopalov A.A., Tuzikov N.A. et al. The assessment of specialized otorhinolaryngological care quality. *Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(1):103–115 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2019-1-103-115.
9. Пискунов Г.З. Программа организации оториноларингологической помощи. *Российская ринология*. 2014;22(1):32–40. Piskunov G.Z. Program for organizing otorhinolaryngological care. *Russian Rhinology*. 2014;22(1):32–40 (in Russ.).
10. Кошель В.И., Иволга Т.И., Махлиновская Н.В. и др. Об организации медицинской помощи по профилю «Оториноларингология» и «Сурдология-оториноларингология» на территории Ставропольского края. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2012;4:48–52. Koshel' V.I., Ivolga T.I., Makhlinovskaya N.V. et al. On the organization of medical care in the profile "Otorhinolaryngology" and "Audiology-otorhinolaryngology" in the Stavropol Territory. *Medical News Of The North Caucasus*. 2012;4:48–52 (in Russ.).
11. Лопатин А.С., Варвянская А.В. Острый и хронический риносинусит: принципы терапии. *Медицинский совет*. 2014;3:24–27. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-3-24-27. Lopatin A.S., Varvyanskaya A.V. Acute and chronic rhinosinusitis: principles of therapy. *Meditsinskiy sovet*. 2014;3:24–27 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2014-3-24-27.
12. Hadfield P.J., Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol*. 2000;25(1):19–22. DOI: 10.1046/j.1365-2273.2000.00241.x.
13. Павлуш Д.Г., Гилицанов Е.А., Дюйзен И.В. и др. Анализ заболеваемости пациентов полипозным риносинуситом разных возрастных групп в приморском крае за период 2015–2019 гг. *Российская оториноларингология*. 2022;21(1):51–56. DOI: 10.18692/1810-4800-2022-1-51-56. Pavlush D.G., Gilifanov E.A., Dyuzhen I.V. et al. Analysis of incidence of patients with polypous rhinosinusitis of different age groups in Primorsky Krai for period of 2015–2019. *Russian Otorhinolaryngology*. 2022;21(1):51–56 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2022-1-51-56.
14. Кривопапов А.А., Вахрушев С.Г. Система специализированной оториноларингологической помощи в Красноярском крае. *Российская оториноларингология*. 2013;4(65):50–54. Krivopalov A.A., Vahrushev S.G. The sistem of specialized otorhinolaryngological service in the Krasnoyarsk region. *Russian Otorhinolaryngology*. 2013;4(65):50–54 (in Russ.).
15. Хакимжонов А.С., Алимова Д.Д. Современные аспекты хронических риносинуситов у детей. *Наука, образование и культура*. 2024;1(67):69–72. Khakimzhonova A.S., Alimova D.D. Modern aspects of chronic rhinosinusitis in children. *Science, Education and Culture*. 2024;1(67):69–72 (in Russ.).
16. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. М.: Миклош; 2002. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Clinical rhinology. M.: Miklosh; 2002 (in Russ.).
17. Безрукова Е.В., Григорьева Н.О. Оценка качества жизни пациентов с патологией ЛОР-органов. *Российская оториноларингология*. 2011;2(51):41–45. Bezrukova E.V., Grigorieva N.O. Evaluation of quality of life in patients with ent organs pathology. *Russian Otorhinolaryngology*. 2011;2(51):41–45 (in Russ.).
18. Мусаева А.А., Розиходжаевой Г. Влияние хронических риносинуситов на качество жизни пациентов. В кн.: Сбор. тезис. Республиканской научно-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы офтальмологии». 2014:108. DOI: 10.13140/PG.2.1.1723.1841. Musayeva A.A., Rozikhodzhaevoy G. The influence of chronic rhinosinusitis on the quality of life of patients. In: Collection of abstracts of the Republican scientific and practical conference with international participation "Current issues of ophthalmology". 2014:108 (in Russ.). DOI: 10.13140/PG.2.1.1723.1841.
19. Мадаминова Н.Э., Нарбоев З.К., Улмасов А.О., Улмасов Б.Б. Оценка качества жизни у больных с хроническим риносинуситом. *Новый день в медицине*. 2020;4(32):438–440.

