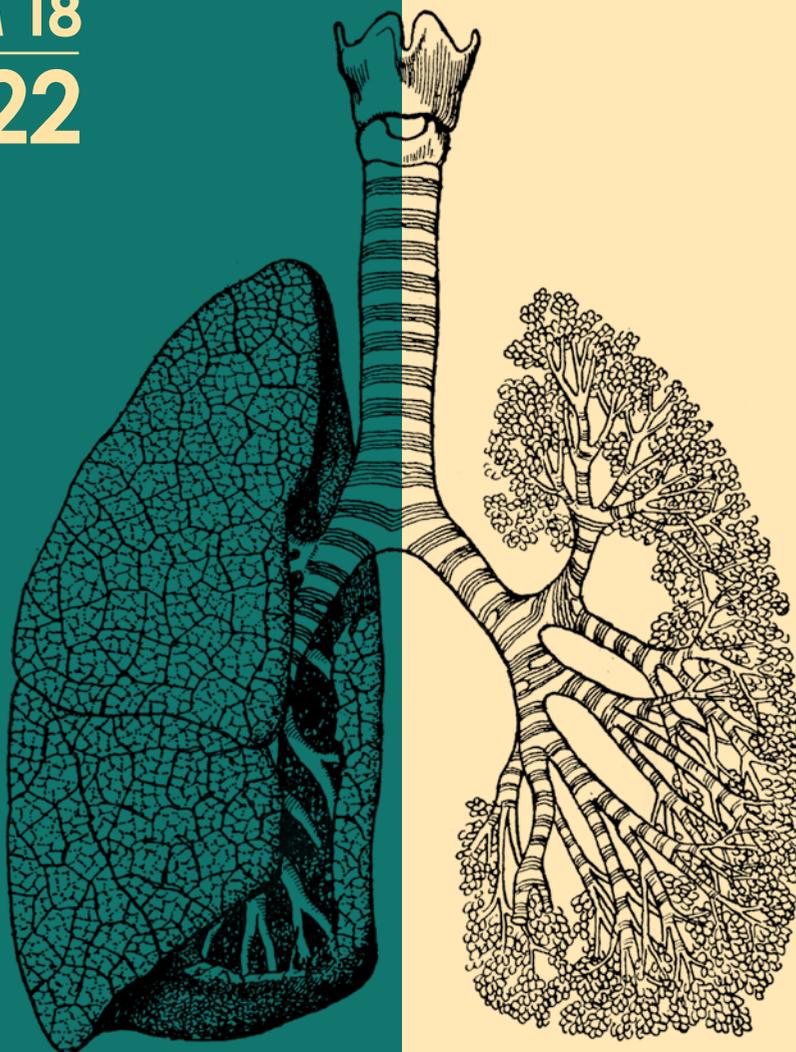


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **49** **ТОМ 18**
2022



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ №4

Прогноз легочного и сосудистого заболеваний на основании градации сердечно-сосудистого риска у пациентов с саркоидозом и артериальной гипертензией

Анализ современного состояния проблемы интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим фибротическим фенотипом

Возможности расширенного эндоскопического эндоназального подхода к лечению пациентки с гигантской остеомой верхнечелюстной пазухи



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества



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



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



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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



Диалог с экспертом



1000+ онлайн-участников

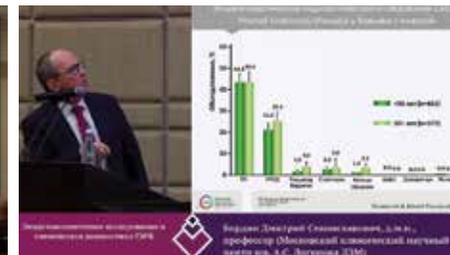


Изображения в 2 окна (презентация, спикер)



700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 49.

Пульмонология и оториноларингология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор выпуска
С.В. РЯЗАНЦЕВ, д.м.н., проф.

Руководитель проекта
«Пульмонология и оториноларингология»
А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 49.

Pulmonology & Otorhinolaryngology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor of the Issue
S.V. RYAZANTSEV, PhD, Prof.

Advertising Manager
«Pulmonology & Otorhinolaryngology»
A. PEREVEZENTSEVA
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

Ретроспективные исследования

А.В. МЕДВЕДЕВ, А.Ф. АБУБИКИРОВ, Л.А. МАЗАЕВА,
Н.Н. МАКАРЬЯНЦ, Н.М. ШМЕЛЕВА, Е.И. ШМЕЛЕВ
Оценка сердечно-сосудистого риска у больных
саркоидозом легких и артериальной гипертензией 6

Лекции для врачей

Е.Н. АДАМОВСКАЯ, Е.И. ЩЕПИХИН, Е.И. ШМЕЛЕВ
Интерстициальные заболевания легких и прогрессирующий
фиброз: на каком этапе поставить знак равенства 16

Ю.С. АЛЕКСАНИЯН, А.А. КРИВОПАЛОВ, Э.А. МКРТЧЯН
Методы исследования обоняния: историческая справка
и современные тенденции 22

Клиническая практика

С.С. ГАЙДУКОВ, А.В. ВОРОНОВ, А.Ю. ГОЛУБЕВ
Возможности расширенного эндоскопического
эндоназального подхода у пациентки с гигантской
остеомой верхнечелюстной пазухи 28

Contents

Retrospective Studies

A.V. MEDVEDEV, A.F. ABUBIKIROV, L.A. MAZAEVA,
N.N. MAKARYANTS, N.M. SHMELEVA, Ye.I. SHMELEV
Assessment of Cardiovascular Risk in Patients
with Pulmonary Sarcoidosis and Hypertension

Clinical Lectures

Ye.N. ADAMOVS KAYA, Ye.I. SHCHEPIKHIN, Ye.I. SHMELEV
Interstitial Lung Diseases and Progressive Fibrosis:
at What Stage to Put an Equal Sign

Yu.S. ALEKSANYAN, A.A. KRIVOPALOV, E.A. MKRTCHYAN
Smell Research Methods: Historical Background
and Current Trends

Clinical Practice

S.S. GAYDUKOV, A.V. VORONOV, A.Yu. GOLUBEV
The Possibilities of an Extended Endoscopic Endonasal
Approach in a Patient with a Giant Osteoma
of the Maxillary Sinus



Никсар®

Биластин

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



Регистрационный номер: ПУ-НДХ-13-2022-У-РПНТ. Одобрено: июль 2022

Реклама

Никсар улучшает качество жизни²⁻⁴

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

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

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

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

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

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

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



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



Центральный
научно-
исследовательский
институт
туберкулеза,
Москва

Оценка сердечно-сосудистого риска у больных саркоидозом легких и артериальной гипертензией

А.В. Медведев, к.м.н., А.Ф. Абубикиров, к.м.н., Л.А. Мазаева, к.м.н.,
Н.Н. Макарьянц, д.м.н., Н.М. Шмелева, к.м.н., Е.И. Шмелев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Александр Владимирович Медведев, alexmedved_1@mail.ru

Для цитирования: Медведев А.В., Абубикиров А.Ф., Мазаева Л.А. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных саркоидозом легких и артериальной гипертензией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (49): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-49-6-14

Цель – оценить сердечно-сосудистый риск у больных саркоидозом легких и артериальной гипертензией (АГ).
Материал и методы. В открытом сравнительном одномоментном исследовании в параллельных группах участвовали 94 больных саркоидозом легких. Пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 46 больных АГ, группу сравнения – 48 больных без АГ. Проанализированы анамнестические данные, лучевые и функциональные параметры, оценены факторы риска АГ и сердечно-сосудистых осложнений в каждой группе, их суммарное влияние на общий сердечно-сосудистый риск.
Результаты. Индекс фатальных сердечно-сосудистых событий (индекс SCORE) у больных саркоидозом и АГ достоверно выше, чем у больных без АГ, – $6,9 \pm 1,4$ и $3,4 \pm 0,8$ соответственно; $p < 0,05$.
Выявлены показатели, ассоциируемые с высоким индексом SCORE: уровень систолического и диастолического артериального давления, частота сердечных сокращений, среднее давление в легочной артерии, толщина комплекса «интима – медиа», функциональные показатели DLCO и MCB25. У пациентов основной группы зафиксированы факторы, влияющие на нарастание сердечно-сосудистого риска: пожилой возраст, семейный анамнез АГ, длительность табакокурения, высокая приверженность употреблению соли, ожирение, злоупотребление алкоголем. Формирование гипертрофии левого желудочка (увеличение массы миокарда левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки левого желудочка) и повышение сосудистой жесткости (скорости пульсовой волны в аорте, индекса ригидности артерий) увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений.
Заключение. Градация сердечно-сосудистого риска у пациентов с саркоидозом на фоне АГ позволяет оценить прогноз легочного и сосудистого заболеваний, разработать индивидуальную программу их лечения.
Ключевые слова: саркоидоз легких, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск

Введение

По данным эпидемиологических исследований, в Российской Федерации свыше 47% мужчин и 43% женщин страдают артериальной гипертензией (АГ) [1]. АГ является ведущим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, транзиторной ишемической атаки и ассоциируется с повышением риска смертности у 70% больных [2]. Более чем в трети случаев АГ протекает латентно и обнаруживается только в ходе объективного

обследования пациента [3]. Распространенность саркоидоза в РФ составляет 8,2–51,4 на 100 тыс. населения [4]. Его клинические признаки неспецифичны, у 35% больных он выявляется случайно при плановом рентгенологическом обследовании [5]. АГ обнаруживается у 15,6–28,8% пациентов с саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов [6]. Длительное бессимптомное течение саркоидоза и АГ, высокий риск жизнеугрожающих событий при их сочетании подтверждают необходимость изучения взаимосвязи этих заболеваний [7].



Кроме общих патогенетических механизмов (гипоксическая вазоконстрикция, ремоделирование сосудов, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление), задействованных в прогрессировании АГ, у больных саркоидозом к процессу присоединяются механизмы, характерные только для этого интерстициального заболевания. Имеются в виду облитерация микроциркуляторного русла вследствие паренхиматозного фиброза, внешняя компрессия легочных сосудов увеличенными лимфатическими узлами, сосудистая васкулопатия из-за поражения сосудистой стелки саркоидными гранулемами [8, 9].

По данным аутопсийных исследований, саркоидоз миокарда выявляется в 25,2% всех случаев саркоидоза [10, 11]. Гранулематозное воспаление и фиброз миокарда осложняются дилатационной кардиопатией и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) [12].

Ремоделирование ЛЖ сопровождается развитием нарушений сердечного ритма и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [13, 14]. На фоне эксцентрической или концентрической гипертрофии ЛЖ и ХСН возрастает вероятность фатальных сердечно-сосудистых событий [1–3].

У 22,1% больных саркоидозом регистрируются obstructивные изменения на дистальном участке бронхиального дерева и снижение диффузионной способности легких [15]. Функциональные нарушения часто сочетаются с гипоксемией и наблюдаются при рецидивирующем течении саркоидоза органов дыхания [16]. В условиях гипоксемии возрастает активность симпатоадреналовой системы. Гиперкатехолаемия, периферическая симпатическая вазоконстрикция усиливают проявления легочной и системной гипертензии, замыкая порочный круг патологических гемодинамических изменений [17].

Нежелательные явления стероидной терапии (гипергликемия, дислипидемия, морбидное ожирение) ограничивают физическую нагрузку и рассматриваются как факторы, утяжеляющие АГ у больных саркоидозом [18].

Модификация образа жизни (изменение режима питания, повышение двигательной активности, отказ от вредных привычек), а также своевременное обследование с выявлением субклинических ассоциированных состояний могут существенно замедлить прогрессирование этих заболеваний, улучшить эффект проводимых терапевтических вмешательств.

Цель – оценить сердечно-сосудистый риск у больных саркоидозом легких на фоне АГ.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни больных, находившихся на лечении в терапевтическом и кардиологическом отделениях Городской клинической больницы (ГКБ) № 24 (Москва) и пульмонологических отделений Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (ЦНИИТ) (Москва) с установленным диагнозом саркоидоза органов дыхания.

Были сформированы две группы пациентов. Основную составили 46 пациентов с саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов, а также АГ. В группу сравнения вошли 48 больных саркоидозом без АГ. Диагностика саркоидоза осуществлялась в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Российского респираторного общества [19]. Наличие АГ подтверждали на основании алгоритма обследования и лечения взрослых пациентов АГ, утвержденного профессиональной ассоциацией кардиологов РФ [12]. Диагностика ИБС, ХСН, хронического легочного сердца (ХЛС) проводилась по критериям диагностики этих заболеваний [20–22]. В исследование не включались пациенты с сердечной недостаточностью третьего и четвертого функционального класса NYHA, злокачественными новообразованиями, диффузными поражениями легких и внутригрудной лимфаденопатией, генез которых на момент скрининга не уточнен.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГКБ № 24 и ФГБУ ЦНИИТ. От каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Проведен анализ длительности легочного заболевания, болезней сердечно-сосудистой системы, ассоциированных клинических состояний. У больных оценивали индекс курения, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ).

Каждый из обследованных был опрошен по стандартному вопроснику, разработанному на основании адаптированных международных методик и национального исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации) [23, 24]. Вопросник построен по модульному типу и содержит сведения о демографических характеристиках, поведенческих привычках, анамнестических данных (наличие/отсутствие ассоциированных клинических состояний).

Поведенческие привычки включали приверженность избыточному потреблению поваренной соли: менее одной чайной ложки (5 г NaCl) в сутки и более 5 г/сут, а также статус употребления алкоголя: высокое потребление этанола – более 168 г/нед для мужчин и более 84 г/нед для женщин и умеренное – 84–168 и 42–84 г/нед соответственно. Анамнестические данные составляли сведения о ранее перенесенных жизнеугрожающих событиях: в частности, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, геморрагический инсульт; наличие ранее диагностированных сосудистых заболеваний – облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, ретинопатии, сахарного диабета и др.

Всем больным выполнено лабораторное исследование: клинический и биохимический анализы крови (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности, глюкоза, креатинин, мочевина, уровень газового состава крови). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по модифицированной формуле MDRD (Modification



of Diet in Renal Disease) [25]. С целью выявления субклинического атеросклероза проведено дуплексное сканирование сонных артерий с измерением толщины комплекса «интима – медиа» (ТКИМ). Суточный мониторинг артериального давления (АД) с измерением жесткости сосудистой стенки и центрального давления в аорте проводили с использованием диагностической системы BPLab МнСДП-2 Vasotens «Петр Телегин» (Россия). С целью исследования параметров центральной гемодинамики выполнена эхокардиография (ЭхоКГ).

При анализе изменений компьютерной томографии применяли полуколичественную шкалу оценки по E.A. Kazerooni. Фиброзирование очаговых образований, уплотнение стенок сегментарных бронхов и их ветвей, утолщение междолевых перегородок, участки консолидации, ретикулярные изменения, зоны паренхиматозно-интерстициального фиброза, деформация и фиброз корней легких трактовались как фиброзные изменения. Инфильтрация вокруг очагов, инфильтрация междольковых и внутридольковых перегородок; периваскулярная, перилимфатическая инфильтрация, участки «матового стекла» расценивали как инфильтративные изменения. Выраженность фиброзных и интерстициальных изменений оценивали по пятибалльной шкале [26].

Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью статистической программы SPSS, версия 22. Вид распределения данных определяли на основании критерия Колмогорова – Смирнова.

Для описания выборки использовали медиану, первый и третий квартили. Две независимые выборки сравнивали с помощью критерия Манна – Уитни, две зависимые выборки – с помощью двустороннего Т-критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Демографические данные, поведенческие характеристики, а также анамнез заболеваний исследуемых больных представлены в табл. 1.

Группы не различались по возрасту, полу, в обеих группах преобладали женщины. При наличии АГ больные были старше, чем при ее отсутствии. Не зафиксировано различий по продолжительности легочного и сосудистого заболевания: у пациентов основной группы длительность саркоидоза легких практически совпадала с длительностью АГ. Проведена оценка факторов риска развития АГ и их влияния на стратификацию общего сосудистого риска: Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE). Семейный анамнез АГ, пожилой возраст, мужской пол, длительный стаж табакокурения, ожирение, алкоголизм, избыточное потребление натрия являются предрасполагающими факторами развития АГ, независимо связанными с повышением АД. Старшую возрастную группу (более 55 лет для мужчин и 65 лет для женщин) составили десять больных саркоидозом с АГ и десять больных «изолированным» саркоидозом; то есть число пациентов в группах, соответствовавших критериям, было приблизительно одинаковым – 19,5 и 20,83% соответственно.

Таблица 1. Характеристика больных саркоидозом при наличии и отсутствии АГ

Показатель	Больные саркоидозом легких с АГ (основная группа, n = 46)	Больные саркоидозом без АГ (группа сравнения, n = 48)
Возраст, лет	54,3 ± 2,9 [50,8; 56,9]	51,7 ± 3,1 [48,3; 54,7]
Пол, абс:		
■ мужской	21	22
■ женский	25	26
Длительность саркоидоза легких и ВГЛУ, лет	4,86 ± 0,5 [3,96; 5,18]	4,23 ± 0,3 [2,86; 4,74]
Длительность АГ, лет	4,19 ± 0,8 [3,92; 4,31]	–
Индекс курения, пачко/лет	8,25 ± 1,12 [6,84; 8,46]	7,09 ± 0,8 [6,32; 7,33]
ИМТ, кг/м ²	28,04 ± 3,17 [25,42; 31,97]	26,32 ± 1,85 [20,05; 29,83]
Семейный анамнез АГ, %	10,86 ± 1,22 [8,19; 1,43]*	4,16 ± 0,34 [2,42; 4,91]
Умеренное употребление алкоголя (женщины – 42–84 г/нед, мужчины – 84–168 г/нед), %	67,39 ± 8,5 [55,14; 69,97]	89,58 ± 6,1 [81,62; 93,04]
Высокое употребление алкоголя (женщины > 84 г/нед, мужчины > 168 г/нед), %	32,61 ± 4,4 [30,36; 33,78]*	10,42 ± 2,2 [9,73; 11,67]
Умеренное потребление NaCl (< 5 г/сут), %	62,22 ± 10,1 [58,64; 63,78]	70,83 ± 9,8 [63,86; 75,48]
Высокое потребление NaCl (> 5 г/сут), %	37,78 ± 2,9 [30,52; 36,87]*	29,16 ± 3,3 [22,61; 34,09]
Регулярный прием АГТП, %	77,08 ± 4,8 [74,21; 79,86]	–
Регулярный прием ПТС, %	69,56 ± 3,5 [67,39; 71,73]*	89,58 ± 2,6 [67,39; 71,73]
ИБС, %	6,52 [6,13; 7,19]*	2,08 [1,89; 2,17]
ИМ, %	4,34 [3,74; 4,65]*	2,08 [1,74; 2,63]
Ишемический инсульт, %	2,17 [2,04; 2,33]*	–
ХБП, %	4,34 [2,71; 4,86]*	2,07 [1,93; 2,53]
Сахарный диабет, %	8,69 [7,44; 9,18]*	4,16 [3,78; 4,43]

* Различие показателей основной группы и группы сравнения статистически достоверно, $p < 0,05$.

Примечание. Данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей: Me [k25%; k75%]. ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы. ИМТ – индекс массы тела. ИМ – инфаркт миокарда. ХБП – хроническая болезнь почек. NaCl – поваренная соль. АГТП – антигипертензивный препарат. ПТС – препараты терапии саркоидоза.



Семейный анамнез (наличие АГ у обоих родителей) достоверно чаще встречался у пациентов основной группы ($p < 0,05$). Индекс курения у больных АГ был выше, чем у больных «изолированным» саркоидозом; статистических различий между группами не зарегистрировано. Более трети больных основной группы (36,95%) злоупотребляли приемом поваренной соли. У пациентов группы сравнения злоупотребление поваренной солью регистрировалось реже – 29,16% случаев.

При анализе нутритивного статуса ИМТ был повышен у больных основной группы, статистических различий между группами не отмечено. Сахарный диабет у больных основной группы встречался достоверно чаще, чем у пациентов группы сравнения, – 8,69 и 4,16% соответственно ($p < 0,05$). Сахарный диабет, длительный стаж табакокурения, избыточная солевая нагрузка у больных АГ являются модифицируемыми факторами развития хронической болезни

почек. Анамнестические сведения об этом заболевании имелись у 4,34% больных АГ и 2,07% пациентов с саркоидозом без АГ ($p < 0,05$).

Наблюдалась еще одна негативная поведенческая привычка, повышающая суммарный сердечно-сосудистый риск, – частый неконтролируемый прием крепких спиртных напитков. Не отрицал употребления высоких доз алкоголя каждый третий больной основной группы и каждый девятый – группы сравнения. Превышение дозы потребления алкоголя нередко приводит к недостаточному контролю АГ, поскольку употребляющие алкоголь недооценивают опасность осложнений и важность лечения. Лишь 77,08% больных саркоидозом и АГ систематически измеряли АД и регулярно использовали гипотензивные средства. Треть больных (22,9%) не выполняли назначения лечащего врача. Подобная тенденция отмечалась и при анализе терапии основного заболевания: 30,44% больных ассоциативной группы и 10,4%

Таблица 2. Результаты обследования больных саркоидозом и АГ

Показатель	Больные саркоидозом легких с АГ (основная группа, n = 46)	Больные саркоидозом без АГ (группа сравнения, n = 48)
Общий холестерин, ммоль/л	5,72 ± 1,2 [5,3; 6,2]	5,13 ± 0,8 [5,3; 6,2]
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,91 ± 0,9 [3,6; 4,5]	3,32 ± 0,6 [3,1; 3,8]
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,34 ± 0,3 [1,1; 1,6]	1,11 ± 0,2 [0,9; 1,4]
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,62 ± 0,7 [5,2; 5,7]	4,82 ± 0,5 [4,4; 5,2]
СКФ по модифицированной MDRD, мл/мин/1,73 м ²	71,9 ± 13,4 [68,6; 74,8]*	89,73 ± 14,2 [77,5; 94,6]
ЖЕЛ, %	71,76 ± 6,1 [67,8; 73,8]	77,65 ± 3,4 [70,4; 79,5]
ОФВ ₁ , %	64,24 ± 5,33 [60,19; 68,72]	68,71 ± 7,1 [64,93; 72,24]
МСВ25, %	39,34 ± 4,88 [33,87; 52,56]*	56,63 ± 8,2 [50,42; 61,12]
DLCO, ммоль/мин/Па	51,23 ± 9,75 [42,74; 71,03]*	69,32 ± 6,18 [65,43; 71,09]
ТКИМ, мм	1,02 ± 0,3 [0,94; 1,14]	0,94 ± 0,1 [0,87; 1,14]
Фиброзный компонент, балл	1,73 ± 0,3 [1,6; 1,84]	1,69 ± 0,23 [1,54; 1,75]
Интерстициальный компонент, балл	2,08 ± 0,2 [1,79; 2,15]	1,73 ± 0,4 [1,64; 1,96]
РЛА, мм рт. ст.	28,43 ± 3,36 [23,96; 32,54]	26,28 ± 4,19 [21,75; 30,42]
ТСПЖ, см	0,54 ± 0,2 [0,42; 0,69]	0,51 ± 0,1 [0,43; 0,55]
ФВ, %	51,54 ± 5,8 [46,92; 56,67]	52,87 ± 7,1 [45,32; 54,39]
ТМЖП, см	1,12 ± 0,19 [0,99; 1,15]	1,09 ± 0,23 [0,96; 1,04]
ТЗСЛЖ, см	1,13 ± 0,17 [1,11; 1,16]	1,06 ± 0,24 [1,03; 1,10]
ИММЛЖ, г/м ²	129,6 ± 10,8 [125,36; 144,27]	97,54 ± 7,15 [88,21; 109,47]
ИОТ	0,423 ± 0,03 [0,414; 0,432]	0,387 ± 0,09 [0,326; 0,401]
САД24, мм рт. ст.	149,7 ± 11,84 [138,52; 156,16]	136,5 ± 9,6 [130,12; 142,88]
ДАД24, мм рт. ст.	86,9 ± 7,3 [72,63; 94,86]	77,5 ± 7,3 [70,15; 824,61]
ЧСС24, уд/мин	91,6 ± 2,3 [79,45; 98,59]	78,4 ± 1,4 [70,21; 84,35]
срPWao	12,9 ± 6,7 [10,3; 14,1]	10,6 ± 6,7 [10,3; 14,1]
RWTT	152,6 ± 22,93 [141,9; 164,85]	137,8 ± 24,68 [122,9; 150,19]
ASI	143,8 ± 4,8 [134,5; 142,61]*	126,5 ± 2,6 [117,7; 136,52]
AASI, мм рт. ст.	0,36 ± 0,04 [0,22; 0,41]*	0,24 ± 0,02 [0,16; 0,28]
AIX, %	-39,8 ± 9,6 [-30,8; -42,6]	-31,5 ± 4,8 [-24,6; -27,5]
SCORE	6,9 ± 1,4 [5,9; 7,5]	3,4 ± 0,8 [3,1; 4,6]

* Различие показателей основной группы и группы сравнения статистически достоверно, $p < 0,05$.

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности. ЛПВП – липопротеины высокой плотности. СКФ – скорость клубочковой фильтрации. ЖЕЛ – жизненная емкость легких. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду. МСВ – мгновенная скорость выдоха. DLCO – диффузионная способность легких. ТКИМ – толщина комплекса «интима – медиа». РЛА – давление в легочной артерии. ТСПЖ – толщина стенки правого желудочка. ФВ – фракция сердечного выброса. ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки. ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка. ИОТ – индекс относительной толщины ЛЖ. САД24 – суточный показатель систолического артериального давления. ДАД24 – суточный показатель диастолического артериального давления. ЧСС24 – суточный показатель частоты сердечных сокращений. срPWao – средняя скорость распространения пульсовой волны, RWTT – время распространения пульсовой волны. ASI – индекс ригидности артерий. AASI – амбулаторный индекс ригидности артерий. AIX – индекс аугментации.



больных группы сравнения признались в нерегулярном приеме рекомендованных препаратов.

Анамнестические и демографические данные больных саркоидозом свидетельствуют о наличии состояний, ассоциированных с высоким сердечно-сосудистым риском. Повышение массы тела, табакокурение, негативные поведенческие привычки повышают чувствительность миокарда и артериальной стенки к ишемии. ИБС, ишемический инсульт, инфаркт миокарда в анамнезе статистически чаще регистрировались у пациентов основной группы. Изучение причин развития жизнеугрожающих событий у больных саркоидозом органов дыхания требовало проведения специализированного обследования. Результаты этого обследования отражены в табл. 2.

Проведена оценка факторов риска сердечно-сосудистой патологии у больных саркоидозом. Дислипидемия с повышением уровня общего холестерина $> 4,9$ ммоль/л и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л, нарушение гликемии натощак, тахикардия > 80 уд/мин являются доказанными факторами сердечно-сосудистого риска у больных АГ.

У пациентов основной группы отмечалось повышение значений общего холестерина, ЛПНП, уровня глюкозы крови, поскольку эти пациенты чаще страдали сахарным диабетом и ИБС. У больных «изолированным» саркоидозом влияние указанных факторов минимально, анализируемые показатели входили в диапазон нормы. Снижение СКФ можно рассматривать как независимый маркер сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а усугубление нарушений функционального состояния почек часто сопровождается увеличением сердечно-сосудистого риска [25]. При анализе этого показателя у пациентов обеих групп выявлены статистически значимые различия по абсолютным значениям СКФ ($p < 0,05$).