- Madaminova N.E., Narboev Z.K., Ulmasov A.O., Ulmasov B.B. Assessment of quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *New Day in Medicine*. 2020;4(32):438–440 (in Russ.).
20. Мороз И.Н., Еременко М.А. Качество жизни пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. В кн.: *Фундаментальная наука в современной медицине 2019: матер. сател. дистан. научно-практ. конф. студентов и молодых ученых*. Минск: БГМУ. 2019:217–222.
- Moroz I.N., Yeremenko M.A. Quality of life of patients with chronic polyposis rhinosinusitis. In: *Basic science in modern medicine 2019: materials of the satellite remote scientific and practical conference of students and young scientists*. Minsk: BGMU. 2019:217–222 (in Russ.).
21. Аничкова И.В., Архипов В.В., Гембицкая Т.Е. *Подростковая медицина: Руководство для врачей*. Питер; 2006.
- Anichkova I.V., Arkhipov V.V., Gembitskaya T.Ye. *Adolescent Medicine: A Guide for Physicians*. Piter; 2006 (in Russ.).
22. Гайдук И.М., Баирова С.В., Полищук Т.В. и др. Организация медико-социальной помощи подросткам в современных условиях. *Медицина и организация здравоохранения*. 2021;6(3):84–95.
- Gaiduk I.M., Bairova S.V., Polishchuk T.V. et al. Organization of medical and social assistance to adolescents in modern conditions. *Medicine and health care organization*. 2021;6(3):84–95 (in Russ.).
23. Бойко Н.В., Статешная П.А., Гукасян Е.Л., Стагниева С.Д. Хронический риносинусит у детей. *Российская ринология*. 2021;29(3):161–166. DOI: 10.17116/rosrino202129031161.
- Boiko N.V., Stateshnaya P.A., Gukasyan E.L., Stagniev S.D. Chronic rhinosinusitis in children. *Russian Rhinology*. 2021;29(3):161–166 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosrino202129031161.
24. Бакутов С.В., Волкова Н.Ю., Менлажиева Ю.С. Роль центров здоровья в профилактике неинфекционных заболеваний. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2014;4(5):504.
- Vakutov S.V., Volkova N.Yu., Menlazhiyeva Yu.S. The role of health centers in the prevention of non-communicable diseases. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014;4(5):504 (in Russ.).
25. Пономарев Д.С. Совершенствование деятельности школ здоровья для больных сердечной недостаточностью с целью улучшения качества их жизни: дис. ... канд. мед. наук. Тамбов; 2022.
- Ponomarev D.S. Improving the activities of health schools for patients with heart failure in order to improve their quality of life: thesis. Tambov; 2022 (in Russ.).
26. Лисицын Ю.П. *Общественное здоровье и здравоохранение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Lisitsyn Yu.P. *Public health and healthcare*. M.: GEOTAR-Media; 2009 (in Russ.).
27. Заворотный О.О., Алексеенкова Е.Н., Ахметгареева А.Р. Школа здоровья как реальная возможность укрепления здоровья населения и профилактики хронических заболеваний. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2015;10(1):288–292.
- Zavorotniy O.O., Alekseenkova E.N., Akhmetgareeva A.R. Health education as a an opportunity to improve health and to prevent chronic diseases. *Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2015;10(1):288–292 (in Russ.).
28. Юрьев В.К., Куценко Г.И. *Общественное здоровье и здравоохранение*. СПб.: Петрополис; 2000.
- Yur'yev V.K., Kutsenko G.I. *Public health and healthcare*. SPb.: Petropolis; 2000 (in Russ.).
29. Голубков Г.В., Довженко А.Ю. Школа здоровья как технология интеграции воспитывающей среды, учебного процесса и оздоровления

детей. В кн.: *Модели создания воспитывающей среды в образовательных организациях, организациях отдыха детей и их оздоровления: наука, технологии, практики*. М.: МПГУ. 2018:240–249.