Исследование функции внешнего дыхания регистрирует умеренные рестриктивные изменения (уменьшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ)) и незначительные обструктивные нарушения (снижение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и мгновенной скорости выдоха ($МСВ_{25}$)) без достоверного различия между группами. У больных основной группы снижение ЖЕЛ объяснялось ретикулярными и фиброзными изменениями: уменьшение $МСВ_{25}$ могло быть вызвано компрессией бронхов увеличенными медиастинальными лимфатическими узлами, саркоидным эндобронхиальным поражением, отеком слизистой оболочки мелких бронхов с нарушением их проходимости. Диффузионная способность легких ($DLCO$) была снижена у пациентов обеих групп с тенденцией большего снижения у больных АГ. Допустимо предположение, что уменьшение $DLCO$ обусловлено гиперплазией гладкомышечных клеток и уплотнением субэндокардиального слоя сосудов.

О структурных изменениях артериол эластического типа свидетельствует увеличение ТКИМ. При сравнении ТКИМ отмечалось его небольшое превышение

в группе сочетанной патологии, однако данные различия не были статистически значимыми. Не выявлено достоверных различий выраженности фиброзного и интерстициального компонентов по данным компьютерной томографии.

При исследовании параметров ЭхоКГ у больных саркоидозом обнаружены признаки легочной гипертензии и гипертрофии правых отделов сердца. Более выраженные изменения наблюдались у больных основной группы. Глобальная сократительная способность миокарда сохранена: фракция выброса у пациентов обеих групп в пределах нормальных значений. Гипертрофия левых отделов выявлена у 7 (15,2%) больных АГ: у них регистрировались утолщение межжелудочковой перегородки ($1,12 \pm 0,19$ см) и задней стенки ЛЖ ($1,13 \pm 0,17$ см). Увеличение индекса миокарда ЛЖ более 115 г/м² и повышение индекса относительной толщины ЛЖ более $0,42$ свидетельствовали об эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Нарушения геометрии левых отделов сердца у пациентов группы сравнения не зафиксировано.

При анализе показателей суточного мониторирования АД уровень систолического АД (САД₂₄) и диастолического АД (ДАД₂₄) достоверно выше при наличии АГ. В то же время наблюдались более высокие среднесуточные показатели частоты сердечных сокращений. У пациентов этой группы зарегистрировано снижение проходимости мелких бронхов (уменьшение $МСВ_{25}$). На фоне нарушений бронхиальной проходимости у больных АГ отмечается высокая вариабельность электрической активности сердца с повышением частоты сердечных сокращений и развитием аритмии [27]. Высказано предположение, что более высокие значения ЧСС в группе пациентов с АГ вызваны активацией симпатoadrenalовой системы, обусловленной нарушением бронхиальной проходимости.

При оценке параметров жесткости сосудистой стенки оценочная скорость пульсовой волны в аорте ($срPWao$) превышала норму в обеих группах, но оказалась выше в группе АГ. Время распространения отраженной волны ($RWTT$) также было выше в группе с сочетанной патологией, без достоверного различия показателей между группами. Повышение $срPWao$ и $RWTT$ отражало снижение эластичности сосудистой стенки. О нарастании артериальной ригидности свидетельствовал анализ других показателей. У больных саркоидозом и АГ в отличие от пациентов группы сравнения достоверно выше индекс артериальной жесткости – $143,8 \pm 4,8$ и $126,5 \pm 2,6$ и амбулаторный индекс ригидности – $0,36 \pm 0,04$ и $0,24 \pm 0,02$ соответственно. Возможно, нарушение микроциркуляции альвеолярно-капиллярной мембраны и снижение диффузии газов через нее обусловлены изменением эластических свойств сосудистой стенки, что объясняет уменьшение показателя $DLCO$ у исследуемых больных. Проведена суммация всех факторов риска пациентов обеих групп. Один фактор риска имели 6 (13,04%) больных основной и 10 (20,8%) па-



циентов группы сравнения, два фактора – 7 (15,31%) и 8 (17,39%) пациентов соответственно. Сочетание трех и четырех факторов отмечалось у 9 (19,56%) больных саркоидозом и АГ и 3 (6,25%) пациентов группы сравнения. Ни у одного из больных «изолированным» саркоидозом не наблюдалось сочетание трех или четырех факторов риска. Большая сумма факторов риска объясняет большую вероятность фатальных осложнений в ближайшие десять лет: индекс SCORE у больных саркоидозом и АГ – $6,9 \pm 1,4$, у пациентов с «изолированным» саркоидозом – $3,4 \pm 0,8$.

Обсуждение

Уровень АД – важный, но не единственный фактор, определяющий тяжесть АГ у больного саркоидозом, прогноз пациента и тактику лечения. Значение имеет также оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит как от величины АД, так и от наличия/отсутствия других факторов риска, ассоциированных клинических состояний. Повышенный уровень АД, факторы риска взаимно усиливают влияние друг друга, что приводит к увеличению степени сердечно-сосудистого риска, превышающего сумму отдельных его компонентов. Чтобы выявить взаимосвязь между индексом SCORE и результатами обследования, был проведен корреляционный анализ (табл. 3). У пациентов обеих групп были выявлены статистически значимые корреляционные связи между значениями индекса SCORE и показателями уровня САД и ДАД, частоты сердечных сокращений, среднего давления в легочной артерии, ТКИМ, а также с функциональными показателями: DLCO и MCB25.

Результаты многоцентровых клинических исследований доказали ассоциацию этих параметров с высоким сердечно-сосудистым риском. Вариабельность АД с эпизодами повышения САД и ДАД, развитием пароксизмальных нарушений ритма увеличивает риск развития фатального инсульта на 41%, сердечно-сосудистой смерти – на 27%, кардиальной смерти – на 13% [28]. Развитие легочной гипертензии негативно влияет на течение саркоидоза органов дыхания. При повышении среднего давления в легочной артерии выше 31,7 мм рт. ст. выживаемость в течение пяти лет составляет только 58% [9, 19]. Бронхообструктивный синдром характерен для саркоидоза, не имеет строгой корреляции со стадией заболевания [29]. Проводя корреляцию уровня DLCO с показателями спирометрии, отечественные исследователи высказали мнение, что снижение диффузионной способности легких у пациентов с саркоидозом является следствием обструктивных изменений мелких бронхов и рестриктивных нарушений, вызванных фиброзом [30, 31]. Развитие значительных обструктивных и рестриктивных изменений может свидетельствовать о прогностически неблагоприятном течении саркоидоза [4, 29, 31]. Изменения ТКИМ у больного АГ проявляются гипертрофией и гипер-

плазией эндотелия и субэндотелиальных слоев, коррелируют с тяжестью АГ. Увеличение ТКИМ служит предиктором субклинического атеросклероза. Наличие атеросклероза повышает сердечно-сосудистый риск [32].

Средней силы корреляционная связь выявлена между SCORE и демографическими показателями (возраст, семейный анамнез АГ), модифицируемыми факторами (индекс курения, ИМТ), поведенческими характеристиками (солевая диета, злоупотребление алкоголем), а также с показателями ригидности сосудистой стенки и данными ЭхоКГ: толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. У больных саркоидозом и АГ старшей возрастной группы (более 55 лет для мужчин и 65 лет для женщин) выявленная взаимосвязь имела высокую статистическую значимость и более высокий коэффициент корреляции, чем у больных младшего возраста. Аналогичная тенденция прослеживалась у пациентов с «изолированным» саркоидозом [28]. С возрастом изменяются гемодинамические показатели, определяющие уровень системного АД: уменьшается сердечный выброс из-за снижения сократимости миокарда ЛЖ и возрастает общее периферическое сопротивление из-за увеличения жесткости артерий эластического типа.

У пациентов основной группы линейный характер связи прослеживался между SCORE и семейным анамнезом АГ, что подтверждает зависимость сердечно-сосудистого риска от наследственной отягощенности. Изучение взаимосвязи индекса и модифицируемых факторов риска АГ выявило гендерные различия. При проведении статистического анализа установлена зависимость между интенсивностью курения, употреблением крепких спиртных напитков у мужчин и показателями массы тела, приверженности злоупотреблению солью у женщин.

Сигаретный дым оказывает цитотоксическое действие на эндотелий сосудов, активирует симпатoadrenalную систему и выработку вазоконстрикторных эндотелиальных факторов, способствующих стабилизации повышенного АД. Сведения о влиянии курения на течение саркоидоза противоречивы. По одним данным, саркоидоз среди курильщиков встречается не чаще, чем в общей популяции. В бронхоальвеолярном лаваже у курильщиков наблюдается меньшая выраженность лимфоцитоза и альвеолита, чем у некурящих [4]. По другим данным, курильщики, страдающие саркоидозом, имеют более низкие показатели функции внешнего дыхания, у них чаще регистрируются интерстициальные изменения и более высокий уровень нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже [29]. Выявленная связь у пациентов основной группы имела большую статистическую значимость.

Злоупотребление алкоголем приводит к уменьшению чувствительности барорецепторов сосудов, нарушению центральной регуляции АД, повышает риск внезапной смерти [12, 33]. Значимость этой связи у больных АГ характеризовал большой коэффициент корреляции.



Вкусовые предпочтения пересаливать пищу чаще регистрировались у женщин основной группы, чем у мужчин. У больных «изолированным» саркоидозом это соотношение приблизительно одинаково. Бесконтрольное поступление натрия с пищей сопровождается увеличением объема внеклеточной жидкости, возрастанием сердечного выброса и повышением АД. Обнаруженная корреляционная взаимосвязь отражает повыше-

ние сердечно-сосудистого риска при избыточной солевой нагрузке.

Прибавка веса у больного АГ является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска [28]. Повышение ИМТ чаще регистрировалось у женщин обеих групп, более выраженное увеличение ИМТ наблюдалось у пациентов с АГ. Выявление связи между сердечно-сосудистым риском и ИМТ подчеркивало значимость ожирения в увеличении сердечно-сосудистого риска у больных АГ.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между уровнем SCORE и результатами обследования у больных саркоидозом и АГ

Показатель	Больные саркоидозом и АГ (n = 46); индекс SCORE 6,9		Больные саркоидозом без АГ (n = 48); индекс SCORE 3,4	
	значение	R	значение	R
САД24, мм рт. ст.	149,7	0,657*	136,5	0,426**
ДАД24, мм рт. ст.	86,9	0,608*	77,5	0,505**
ЧСС24, уд/мин	91,6	0,597**	78,4	0,469
РЛА	28,43	0,593**	26,28	0,619
ТКИМ, мм	1,02	0,431**	0,94	0,389
DLCO	51,23	0,774*	69,32	0,653**
МСВ25	39,34	0,701**	56,63	0,684
Старшая возрастная группа (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет)	19,50%	0,514*	20,83%	0,431**
Младшая возрастная группа (мужчины младше 55 лет, женщины младше 65 лет)	80,5%	0,315	79,17%	0,296
Семейный анамнез АГ	19,56%	0,389**	10,4%	0,262
Индекс курения:				
▪ мужчины	15,6 пачко/лет	0,458*	10,2 пачко/лет	0,432**
▪ женщины	7,14 пачко/лет	0,344	6,83 пачко/лет	0,315
Высокое потребление алкоголя:				
▪ мужчины	21,7%	0,298**	8,3%	0,243
▪ женщины	10,8%	0,179	2,08	0,157
ИМТ:				
▪ мужчины	26,11	0,206	24,87	0,265
▪ женщины	29,58	0,417**	26,06	0,243
Высокое потребление NaCl (> 5 г/сут):				
▪ мужчины	13,04%	0,345	12,50%	0,268
▪ женщины	23,91%	0,447**	16,66%	0,302
СрPWao	12,9	0,364**	10,6	0,304
RWTT	152,6	0,294**	137,8	0,257
ASI	143,8	0,301	126,5	0,217
ТМЖП	1,12	0,401	1,09	0,395
ТЗСЛЖ	1,13	0,426	1,06	0,382
ИММЛЖ	129,6	0,502	97,54	0,476
Общий холестерин	5,72	0,214	5,13	0,209
ЛПНП	3,91	0,252	3,32	0,296
ЛПВП	1,34	0,197	1,11	0,146
Глюкоза крови	5,62	0,236	4,82	0,186
СКФ по MDRD	71,9	0,242	89,73	0,259
ЖЕЛ	71,76	0,147	77,65	0,201
ОФВ ₁	64,24	0,264	68,71	0,187
Фиброзный компонент	1,73	0,302	1,69	0,223
Интерстициальный компонент КТ ОГК, балл	2,08	0,224	1,73	0,262
ТСПЖ	0,54	0,114	0,51	0,147
ФВ, %	51,54	0,213	52,87	0,246
ИОТ	0,423	0,123	0,387	0,176
AASI	0,36	0,204	0,24	0,198
AIX	-39,8	0,174	-31,5	0,158
Длительность саркоидоза	4,86	0,157	4,23	0,173

* p < 0,001.

** p < 0,05.

Примечание. При расчете коэффициента корреляции средних значений ТКИМ, ИОТ, ТЗСЛЖ, ТМЖП использован метод Спирмена, при расчете других анализируемых показателей – метод Пирсона.



Зафиксирована статистически достоверная связь между индексом SCORE и показателями жесткости сосудистой стенки (CrPWao, RWTT, ASI), а также показателями ЭхоКГ: индексом массы миокарда ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки, толщиной задней стенки левого желудочка. Полученная связь отражает зависимость возрастания сердечно-сосудистого риска от увеличения показателей ригидности артерий и степени гипертрофии ЛЖ.

Значения индекса SCORE не имели корреляционных взаимосвязей с длительностью саркоидоза, показателями СКФ, глюкозы крови, липидного спектра, функциональными параметрами (ЖЕЛ, ОФV₁), фракцией выброса ЛЖ, результатами компьютерной томографии и показателями сосудистой жесткости (AASI, AIX).

Отсутствие статистически значимой корреляционной связи может быть обусловлено статистическими причинами, небольшой вариабельностью значения SCORE и показателей функциональных, инструментальных и лабораторных шкал. Возможно участие других факторов, связанных с субъективным воспри-

ятием количества употребляемой соли и выпитого алкоголя, нерегулярным мониторингом АД на амбулаторном этапе, что приводит к неверной трактовке данных показателей. Для исключения влияния этих факторов требуются разработка более сложной статистической модели и увеличение объема выборки.

Заключение

Пациенты с саркоидозом и АГ – контингент больных, с которым наиболее часто сталкивается практикующий врач. Нередко уровни САД и ДАД утрачивают свою главную роль и на первый план выходят другие факторы риска и ассоциированные клинические состояния. Градация сердечно-сосудистого риска у пациентов с саркоидозом в сочетании с АГ позволяет оценить прогноз легочного и сосудистого заболеваний, разработать индивидуальную программу их лечения. ☺

Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2019-00-14 «Совершенствование методов лечения гранулематозных, интерстициальных и неспецифических заболеваний легких».

Литература

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (4): 450–466.
2. Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертонии в России? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17 (4): 53–60.
3. Ефанов А.Ю., Петров И.М., Петрова Ю.А. и др. Приверженность к лечению и эффективность антигипертензивной терапии среди больных артериальной гипертонией. Российский кардиологический журнал. 2018; 4: 43–48.
4. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Вестник современной клинической медицины. 2014; 7 (5): 73–81.
5. Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А. Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких на догоспитальном этапе. Пульмонология. 2015; 25 (1): 41–44.
6. Mahmoud A.R., Dahi A., Dibas M., et al. Association between sarcoidosis and cardiovascular comorbidity: systematic review and meta-analysis. Heart Lung. 2020; 49 (5): 512–517.
7. Desai R., Kakumani K., Fong H.K., et al. Cardiac arrhythmias burden in sarcoidosis: population-based inpatient analysis. Ann. Transl. Med. 2018; 6 (17): 330.
8. Bandyopadhyay D., Humbert M. Update on pulmonary hypertension associated with sarcoidosis. Kurr. Opin Pulm. Med. 2020; 26 (5): 582–590.
9. Авдеев С.Н. Легочная гипертония при саркоидозе. Пульмонология. 2016; 26 (6): 725–735.
10. Perry A., Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinic-pathologic correlations. Arch. Pathol. Lab. Med. 1995; 119: 167–172.
11. Iwai K., Sekiguti M., Hosoda Y., et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. Sarcoidosis. 1994; 11: 26–31.
12. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. Системные гипертонии. 2019; 16 (1): 6–31.
13. Meta D., Wilner J.M., Ahrass P.R. Atrial fibrillation in heart sarcoidosis. J. Atr. Fibrillation. 2015; 8 (4): 1288.
14. Trivieri M.G., Spagnolo P., Birney D., et al. Problems with heart and lung sarcoidosis: A contemporary review of JACC. J. Am. Coll. Cardiol. 2020; 76 (16): 1878–1901.
15. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. Chest. 2018; 153 (6): 1432–1442.
16. Landi C., Carleo A., Cillis G., Rottoli P. Sarcoidosis: proteomics and new perspectives for improving personalized medicine. Expert. Rev. Proteomics. 2018; 15 (10): 829–835.
17. Ricci F., Mantini C., Bianco F., et al. Multimodal approach to cardiac imaging in heart sarcoidosis. Curr. Med. Imaging Rev. 2019; 15 (1): 10–20.
18. Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Risk of cardiovascular disease among patients with sarcoidosis: a population-based retrospective cohort study, 1976–2013. Eur. Respir. J. 2017; 49: 1601290.



19. Саркоидоз. Национальные клинические рекомендации Российского респираторного общества. М., 2022.
20. Knuuti J, Saraste W.W.A., Capodanno D., et al. ESC recommendations for the diagnosis and treatment of chronic coronary syndrome. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 407–477.
21. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (11): 311–374.
22. Mc Donagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42: 3599–3726.
23. Соломатина Л.В., Борисова Л.С., Токаев С.А. Факторный анализ и индивидуальный прогноз пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 6 (10): 19–23.
24. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Колесник Э.Л. Современные рекомендации по артериальной гипертензии: согласованные и несогласованные позиции. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019; 15 (1): 105–114.
25. Пляшешников М.А., Титова З.А., Волкова Ю.В., Жгут О.Г. Фармакотерапия артериальной гипертензии у больных с хронической болезнью почек в реальной клинической практике. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 3: 80–83.
26. Терпигоров С.А., Сташук Г.А., Дуброва С.Э. Рентгенологическая семиотика саркоидоза. *Клиническая медицина.* 2008; 12: 13–18.
27. Sakboonyarat B., Mungthin M. Prevalence and associated factors of uncontrolled hypertension among the patients with hypertension: a cross-sectional survey. *Rev. Epidemiol. Sante Publique Elsevier Masson.* 2018; 66: S310–S311.
28. Родионов А.В. Высокая вариабельность артериального давления – дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020; 16 (1): 94–98.
29. Визель А.А. Саркоидоз. Монография. М.: Атмосфера, 2010; 57–58.
30. Laohaburanaki P, Clan A. Obstructive sarcoidosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 25 (2): 115–130.
31. Евфимьевский В.П., Борисов С.Е. Нарушение дыхательной функции при гранулематозах и распространенных поражениях иной природы. Пособие для врачей. М., 1988.
32. Juhanoja E.P., Niiranen T.J., Johansson J.K., et al. International Database on Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Outcome-Driven Thresholds for Increased Home Blood Pressure Variability. *Hypertension.* 2017; 69 (4): 599–607.
33. Mehlum M.H., Liestol K., Kjeldsen S.E., et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (24): 2243–2251.

Assessment of Cardiovascular Risk in Patients with Pulmonary Sarcoidosis and Hypertension

A.V. Medvedev, PhD, A.F. Abubikirov, PhD, L.A. Mazaeva, PhD, N.N. Makaryants, PhD, N.M. Shmeleva, PhD, Ye.I. Shmelev, PhD, Prof.

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

Contact person: Aleksandr V. Medvedev, alexmedved_1@mail.ru

The purpose: assessment of cardiovascular risk in patients with pulmonary sarcoidosis associated with arterial hypertension.

Study design: open-label, parallel-group, comparative, cross-sectional study.

Material and methods. 94 patients with pulmonary sarcoidosis are included in the study. Patients are divided into two groups. The main group consisted of 46 patients associated with arterial hypertension (AH), the comparison group – 48 patients without this association. Anamnestic data, data of radiation and functional parameters were analyzed, risk factors for AH and cardiovascular complications in each group were assessed, their total effect on the total cardiovascular risk.

Results. Index of fatal cardiovascular events (SCORE index) in sarcoidosis patients combined with arterial hypertension is significantly higher than in patients without this disease: 6.9 ± 1.4 and 3.4 ± 0.8 ; $p < 0.05$. The indicators associated with high SCORE were revealed: systolic and diastolic blood pressure, heart rate, mean pulmonary artery pressure, thickness of the 'intima – media' complex, functional indicators: DLCO and MSV25. In the main group, factors affecting the increase in cardiovascular risk were noted: elderly age, family history of hypertension, duration of tobacco smoking, high adherence to salt consumption, obesity, alcohol abuse. The formation of left ventricular hypertrophy (increased left ventricular myocardial mass, interventricular septum thickness, left ventricular posterior wall thickness) and increased vascular stiffness (aortic pulse wave velocity, arterial stiffness index) increase the risk of cardiovascular complications.

Conclusion. The gradation of cardiovascular risk in sarcoidosis patients combined with arterial hypertension makes it possible to assess the prognosis of pulmonary and vascular diseases, to develop an individual treatment program for this category of patients.

Key words: lung sarcoidosis, arterial hypertension, cardiovascular risk

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Интерстициальные заболевания легких и прогрессирующий фиброз: на каком этапе поставить знак равенства

Е.Н. Адамовская, Е.И. Щепихин, Е.И. Шмелев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Евгений Игоревич Щепихин, shhepikhin11@yandex.ru

Для цитирования: Адамовская Е.Н., Щепихин Е.И., Шмелев Е.И. Интерстициальные заболевания легких и прогрессирующий фиброз: на каком этапе поставить знак равенства. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (49): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-49-16-21

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – обширная группа патологических состояний, проявляющихся воспалением и фибротическим ремоделированием легочного интерстиция. Причем выраженность и взаимосвязь этих процессов могут существенно различаться при разных нозологических формах ИЗЛ. Выявленность фиброза легочного интерстиция и темпы его прогрессии являются важнейшей прогностической детерминантой и определяющим фактором в выборе терапевтических стратегий. Для описания ИЗЛ, которое независимо от нозологической формы в определенный момент начинает проявлять признаки неуклонного прогрессирования фиброзирования, был предложен термин «прогрессирующий фиброз легких». В статье проанализировано современное состояние проблемы ИЗЛ с прогрессирующим фибротическим фенотипом.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, ИЗЛ, фиброз, антифибротическая терапия, идиопатический легочный фиброз, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит, интерстициальная пневмония

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся поражением легочного интерстиция и дистальных отделов дыхательных путей. ИЗЛ охватывают множество разнообразных паренхиматозных болезней легких, включая заболевания неустановленной этиологии, известные как идиопатические интерстициальные пневмонии, а также заболевания, связанные с другими состояниями или воздействием окружающей среды (рисунок) [1].

В настоящее время среди всего многообразия ИЗЛ особое место занимает идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), который встречается в основном у пациентов в возрасте старше 60 лет и характеризуется прогрессирующим фиброзированием, снижением функции легких и высокой смертностью [2]. Средняя продолжительность жизни пациента с ИЛФ составляет 3–5 лет. Другие варианты ИЗЛ также могут иметь фенотип прогрессирующего фиброзирования. К ним относятся ИЗЛ, ассоциированные с заболеваниями соединительной ткани, хронический гиперчувствительный пневмонит, неклассифицируемые ИЗЛ, идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония и в редких случаях саркоидоз и ИЗЛ, связанные с профессиональной деятельностью [3, 4]. Для описания ИЗЛ, которое независимо от но-

зологической формы в определенный момент начинает проявлять признаки неуклонного прогрессирования фиброзирования, был предложен термин «прогрессирующий фиброз легких». Это очень важно в аспекте тактики ведения пациента, поскольку данный фенотип в отсутствие антифибротической терапии может быть очень близок к ИЛФ по прогнозу, темпам снижения легочной функции, риску летального исхода и обострений [5–8]. Принято считать, что прогрессирование фиброзирующих ИЗЛ выражается в нарастании фиброза легких, выявляемого при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, снижении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и газообмена (диффузионной способности легких по монооксиду углерода (D_{LCO})), усилении респираторных симптомов, снижении толерантности к физической нагрузке, а также ухудшении качества жизни. В большинстве клинических и обсервационных исследований с участием пациентов с ИЗЛ определяли прогрессирование заболевания с точки зрения снижения ФЖЕЛ, измеряемой как изменение исходного уровня в миллилитрах или как процент от должного значения (обычно $\geq 10\%$ от исходного) [10, 11]. Так, на основании результатов исследования INBUILD были сформулированы критерии прогрессирования фиброзирующих ИЗЛ, оцениваемых за 24 месяца:



Классификация интерстициальных заболеваний легких по ERS/ATS

- относительное снижение ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ _{допж};
- относительное снижение ФЖЕЛ на $\geq 5 < 10\%$ _{допж} и ухудшение респираторных симптомов;
- относительное снижение ФЖЕЛ на $\geq 5 < 10\%$ _{допж} и увеличение распространенности фиброза по данным КТ высокого разрешения;
- ухудшение респираторных симптомов и увеличение распространенности фиброза по данным КТ высокого разрешения [7, 11].

Прогрессирующий фиброз (ПФ) легких может формироваться на различных этапах естественного течения многих ИЗЛ. Так, по данным исследования PROGRESS, 27% неИЛФ-ИЗЛ соответствует критериям прогрессирования. В недавно опубликованных обновленных рекомендациях ATS/ERS/JRS/ALAT по ИЛФ и ПФ-ИЗЛ экспертами были предложены следующие критерии прогрессирующего легочного фиброза [9].

У пациентов с ИЗЛ независимо от известной или неизвестной этиологии, отличной от ИЛФ, у которых имеются рентгенологические признаки легочного фиброза, ПФ легких диагностируется при наличии по крайней мере двух из трех критериев, возникших в течение последнего года:

- 1) ухудшение респираторных симптомов;
- 2) физиологические признаки прогрессирования заболевания (любое из следующего): а) абсолютное снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ от прогнозируемого в течение года наблюдения; б) абсолютное снижение DLCO (с поправкой на Hb) $\geq 10\%$ от прогнозируемого в течение года наблюдения;

- 3) рентгенологические признаки прогрессирования заболевания (один или несколько из следующих признаков): а) увеличенная степень или тяжесть тракционных бронхоэктазов; б) появление новых участков повышенной плотности легочной ткани по типу «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами; в) появление тонких ретикулярных изменений; г) увеличение степени или повышение грубости ретикулярных изменений; д) появление или увеличение «отовых» структур; ж) прогрессирующее уменьшение объема доли легкого.

Среди всех ИЗЛ с высоким риском прогрессирующего фиброза, возможностью формирования фибротического фенотипа на втором месте по частоте встречаемости после ИЛФ находится неспецифическая интерстициальная пневмония (НсИП).

НсИП – это интерстициальная пневмония, генез которой может существенно различаться. КТ-паттерн НсИП может наблюдаться как в рамках первичного процесса – идиопатическая НсИП, так и в рамках других патологических состояний, по отношению к которым ИЗЛ является вторичным, что требует исключения других возможных причин, главным образом системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) [13].

Распространенность идиопатической НсИП, по данным нескольких ретроспективных когортных исследований, оценивается от одного до девяти случаев на 100 тыс. человек [14], а заболеваемость – примерно три случая на 1 млн человек в год [15].

Согласно общенациональному исследованию, проведенному Корейской академией туберкулеза и респираторных



заболеваний в 2008 г. НСИП – второе по распространенности ИЗЛ после идиопатического легочного фиброза – 11,9% из 2186 пациентов с идиопатическими ИЗЛ [16].