Golubkov G.V., Dovzhenko A.Yu. Health school as a technology for integrating the educational environment, educational process and children's health. In: *Models for creating a nurturing environment in educational organizations, organizations for children's recreation and their health: science, technology, practices*. M.: MPG.U. 2018:240–249 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дворникова Тамара Александровна — врач-оториноларинголог высшей категории, заведующая детским оториноларингологическим отделением ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой»; 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15; ORCID iD 0000-0001-7903-1587.

Александрова Оксана Юрьевна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и образованию ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»; 105064, Россия, г. Москва, ул. Воронцово поле, д.12, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-7246-4109.

Контактная информация: Дворникова Тамара Александровна, e-mail: dvornikova@bk.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 06.05.2024.

Поступила после рецензирования 31.06.2024.

Принята в печать 26.06.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Tamara A. Dvornikova — ENT-specialist of superior expert category, Head of the Pediatric ENT Department, Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic; 15, Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7903-1587.

Oksana Yu. Alexandrova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Education, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health; 12, build. 1, Vorontsovo pole str., Moscow, 105064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7246-4109.

Contact information: Tamara A. Dvornikova, e-mail: dvornikova@bk.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 06.05.2024.

Revised 31.06.2024.

Accepted 26.06.2024.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона.

Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.gris.rosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций. Ссылки на анонимные источники, т. е. источники, не имеющие автора или редактора (приказы, отчеты НИР, нормативные акты, инструкции к лекарственным препаратам и т. п.) следует оформлять как сноски, не внося их в список литературы.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: article@doctormedia.ru.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.gris.rosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference. Links to anonymous sources (without author or editor), such as orders, research reports, regulations, instructions for medicines, etc. should be formatted as footnotes not including them to references.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: article@doctormedia.ru.

ОРГАНИЗАТОР



РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ТЕРАПЕВТОВ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



МОСКВА, 20-22 НОЯБРЯ 2024

19 НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

РЕГИСТРАЦИЯ



<https://rnmot.org/congress2024-main>

Мероприятие подано на аккредитацию в
Координационный совет МЗ РФ по развитию
непрерывного медицинского образования (НМО)

реклама

Официальная электронная почта 19-го НКТ:
congress@rnmot.org



XXXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания 15 — 18 октября 2024 г.

Уважаемые коллеги!
**Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество» приглашает Вас
принять участие в работе Конгресса**

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА: Российское респираторное общество, Министерство здравоохранения Российской Федерации.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, площадь Европы, 2, Деловой центр «Рэдиссон Славянская». Мероприятие пройдет в очном формате.

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

ЗАЯВКИ НА УЧАСТИЕ в научной программе Конгресса принимаются до 15 августа 2024 г. через сайт www.spulmo.ru.
Правила оформления заявки – на сайте www.spulmo.ru.
Тел. 8 (495) 940-63-31

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 1 сентября 2024 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (*фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором*).

Заявку необходимо прислать до 1 сентября 2024 г. через сайт www.spulmo.ru.

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: reg@efmedsys.ru,
e-mail: e-lineva@list.ru

ЛОГИСТИКА И ПРОЖИВАНИЕ

e-mail: pulmocongress@yandex.ru
тел.: 8 (903) 132-73-02, 8 (495) 204-18-53

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса пройдет выставка лекарственных препаратов,

Заявки на участие в выставке принимаются до 15 сентября 2024 г.

e-mail: pulmokongress@mail.ru angelkam@yandex.ru
Тел.: 8 (495) 730-56-49, 8 (910) 465-19-06