Между тем в разных странах показатели распространенности НСИП отличаются. Так, в когорте университетской больницы в Дании был проанализирован 431 случай интерстициального заболевания легких с 2003 по 2009 г. Из всех ИЗЛ на НСИП приходилось 7%, что ставило НСИП на четвертое место по распространенности после ИЛФ, ИЗЛ, ассоциированных с СЗСТ, и гиперчувствительного пневмонита.

НСИП чаще встречается у женщин, некурящих и возникает в более раннем возрасте, чем ИЛФ [17, 18]. Клинические проявления включают подострую или хроническую одышку и кашель, длящиеся в среднем шесть месяцев. При аускультации у пациентов с НСИП выслушиваются двусторонние трескучие хрипы в конце вдоха в базальных отделах грудной клетки, но большинство физикальных признаков неспецифичны.

Функциональные тесты демонстрируют рестриктивный тип нарушений вентиляционной способности легких [19]. НСИП является наиболее распространенной морфологической картиной поражения легких при различных СЗСТ. Поэтому для исключения системных иммуновоспалительных заболеваний критически важно обращать внимание на экстрапульмональные проявления: феномен Рейно, артралгию или артрит, кожную сыпь, сухость во рту и сухость глаз, а также результаты лабораторных маркеров. Если не удалось подтвердить конкретное СЗСТ или некоторые клинические признаки сходны с таковыми при ЗСТ, может быть поставлен диагноз идиопатической НСИП [20].

Третий по частоте встречаемости среди ИЗЛ – гиперчувствительный пневмонит (ГП). ГП – это иммуноопосредованное заболевание, развивающееся при ингаляционном воздействии разнообразных органических и неорганических антигенов (индукторов) у восприимчивых людей.

По данным Y. Lacasse и соавт., доля ГП среди пациентов с ИЗЛ составляет около 29% [13, 21]. Распространенность ГП наиболее высока среди людей старшего возраста (65 лет и старше). При этом чаще диагноз пациенту с ГП устанавливается на пятом или шестом десятилетии жизни. Тем не менее заболеванию подвержены и другие возрастные группы. Распространенность ГП зависит от региональных различий в климате, профессиональных воздействий и влияния окружающей среды. Согласно имеющимся данным, заболеваемость ГП составляет от 0,3 до 0,9 на 100 тыс. человек, но может быть и выше. Показано, что пациенты с фиброзирующим фенотипом ГП имеют более низкую жизненную емкость легких, диффузионную способность и процент лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, чем пациенты с нефиброзирующим вариантом [8].

Фиброз развивается у многих пациентов с хроническим ГП. Из-за сходства ИЛФ и хронического фиброзирующего ГП их порой трудно дифференцировать [21–25]. При фиброзирующем фенотипе ГП нередко определяется картина обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) на КТ органов грудной клетки (ОГК) [26]. Потенциальные

рентгенологические симптомы, по которым можно отличить фибротический вариант ГП от ИЛФ, включают один или несколько из следующих признаков: участки повышения плотности легочной ткани по типу «матового стекла», бронхоцентрический характер выявленных изменений, мозаичная плотность (при нативном исследовании) и «воздушные ловушки» (при экспираторном исследовании), картина трех плотностей – так называемый синдром «головки сыра» и иногда наличие центрилобулярных очагов мягкотканной плотности (то есть КТ-признаков поражения малых бронхов) [9, 27].

Хронический фиброзирующий ГП развивается в течение периода от нескольких месяцев до нескольких лет и обычно является следствием продолжительного воздействия ингаляционного антигена. При этом в значительном числе случаев этиологический агент остается невыясненным. У пациентов с хроническим ГП качество жизни может быть даже значительно хуже, чем у пациентов с ИЛФ [31]. Выраженность фиброза на КТ ОГК у пациентов с хроническим ГП служит прогностическим фактором смертности [24]. ГП как с картиной ОИП, по данным КТ ОГК, так и с картиной НСИП может ассоциироваться с показателями выживаемости, аналогичными показателям при ИЛФ [28]. Медиана выживаемости после постановки диагноза хронического фиброзирующего ГП составляет около пяти лет [29].

В современную классификацию ИЗЛ, приводящих к фиброзу, также входит саркоидоз [5]. Саркоидоз – системное воспалительное заболевание, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [30]. Примерно в 70% случаев заболевание протекает благоприятно. Однако в последние годы возрос интерес к фибротическому фенотипу саркоидоза, который сопровождается развитием фиброзно-кистозных изменений в легких, а также нарушением их вентиляционной функции. Существует мнение, что развитие фиброза при саркоидозе не всегда является признаком хронического заболевания. С одной стороны, фиброз может возникать и на ранней стадии заболевания, с другой – наличие фиброза не обязательно означает, что воспаление хронически активное. И хронический активный фиброзирующий процесс, и остаточное фиброзное повреждение приводит к долгосрочным нарушениям и попадает под категорию хронического саркоидоза [28]. Среди всех пациентов с саркоидозом поражение легких выявляется приблизительно у 90%. Признаки и симптомы саркоидоза легких неспецифичны и включают непродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке, стеснение в груди, гипоксемию и снижение функции легких [32, 33].

Приблизительно у 20% пациентов с саркоидозом легких развивается фиброз (IV стадия саркоидоза), который ассоциируется со значительной заболеваемостью и смертностью [34]. Легочный фиброз поражает преимущественно верхние доли (задние сегменты) и локализуется в дыхательных путях без образования воздушных ловушек [45]. Степень и тип фиброза в популяции заметно варьируются. На КТ ОГК определяются ретикулярные



изменения – от слабых и еле заметных до плотных линейных полос, кистозная трансформация, тракционные бронхоэктазы и деформация бронхов [33]. Можно также наблюдать обширную паренхиматозную деструкцию. У пациентов с фиброзирующим саркоидозом легких редко имеет место картина ОИП, хотя иногда в верхних отделах легких можно увидеть сотовую структуру [34].

Не до конца изучены темпы снижения функции легких у пациентов с фибротическим фенотипом саркоидоза [34]. В некоторых публикациях сообщается о 16%-ной смертности в течение десяти лет среди пациентов с фиброзирующим саркоидозом легких [36]. С учетом сопутствующих заболеваний и других потенциальных причин смерти это может свидетельствовать о том, что лишь небольшая часть пациентов имеет прогрессирующий фиброзирующий фенотип, несмотря на проводимую терапию.

По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований INBUILD и INPULSIS, пациенты в исследовании INBUILD, у которых был диагностирован фиброзирующий фенотип ИЗЛ, отличный от ИЛФ, и которые соответствовали критериям прогрессирования ИЗЛ в течение предыдущих 24 месяцев, имели течение заболевания, сходное с таковым у пациентов с ИЛФ. Темпы снижения ФЖЕЛ и смертности в течение 52 недель были сопоставимы в исследованиях INBUILD и INPULSIS.

Другие исследования показали, что у пациентов с фиброзирующими ИЗЛ наличие ОИП-подобной картины на КТ ОГК ассоциируется с более быстрым прогрессированием заболевания [3, 6, 37–40]. Исходя из этого, скорость снижения ФЖЕЛ и смертность в течение 52 недель в исследовании INBUILD были выше у пациентов с паттерном ОИП на КТ ОГК, чем у пациентов с другими фиброзными паттернами. Тем не менее скорость снижения ФЖЕЛ у субъектов с признаками фиброза на КТ высокого разрешения была значительной (160 мл/год), причем почти у 50% этих пациентов наблюдалось относительное снижение ФЖЕЛ > 10% от прогнозируемого в течение 52 недель, аналогично пациентам с ИЛФ.

Анализ данных исследований INBUILD и INPULSIS позволяет предположить, что прогрессирующие фиброзирующие ИЗЛ, отличные от ИЛФ, имеют клиническое течение, сходное с ИЛФ, независимо от основного диагноза ИЗЛ или признаков фиброза на КТ ОГК [10]. Прогрессирующие фиброзирующие ИЗЛ характеризуются патофизиологически схожими процессами с ИЛФ, что указывает на возможность применения общих подходов к лечению. Пациентам с ИЛФ рекомендуется использование антифибротических препаратов (пирфенидон или нинтеданиб). В большинстве случаев фиброзирующих ИЗЛ, отличных от ИЛФ, показана противовоспалительная терапия системными глюкокортикостероидами, цитостатическими препаратами либо их комбинацией. Обычно она используется в качестве терапии первой линии при подозрении на заболевание, вызванное воспалением.

Хотя в исследовании INBUILD не предполагалось оценивать эффекты нинтеданиба у пациентов с конкретными диагнозами ИЗЛ, по данным К. Kevin и соавт., у пациентов со степенью фиброза > 10%, по данным КТ ОГК,

и клиническими признаками прогрессирования, несмотря на лечение, скорость снижения ФЖЕЛ была одинаковой в подгруппах с разными диагнозами. Это говорит о необходимости в кратчайшие сроки определить фенотип ИЗЛ для назначения оптимального лечения и замедления прогрессирования заболевания.

Снижение ФЖЕЛ > 10% от должного ассоциируется с летальным исходом у пациентов с ИЛФ [41, 42] и другими хроническими фиброзирующими ИЗЛ [43–45]. Лица, включенные в исследование INBUILD, соответствовали определенным в протоколе критериям прогрессирования ИЗЛ за два года до скрининга. Пациенты с ИЛФ, включенные в исследование INPULSIS, не должны были соответствовать критериям прогрессирования заболевания для включения в исследование, поскольку ИЛФ по определению является прогрессирующим заболеванием [46]. В исследованиях INBUILD и INPULSIS приблизительно у половины пациентов группы плацебо наблюдалось относительное снижение ФЖЕЛ более чем на 10% от должного, а у 2/3 – относительное снижение > 5% от исходного в течение 52 недель. В исследовании INBUILD относительное снижение ФЖЕЛ более чем на 10% от должного было связано с более чем трехкратным увеличением риска смерти в течение 52 недель как в общей популяции, так и у субъектов с фиброзным паттерном, подобным ОИП, на КТ ОГК, который был сопоставим с тем, что наблюдалось в испытаниях INPULSIS. Эти данные свидетельствуют о том, что, как и в случае с ИЛФ, снижение ФЖЕЛ обусловлено повышенным риском ранней смерти у пациентов с фиброзирующим фенотипом ИЗЛ, не относящимися к ИЛФ, которые прогрессировали, несмотря на лечение.

■ ■ ■

ИЗЛ – обширная группа патологических состояний, проявляющихся воспалением и фибротическим ремоделированием легочного интерстиция, причем выраженность и взаимосвязь этих процессов могут существенно различаться при разных нозологических формах ИЗЛ. Так, воспаление играет ключевую роль в развитии гиперчувствительного пневмонита, аутоиммунных ИЗЛ и саркоидоза. Однако в патогенезе идиопатического легочного фиброза значение воспаления минимально.

Среди всех ИЗЛ наиболее прогностически неблагоприятным считается ИЛФ: медиана выживаемости едва превышает три года. Тем не менее, согласно данным post-hoc анализа INBUILD, ИЗЛ с развитием прогрессирующего легочного фиброза могут быть прогностически неотличимыми от ИЛФ.

Таким образом, развитие фиброза легочного интерстиция не является облигатной характеристикой ИЗЛ, однако его развитие – важнейшая прогностическая детерминанта и определяющий фактор в выборе тактики лечения. Для замедления темпов фиброзообразования в терапевтическом арсенале существуют две молекулы – нинтеданиб и пирфенидон. Если для пирфенидона зарегистрировано одно единственное показание – ИЛФ, то для нинтеданиба – весь спектр ИЗЛ с прогрессирующим



фиброзом легких. Собственно критерии INBUILD являются наиболее используемыми в клинической практике и научных исследованиях для определения ПФ-ИЗЛ.

В недавно опубликованных рекомендациях по ИЛФ и ПФ-ИЗЛ [9] предложены новые критерии. Но они требуют клинической валидации и проверки временем. Представляется критически необходимым поиск новых

биологических маркеров, позволяющих выявлять пациентов с ИЗЛ, имеющих наибольший риск прогрессирования, для раннего назначения болезнь-модифицирующего лечения, а не констатации факта прогрессирования на запущенных стадиях заболевания, когда терапевтические интервенции едва ли способны нарушить неблагоприятное естественное течение болезни. ☺

Литература

1. Kolb M., Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 57.
2. Wells A.U., Brown K.K., Flaherty K.R., et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1800692.
3. Zamora-Legoff J.A., Krause M.L., Crowson C.S., et al. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (3): 542–549.
4. Winstone T.A., Assayag D., Wilcox P.G., et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest.* 2014; 146 (2): 422–436.
5. George P.M., Spagnolo P., Kreuter M., et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 925–934.
6. Brown K.K., Martinez F.J., Walsh S.L.F., et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2000085.
7. Ананьева Л.П., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (6): 631–636.
8. Cottin V., Wollin L., Fischer A., et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur. Res. Rev.* 2019; 28 (151): 180100.
9. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L., et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an Update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (9): e18–e47.
10. Du Bois R.M., Weycker D., Albera C., et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 1382–1389.
11. Paterniti M.O., Bi Y., Rekić D., et al. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14: 1395–1402.
12. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V., et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (18): 1718–1727.
13. Аверьянов А.В., Коган Е.А., Лесняк В.Н. и др. Трудные для диагностики редкие диффузные заболевания легких. Монография. М.: Практическая медицина, 2022.
14. Flaherty K.R., Martinez F.J. Nonspecific interstitial pneumonia. *Seminars in respiratory and critical care medicine.* Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA, 2006; 27 (06): 652–658.
15. Hyldgaard C., Hilberg O., Muller A., Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Res. Med.* 2014; 108 (5): 793–799.
16. Scientific Committee of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2008 National survey of idiopathic interstitial pneumonia in Korea. *Tuberc. Respir. Dis.* 2009; 66 (2): 141–151.
17. Travis W.D., Hunninghake G., King T.E.Jr., et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am. J. Res. Crit. Care Med.* 2008; 177 (12): 1338–1347.
18. Lee J., Kim Y.H., Kang J.Y., et al. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 3. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* 2019; 82 (4): 277–284.
19. Lacasse Y., Selman M., Costabel U., et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (8): 952–958.
20. Jeong Y.J., Lee K.S., Chung M.P., et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis and pulmonary sarcoidosis: differentiation from usual interstitial pneumonia using high-resolution computed tomography. *Semin. Ultrasound CT MR.* 2014; 35 (1): 47–58.
21. Morell F., Villar A., Montero M.A., et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (9): 685–694.
22. Salisbury M.L., Myers J.L., Belloli E.A., et al. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 690–699.
23. Silva C.I.S., Müller N.L., Lynch D.A., et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology.* 2008; 246 (1): 288–297.
24. Walsh S.L.F., Sverzellati N., Devaraj A., et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (8): 1672–1679.
25. Cottin V., Hirani N.A., Hotchkin D.L., et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (150): 180076.



26. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M., et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748.
27. Fernández Pérez E.R., Travis W.D., Lynch D.A., et al. Executive summary: diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021; 160 (2): 595–615.
28. Selman M., Pardo A., King T.E. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (4): 314–324.
29. Lubin M., Chen H., Elicker B., et al. A comparison of health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2014; 145 (6): 1333–1338.
30. Pérez E.R.F., Swigris J.J., Forssén A.V., et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2013; 144 (5): 1644–1651.
31. Министерство здравоохранения РФ; Российское респираторное общество; Общероссийское педиатрическое респираторное общество; Российское научное медицинское общество терапевтов. Клинические рекомендации. Саркоидоз. МКБ 10: D86. М., 2019.
32. Patterson K.C., Hogarth K., Husain A.N., et al. The clinical and immunologic features of pulmonary fibrosis in sarcoidosis. *Transl. Res.* 2012; 160 (5): 321–331.
33. Patterson K.C., Streck M.E. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (4): 362–370.
34. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest.* 2018; 153 (6): 1432–1442.
35. Salvatore M., Ishikawa G., Padilla M. Is it idiopathic pulmonary fibrosis or not? *J. Am. Board Fam. Med.* 2018; 31 (1): 151–162.
36. Nardi A., Brillet P.-Y., Letoumelin P., et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (6): 1368–1373.
37. Walsh S.L.F., Sverzellati N., Devaraj A., et al. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax.* 2014; 69 (3): 216–222.
38. Salisbury M.L., Gu T., Murray S., et al. Hypersensitivity pneumonitis: radiologic phenotypes are associated with distinct survival time and pulmonary function trajectory. *Chest.* 2019; 155 (4): 699–711.
39. Adegunsoto A., Oldham J.M., Bellam S.K., et al. Computed tomography honeycombing identifies a progressive fibrotic phenotype with increased mortality across diverse interstitial lung diseases. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (5): 580–588.
40. Kim E.J., Elicker B.M., Maldonado F., et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (6): 1322–1328.
41. Richeldi L., Ryerson C.J., Lee J.S., et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2012; 67 (5): 407–411.
42. Solomon J.J., Chung J.H., Cosgrove G.P., et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 588–596.
43. Gimenez A., Storrer K., Kuranishi L., et al. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax.* 2018; 73: 391–392.
44. Goh N.S., Hoyles R.K., Denton C.P., et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (8): 1670–1678.
45. Volkman E.R., Tashkin D.P., Sim M., et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78 (1): 122–130.
46. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L., et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–e68.

Interstitial Lung Diseases and Progressive Fibrosis: at What Stage to Put an Equal Sign

Ye.N. Adamovskaya, Ye.I. Shchepikhin, Ye.I. Shmelev, PhD, Prof.

Central Research Institute of Tuberculosis

Contact person: Yevgeny I. Shchepikhin, shchepikhin11@yandex.ru

Interstitial lung diseases are a large group of pathological conditions manifested by inflammation and fibrotic remodeling of the pulmonary interstitium, and the severity and relationship of these processes can vary significantly in various nosological forms of ILD. The severity of fibrosis in the territory of the pulmonary interstitium and the rate of its progression are the most important prognostic determinant and the determining factor in the choice of therapeutic strategies. To describe ILD, which, regardless of the nosological form, at a certain point in time begins to show signs of a steady progression of fibrosis, the term 'progressive pulmonary fibrosis' was created. This article will present the current state of the problem of ILD with a progressive fibrotic phenotype.

Key words: *interstitial lung diseases, ILD, fibrosis, antifibrotic therapy, idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, hypersensitivity pneumonitis, interstitial pneumonia*



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

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Методы исследования обоняния: историческая справка и современные тенденции

Ю.С. Алексанян¹, А.А. Кривопапов¹, Э.А. Мкртчян²

Адрес для переписки: Юрий Сейранович Алексанян, y_aleksanyan@mail.ru

Для цитирования: Алексанян Ю.С., Кривопапов А.А., Мкртчян Э.А. Методы исследования обоняния: историческая справка и современные тенденции. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (49): 22–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-49-22-26

Обоняние – эволюционно древнейшая система сенсорной рецепции человеческого организма. В животном мире оно играет важнейшую роль, позволяя особи улавливать присутствие в окружающей среде вредных либо полезных пахучих веществ (одорантов), тем самым участвуя в формировании пищевого, защитного и полового поведения. У человека, в отличие от животных, нарушение либо потеря обоняния не приводит к фатальным последствиям. При жизни в условиях современного социума зрение и слух обеспечивают преобладающий объем взаимодействия человека с окружающим миром. Однако эволюционно сформированные прямые связи обонятельного анализатора с различными структурами центральной нервной системы обуславливают осязаемое снижение качества жизни человека, страдающего нарушениями функции обоняния. На протяжении всей истории человечества ученые задавались вопросом о природе запахов и обоняния, но осязаемые успехи в исследовании этого вопроса наметились только к середине XX в., когда были сформулированы основные тезисы, актуальные и сегодня. Начавшаяся в 2019 г. пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, одним из симптомов которой является нарушение обоняния, заставила взглянуть весь научный и медицинский мир по-новому на эту проблему. Между тем механизмы патогенеза, лечения и реабилитации пациентов, особенно с длительным нарушением функции обоняния, так до конца и не изучены. Для качественного лечения и реабилитации больных необходимы достоверные и объективные данные механизмов поражения обонятельного тракта на всем его протяжении – от периферической части до центральных представительств. В наши дни современные достижения медицинской науки позволяют максимально объективизировать результаты исследований обонятельной функции и дают возможность исключить негативное влияние субъективности восприятия обонятельных раздражителей на достоверность исследований.

Ключевые слова: обоняние, ольфактометрия, история исследования, строение обонятельного анализатора, современные методы диагностики нарушений

Введение

Обонятельный анализатор – одна из древнейших сенсорных систем человеческого организма, обеспечивающих его взаимодействие с окружающим миром. Прослеживается неоспоримое сходство в строении органа обоняния от насекомых до млекопитающих. По степени развития органов обоняния и способности воспринимать запахи животные подразделяются на три категории: макросматики – обоняние – основной источник информации (пресмыкающиеся, большие млекопитающие), микросматики – свойственна сравнительно низкая обонятельная чувствительность (птицы, человек), аносматики – отсутствие обоняния (дельфин) [1].

У млекопитающих обоняние сохраняет важную роль в жизнедеятельности, у человека обонятельный анализатор отходит на второй план, уступив место зрительной и слуховой сенсорным системам. Несмотря на это, обширные связи обонятельных центров с различными структурами центральной нервной системы у человека обеспечивают важную роль обоняния в формировании ответной реакции организма на внешние стимулы: через таламус и медиальный пучок переднего мозга осуществляется связь с вегетативными центрами (вегетативные ядра языкоглоточного и блуждающего нервов, ядра ретикулярной формации ствола мозга), стимулируя слюноотделение.



го мозга. В ней возбуждение от аксонов рецепторных клеток обонятельного эпителия через сложную систему синапсов переключается на периферические отростки митральных, пучковых и зернистых клеток глубоких слоев обонятельной луковицы. Центральные отростки этих клеток формируют обонятельный тракт, прилегающий снизу к орбитофронтальной коре лобных долей. Далее обонятельный путь делится на латеральную и медиальную обонятельные полоски. Волокна латеральной полоски направляются в препириформную область (миндалины, полулунная и охватывающая извилина), где происходит синаптическое переключение, и достигают первичных проекционных центров обонятельного анализатора в передней части парагиппокампаальной извилины (поле 28 по Бродману). Волокна медиальной полоски направляются в ядра передней перегородки мозга. После синаптического переключения импульсы следуют в лимбическую систему противоположного полушария. Обонятельный путь – единственный путь, импульсы от которого достигают коры большого мозга, минуя зрительный бугор (рис. 2) [1–4].

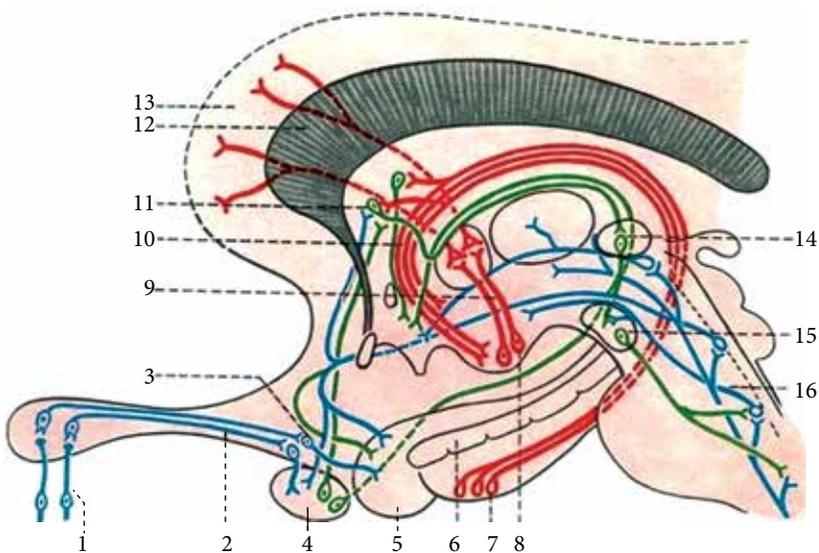
Историческая справка

Проблемой определения природы запахов и обоняния интересовались еще древнегреческие философы начиная с V в. до н.э. На этом этапе исследования сводились больше к анализу философской стороны вопроса [5]. В дальнейшем ученые предпринимали различные попытки исследования обоняния. Некоторые ученые пытались систематизировать запахи. Например, К. Линней (1756) предложил разделять запахи на семь классов: ароматиче-

ские, бальзамические амброзиальные, луковые, псинные, отталкивающие, тошнотворные. Г. Цваардемакер (1895) сформулировал свою систему, состоящую из девяти групп запахов: эфирные, ароматические, бальзамические, амбромускусные, чесночные, пригорелые, псиновые или коприловые, отталкивающие, тошнотворные. Совершенно иной подход применил Х. Хеннинг (1924), предложив классифицировать запахи не в отдельные группы, а в виде призмы, у которой в углах располагаются первичные запахи (гнилостный, фруктовый, прогорклый, смолистый, пряный, цветочный). Все остальные запахи располагаются на гранях либо ребрах призмы в зависимости от того, с какими из первичных запахов имеется сходство [6].

Только к концу XIX – началу XX в. наметились сдвиги в вопросе изучения функции обоняния и объективизации результатов исследований. Все применяемые методы подразделялись на качественные и количественные. Качественные методы основаны на том, что исследуемому предъявляется некоторый набор одорантов. К носу пациента поочередно подносится каждая из емкостей, содержащих одорант, и предлагается принять запах. Регистрируется наличие либо отсутствие обонятельного ощущения. Примерами качественных методов могут служить описанный Н.С. Благовещенской (1990) набор W. Bornstein (1929), состоящий из восьми пахучих веществ, расположенных в последовательности от самого слабого (1) до самого сильного (8): стиральное (хозяйственное) мыло, розовая вода, горько-миндальная вода, деготь, скипидар (указанные вещества действуют в основном на обонятельный нерв), нашатырный спирт, уксусная кислота (действуют на обонятельный и тройничный нервы), хлороформ (действует на обонятельный и языкоглоточный нервы) [7]. Применение пахучих веществ, обладающих дифференцированным эффектом на обонятельный, тройничный и языкоглоточные нервы, имеет определенное диагностическое значение: если полностью выключен обонятельный нерв, больной все же будет ощущать запахи, действующие на V и IX нервы, но в значительно ослабленном и искаженном виде. В свое время широкое распространение получил одориметрический набор В.И. Воячека (1925). В первоначальном варианте этот набор состоял из четырех нарастающих по силе пахучих веществ: 0,5%-ный раствор уксусной кислоты (слабый запах), чистый этанол (средней силы запах), валериановая настойка (сильный запах), нашатырный спирт (сверхсильный запах). Позднее к этому набору были добавлены бензин (для лиц технического состава, не знакомых с запахом валерианы) и дистиллированная вода (контроль) [8, 9]. Несмотря на то что метод Воячека был предложен в 1920-х гг., в России он широко распространен до сих пор и используется как скрининговый метод диагностики нарушений обоняния.

Количественное исследование обонятельной функции предполагает определение порогового значения концентрации одоранта, при котором возникает обонятельное ощущение. При этом определяются два параметра: порог восприятия и порог узнавания. Количественное исследование обоняния получило название ольфактометрии. Первые шаги по конструиро-



1 – обонятельные нити; 2 – обонятельный тракт; 3 – обонятельный треугольник; 4 – миндалевидное ядро; 5 – крючок; 6 – зубчатая извилина; 7 – гиппокамп; 8 – сосцевидное тело; 9 – сосцевидно-зрительный пучок; 10 – пути свода; 11 – ядро прозрачной перегородки; 12 – мозолистое тело; 13 – поясная извилина; 14 – ядро поводка; 15 – межжозговое ядро; 16 – tractus spinothalamicus.

Рис. 2. Проводящие пути обонятельного анализатора (источник: laesus-de-liro.livejournal.com/219414.html?view=comments)



ванию ольфактометров были сделаны еще в первой половине XX в. Классическими примерами могут служить ольфактометры Цваардемакера и Элсберга – Леви, Н. Zwaardemaker, Элсберга. Принцип инжекторной подачи пахучих веществ был использован в ольфактометре Н.С. Мельниковой и Л.Б. Дайняк (рис. 3) [8]. Я.Б. Эпштейн предложил ольфактометр с семью отверстиями для марли различной толщины, которая содержала одорант [10]. П.И. Полянский и Ю.П. Фролов создали первый отечественный аппарат не только для исследования обоняния, но и для тренировок [11].

Современные тенденции

Уже к середине XX в. наметились сдвиги в исследовании механизмов обонятельного восприятия. Проведенные на рубеже 1950–60-х гг. фундаментальные исследования физиологического механизма обоняния показали, что процесс обонятельной рецепции происходит следующим образом. Молекула пахучего вещества растворяется в водно-жировой среде мембраны, покрывающей обонятельный рецептор, после чего происходит взаимодействие молекулы одоранта с окончаниями рецепторной клетки. По стереохимической теории Дж. Эймура и Р. Монкриффа (1964) запах вещества определяется формой и размером пахучей молекулы, которая по конфигурации подходит к рецепторному участку мембраны, как ключ к замку. Концепция рецепторных участков разного типа, взаимодействующих с конкретными молекулами одорантов, предлагает наличие рецептивных участков семи типов (по типам запахов: камфорные, эфирные, цветочные, мускусные, острые, мятные, гнилостные). Рецептивные участки плотно контактируют с молекулами одоранта, при этом изменяется заряд участка мембраны, в клетке возникает потенциал. По Эймуру, весь букет запахов создается сочетанием этих семи составляющих [12]. В апреле 1991 г. сотрудники Института им. Говарда Хьюза (Колумбийский университет) Ричард Аксель и Линда Бак выяснили, что строение рецепторных участков мембраны обонятельных клеток обусловлено генетически. У человека насчитывается от 500 до 750 генов, ответственных за обоняние. Таким образом, семейство генов для обонятельных рецепторов является наибольшим известным семейством генов человека. В зависимости от экспрессии генов обонятельных рецепторов на поверхности ольфакторной выстилки рецепторы образуют «пространственные карты запахов». В каждой из зон обонятельный рецептор может взаимодействовать со своей специфической молекулой. Присутствие пространственных зон экспрессии генов обонятельных рецепторов говорит о том, что сенсорная информация в обонятельном анализаторе группируется уже в периферическом отделе, до передачи в головной мозг [13, 14]. Важнейшей задачей, стоящей перед учеными, изучающими обонятельный анализатор, была объективизация получаемых данных, что позволило бы определить уровень поражения структур обонятельного анализатора (периферический, проводниковый, центральный). Первые попытки объективизации были предприняты с использованием методик регистрации электроэн-

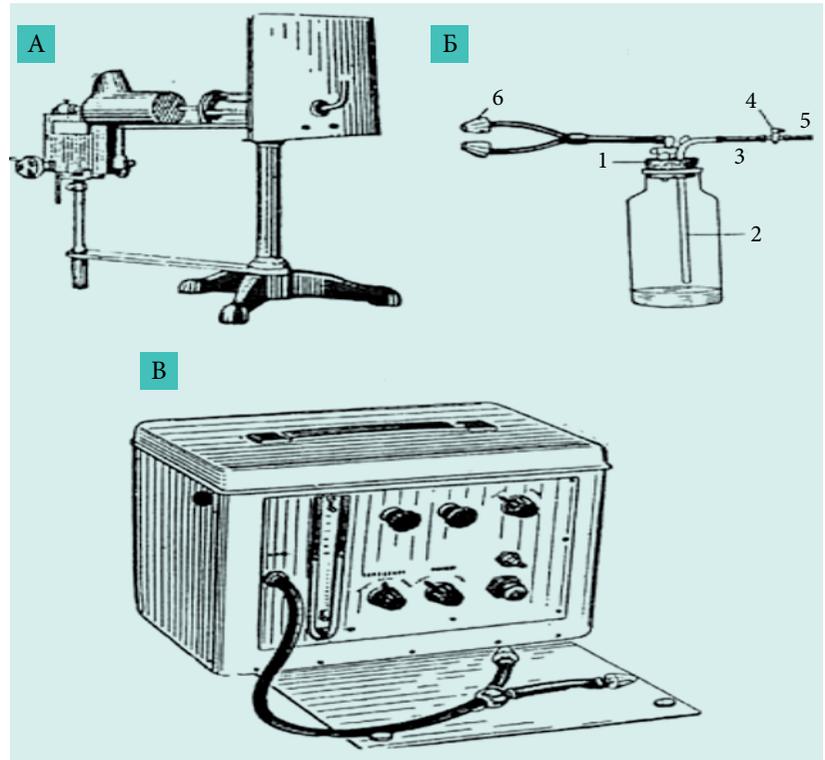


Рис. 3. Ольфактометры Цваардемакера (А), Элсберга (Б), Н.С. Мельниковой и Л.Б. Дайняк (1959) (В) [8]

цефалографии, пневмографии, различных рефлексов [15, 16]. С развитием технического прогресса и расширением возможностей различных диагностических методик (нейровизуализация, электроэнцефалография) открылись большие возможности для разработки методик объективной ольфактометрии. Одна из методик нейровизуализации включает позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и функциональную магнитно-резонансную томографию (МРТ). Недостатком ПЭТ является использование радиоактивных изотопов [17]. Уже проведены исследования по картированию зон головного мозга, вовлекаемых в процесс восприятия обонятельного раздражения с использованием функциональной МРТ [18, 19]. К методам объективной ольфактометрии относятся функциональная МРТ [20], обонятельные вызванные потенциалы, электроольфактография, биопсия обонятельного нейроэпителия [21]. Начавшаяся в 2019 г. пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, в большинстве случаев протекающая с нарушением обоняния (до 90% случаев), вызвала новую волну активного интереса исследователей различных специальностей к проблемам диагностики и реабилитации нарушений обоняния. Среди средств лечения anosmий на данный момент активно используется лишь метод обонятельных тренировок. Понимание механизмов возникновения обонятельной дисфункции позволит в дальнейшем разработать методики по своевременной и эффективной реабилитации нарушений обоняния различной этиологии. ☺



Литература

1. Альтман Я.А., Бигдай Е.В., Вартамян И.А. и др. Биофизика сенсорных систем. Учебное пособие. СПб.: ИнформМед, 2007.
2. Букреев Н.С. Современные исследования сферы обоняния и запахов. Ученые записки Российского государственного социального университета. 2016; 2 (135): 14–21.
3. Gaudio D.I., Panella J.M. Presbynasalis. Int. Forum Allergy Rhinol. 2016; 6 (10): 1083–1087.
4. Быстрова М.Ф., Колесников С.С. Правило «один нейрон – один рецептор» в физиологии и генетике обоняния. Успехи физиологических наук. 2020; 3 (51): 3–15.
5. Волкова Н.П. Безымянные запахи: теория обоняния в «Тимее» Платона. Scholae. Философское антиковедение и классическая традиция. 2020; 2 (14): 709–727.
6. Henning H. Der Geruch. Leipzig, 1924.
7. Благовещенская Н.С. Отоневрологические симптомы и синдромы. М.: Медицина, 1990.
8. Бабияк В.И., Тулкин В.Н. Исследование обоняния (сообщение третье). Российская оториноларингология. 2008; 4: 8–15.
9. Мегрелишвили С.М., Щербакова Я.Л., Сугарова С.Б. и др. Неврологические и оториноларингологические проявления при COVID-19. Российская оториноларингология. 2021; 20 (4): 72–78.
10. Эпштейн Я.Б. Авторское свидетельство № 29224 А1 СССР, МПК А61В 10/00. Прибор для определения степени обоняния № 57114: заявл. 26.10.1929; опубл. 28.02.1933 // yandex.ru/patents/doc/SU29224A1_19330228.
11. Полянский П.И., Фролов Ю.П. Авторское свидетельство № 57558 А1 СССР, МПК А61В 5/16. Устройство для исследования и тренировки обоняния № 1849 заявл. 01.02.1939; опубл. 10.10.1940 // www.elibrary.ru/item.asp?id=39455857.
12. Amoore J. Stereochemical theory of olfaction. Nature. 1963; 198: 271–272.
13. Buck L., Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell. 1991; 65 (1): 175–187.
14. Watts G. Scientists receive Nobel prize for unravelling secrets of smell. BMJ. 2004; 329 (7470): 815.
15. Harada H., Eura Y., Shiraishi K., et al. Coherence analysis of EEG changes during olfactory stimulation. Clin. Electroencephalogr. 1998; 29 (2): 96–100.
16. Морохоев В.И. Ольфактометрия в клинической практике. Практическая медицина. 2011; 51: 19–21.
17. Радциг Е.Ю. О классификации обонятельных расстройств (по материалам отечественных и зарубежных документов). Российская оториноларингология. 2019; 18 (3): 87–92.
18. Поздняков А.В., Новиков В.А., Гребенюк М.М. и др. Роль функциональной МРТ в картировании сенсорных обонятельных зон головного мозга у добровольцев при различной подаче одоранта. Визуализация в медицине. 2020; 1 (2): 40–47.
19. Wang J., Eslinger P.J., Doty R.L., et al. Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. Brain Res. 2010; 1357: 184–194.
20. Yunpeng Z., Han P., Joshi A., Hummel T. Individual variability of olfactory fMRI in normosmia and olfactory dysfunction. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2021; 278 (2): 379–387.
21. Вахрушев С.Г., Смбалян А.С., Ермайкина Е.А. Патогенетические аспекты перцептивных расстройств функции обоняния у пациентов с атрофическим ринитом. Современные проблемы науки и образования. 2016; 6: 109.

Smell Research Methods: Historical Background and Current Trends

Yu.S. Aleksanyan¹, A.A. Krivopalov¹, E.A. Mkrtychyan²

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

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

Contact person: Yuri S. Aleksanian, y_aleksanyan@mail.ru

Sense of smell is the evolutionarily oldest system of sensory reception of the human body. In the animal world, it plays an important role, allowing individuals to detect the presence of harmful or beneficial odorous substances (odorants) in the environment, thereby participating in the formation of nutritional, protective and sexual behavior. In humans, unlike animals, a violation or loss of sense of smell does not lead to fatal consequences. When living in the conditions of modern society, sight and hearing provide the predominant volume of human interaction with the outside world. However, evolutionarily formed direct connections of the olfactory analyzer with various structures of the central nervous system cause a noticeable decrease in the quality of life of a person suffering from impaired olfactory function. Throughout the history of mankind, scientists have wondered about the nature of odors and olfaction, but tangible progress in the study of this issue was outlined only by the middle of the twentieth century, when the main theses that are relevant to this day were formulated. The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19, which began in 2019, the symptoms of which include a violation of the sense of smell, forced the entire scientific and medical world to look at this problem in a new way. However, the mechanisms of pathogenesis, treatment and rehabilitation of patients, especially those with long-term olfactory impairment, have not been fully studied. For high-quality treatment and rehabilitation of patients, reliable and objective data on the mechanisms of damage to the olfactory tract throughout its entire length are necessary: from the peripheral part to the central representations. Nowadays, modern achievements of medical science make it possible to objectify the results of research on olfactory function as much as possible and make it possible to exclude the negative influence of subjectivity of perception of olfactory stimuli on the reliability of research.

Key words: olfaction, olfactometry, the history of research, the structure of the olfactory analyzer, modern methods of diagnosing disorders



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

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

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





Возможности расширенного эндоскопического эндоназального подхода у пациентки с гигантской остеомой верхнечелюстной пазухи

С.С. Гайдуков, к.м.н., А.В. Воронов, к.м.н., А.Ю. Голубев

Адрес для переписки: Арсений Юрьевич Голубев, arseni-golubev@yandex.ru

Для цитирования: Гайдуков С.С., Воронов А.В., Голубев А.Ю. Возможности расширенного эндоскопического эндоназального подхода у пациентки с гигантской остеомой верхнечелюстной пазухи. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (49): 28–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-49-28-32

В хирургии верхнечелюстной пазухи широко используются как наружные, так и эндоскопические доступы. К основным недостаткам наружных доступов относят высокий интраоперационный травматизм с длительным восстановительным периодом и осложнениями по сравнению с функциональными эндоназальными операциями. Эндоскопические доступы можно условно разделить на функциональные и расширенные. К функциональным относят операции через средний носовой ход с расширением естественного соустья и через нижний носовой ход с закрытием образованной антростомы лоскутом в конце операции. Во время расширенных эндоскопических доступов к полости верхнечелюстной пазухи и ее структурам приходится удалять часть функционально значимых анатомических образований, что может приводить к различным осложнениям. Основной целью такой хирургии является удаление новообразований. В статье представлен клинический случай пациентки с гигантской остеомой, заполнившей практически всю верхнечелюстную пазуху слева. В анамнезе у пациентки уже имелись операции, выполненные с помощью наружных доступов. Их осуществление не позволило полностью удалить новообразование. Соответственно основная жалоба пациентки – сильная лицевая боль. Эту клиническую картину мы связали с компрессией подглазничного нерва. Нами был выполнен расширенный эндоскопический подход к верхнечелюстной пазухе с частичным удалением структур ее медиальной стенки. Благодаря этому в ходе операции нам удалось полностью удалить доброкачественное новообразование. На седьмые сутки после операции лицевая боль полностью регрессировала. Данный клинический случай демонстрирует значительные преимущества эндоназальной операции перед внешними доступами: быструю послеоперационную реабилитацию, отсутствие косметического дефекта и выраженной хирургической травмы, а также относительную функциональность вмешательства даже с таким гигантским образованием. Эндоскопические расширенные подходы к околоносовым пазухам высокоэффективны.

Ключевые слова: *остеома, расширенные эндоскопические вмешательства на околоносовых пазухах, верхнечелюстная пазуха, функциональная эндоскопическая хирургия*

Введение

В настоящее время способы хирургического лечения заболеваний верхнечелюстной пазухи подразделяют в зависимости от доступа на наружные и эндоназальные эндоскопические.

Наиболее часто применяемый доступ к верхнечелюстной пазухе через переднюю стенку был описан независимо Д. Колдуэллом в 1893 г. [1] и Г. Люком в 1897 г. [2]. Эту процедуру особенно широко использовали в XX в. На данный момент частота ее выполнения постепенно снижается, что связано с внедрением эндоскопической хирургии.

Одна из распространенных методик наружного доступа – операция Денкера, предложенная в 1906 г., основана на концепции соединения верхнечелюстной пазухи с полостью носа путем удаления передней и медиальной стенок верхнечелюстной пазухи через трансоральные или трансфациальные наружные разрезы [3]. Такая операция и ее модификации до сих пор используются при онкологических вмешательствах [4]. Негативные последствия подобной операции возникают часто. Они включают невралгию второй ветви тройничного нерва, послеоперационные парестезии средней зоны лица на стороне оперативного вмешательства, зубную боль, в ряде случа-



ев косметический дефект и облитерацию верхнечелюстной пазухи с последующим образованием мукоцеле [5]. Появление эндоскопического оборудования и детальное изучение анатомии и физиологии остиомагального комплекса способствовали широкому развитию эндоназальных подходов к верхнечелюстной пазухе, сделав эти вмешательства функциональными [6, 7]. Эндоназальное эндоскопическое расширение естественного соустья верхнечелюстной пазухи позволяет значительно улучшить состояние пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями и доставку лекарственных препаратов в полость пазухи. Кроме того, такой доступ делает возможным удаление кистоподобных новообразований и инородных тел, которые можно визуализировать через средний носовой ход [8]. При труднодоступной локализации инородных тел или доброкачественных опухолей существует множество вариантов эндоскопических эндоназальных доступов. Самыми распространенными являются инфротурбинный и прелакримальный [9–12]. Для удаления гигантских новообразований верхнечелюстной пазухи или купирования распространенного патологического процесса существуют расширенные эндоназальные эндоскопические подходы к структурам этой области [13–15]. От наружных доступов их отличают сравнительно низкий операционный травматизм, максимальное сохранение функции нервов, отсутствие или минимальный косметический дефект и быстрая реабилитация больных.

Клинический случай

Под нашим наблюдением находилась пациентка А. 32 лет с жалобами на выраженную лицевую боль в проекции верхнечелюстной пазухи слева, чувство давления на левый глаз. На фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) интенсивность боли снижалась, но полностью не купировалась. Из анамнеза известно, что впервые боль появилась более семи лет назад и при использовании НПВП полностью исчезала. Появление боли пациентка связывала с зубочелюстной патологией. При обследовании у стоматолога была обнаружена ретенция 28-го зуба, а на рентгенограмме – нарушение пневматизации верхнечелюстной пазухи слева округлой тенью костной плотности с ровными краями. В связи с постепенным нарастанием интенсивности, а также локализацией боли пациентка была госпитализирована в отделение челюстно-лицевой хирургии для планового хирургического лечения с диагнозом ретенции 28-го зуба, инородного тела левой верхнечелюстной пазухи. Выполнены оперативное лечение в объеме альвеолотомии, удаления 28-го зуба, гайморотомии слева. В ходе операции возникло массивное кровотечение, которое удалось купировать интраоперационно. Оперирующей бригадой было решено остановить операцию из-за выраженной кровопотери. Со слов пациентки, в послеоперационном периоде отмечала рвоту кофейной гущей, а также слабость. После обследования у терапевта выявлена железодефицитная анемия. Назначено соответствующее лечение.

Через три года была повторно госпитализирована по поводу увеличения интенсивности боли в то же отделение с диагнозом новообразования верхнечелюстной пазухи слева. Выполнено ревизионное оперативное лечение в объеме вскрытия верхнечелюстной пазухи по Колдуэллу – Люку с целью удаления новообразования. В раннем послеоперационном периоде болевой синдром незначительно снизился. Через полгода пациентка отметила нарастание болевого синдрома.

Со слов пациентки, с учетом сохранявшегося болевого синдрома, а также неоднократных оперативных вмешательств ей было предложено лечение в объеме резекции верхней челюсти слева, от которого она отказалась.

В 2022 г. обратилась в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи для решения вопроса об оперативном лечении и его тактике. На представленной компьютерной томограмме полости носа и околоносовых пазух визуализировалось новообразование костной плотности кольцевидной формы, заполнившее субтотально верхнечелюстную пазуху слева, размером 3,13 × 2,70 см с зоной роста в области задней стенки верхнечелюстной пазухи (рис. 1–3). Новообразование интимно прилегало к верхней, задней и медиальной стенкам верхнечелюстной пазухи с сохранением пневматизации пространства в области угла между передней и задней стенками – скуловой бухты. Имелись костные дефекты: в области задней стенки верхнечелюстной пазухи, ведущие в крыловидно-небную ямку, в области передней стенки и альвеолярного отростка верхней челюсти с сохранением мягкотканых структур в указанных областях. Наблюдались антростомы в области нижнего носового хода, дефект в медиальной трети нижней носовой раковины, а также признаки умеренного искривления перегородки носа и пневматизированных средних носовых раковин с двух сторон. Костный дефект в области задней стенки верхнечелюстной пазухи, ведущий в крыловидно-небную ямку, вероятнее всего, связан с интраоперационным повреждением во время первой операции, по поводу чего

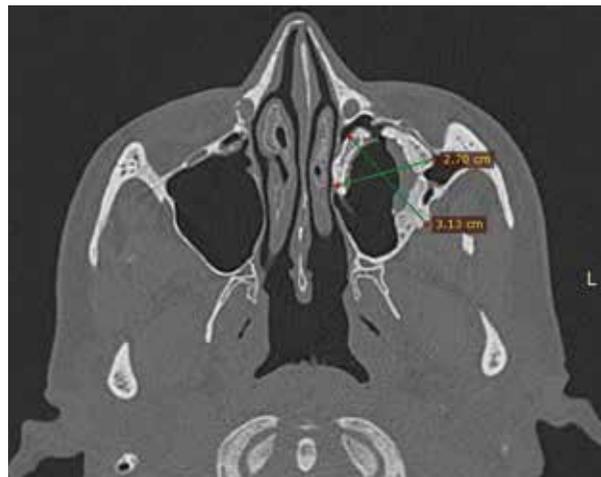


Рис. 1. Новообразование костной плотности с зоной роста из задней стенки верхнечелюстной пазухи. Кольцевидная форма обусловлена выполненной ранее кавитацией остеомы



Рис. 2. Остеома интимно прилежит к верхней стенке, с компрессией канала подглазничного нерва



Рис. 3. Костный дефект задней стенки верхнечелюстной пазухи

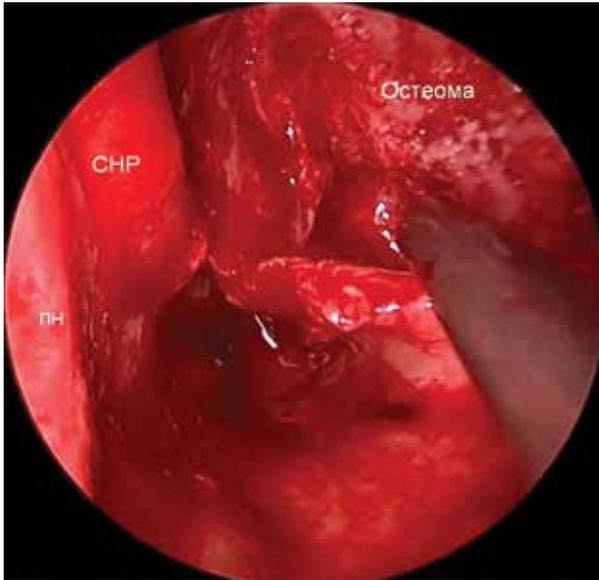


Рис. 4. Остеома в полости верхнечелюстной пазухи слева. Кончик инструмента в полости верхнечелюстной пазухи (СНР – средняя носовая раковина, ПН – перегородка носа)

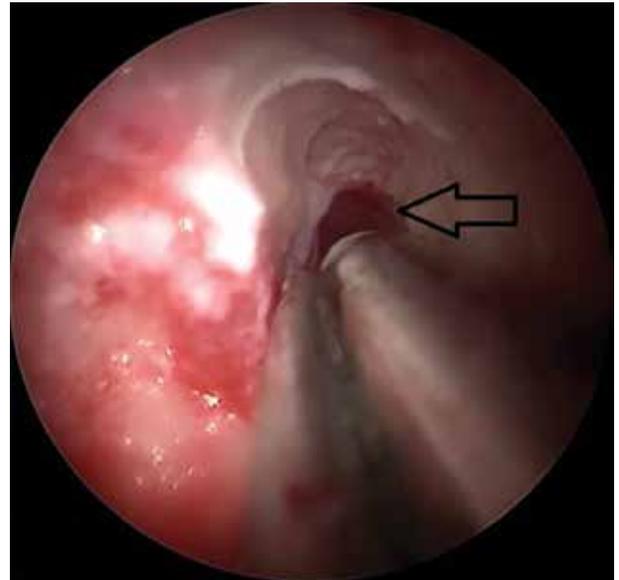


Рис. 5. Вертикальный пропил остеомы, ведущий в область скуловой бухты (стрелкой указано пространство, ведущее в скуловую бухту)

у пациентки возникли массивное интраоперационное кровотечение, травма клиновидно-небной артерии. В предоперационном периоде пациентка прошла полный осмотр и лечение у гастроэнтеролога по поводу язвы желудка, развившейся на фоне длительного и регулярного употребления НПВП. В данном случае эндоскопическая эндоназальная методика была основной тактикой хирургического лечения, однако о возможном увеличении объема операции пациентка была предупреждена. На первом этапе для лучшей визуализации пазухи выполнили частичную подслизистую резекцию искривленного участка перегородки носа в проекции нижнего и среднего носового хода. На следующем этапе осуществили прелакримальный доступ, но визуализация

образования была недостаточна. Кроме того, из-за уже имевшейся антростомы в медиальной стенке верхнечелюстной пазухи и дефекта нижней носовой раковины сформированный лоскут был нестабильный. В связи с этим было принято решение провести расширенную максиллотомию. Были удалены нижняя носовая раковина, медиальная стенка верхнечелюстной пазухи, крючковидный отросток и дистальная часть носослезного канала. При этом сохранены средняя носовая раковина и часть слезоотводящего протока (рис. 4). После сформированного широкого эндоскопического доступа и частичной редукции новообразования было принято решение фрагментировать новообразование. Сначала выполнили вертикальный пропил на границе медиальной и задней стенок, что позволи-

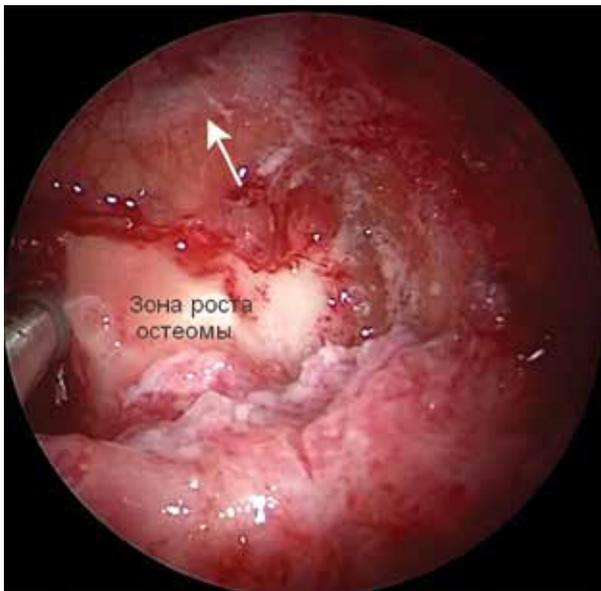


Рис. 6. Сглаженная зона роста остеомы (стрелкой указана ветвь второй пары тройничного нерва)

ло удалить часть новообразования и улучшить визуализацию. Далее сделали пропил в область угла между передней и задней стенками верхнечелюстной пазухи (скуловая бухта) для четкой визуализации границ новообразования с возможностью последующего безопасного фрагментирования новообразования в области верхней стенки (рис. 5).

Данная тактика позволила удалить единым блоком часть образования, которая прилежала к передней и верхней стенкам пазухи, без их повреждений.

Для полной фрагментации был выполнен горизонтальный пропил в области задней стенки с последующей редукцией новообразования в области зоны роста так, чтобы не определялись «ступеньки» с задней стенкой пазухи (рис. 6).

Операция завершилась тампонадой верхнечелюстной пазухи слева и полости носа гемостатическими губками. В послеоперационном периоде пациентка чувствовала себя удовлетворительно. Растампонирующее промывание полости носа было проведено на вторые сутки после операции, после чего ежедневно осуществлялась послеоперационная инструментальная санация полости носа и пазухи. Поскольку были удалены медиальная стенка и дистальный отдел слезовыводящего протока, мы ожидали рубцового стеноза с его последующей обструкцией. Однако в ходе ежедневного ухода за послеоперационной раной культы слезовыводящего протока полностью эпителизировалась (рис. 7). При надавливании в проекции слезного мешка мы получали слезу в достаточном количестве. Эпифора у пациентки не отмечалась. При выписке даны рекомендации о последующем наблюдении у оториноларинголога и офтальмолога.

В послеоперационном периоде пациентка сразу же отметила существенное снижение интенсивности боли, которая полностью исчезла через семь дней после опе-

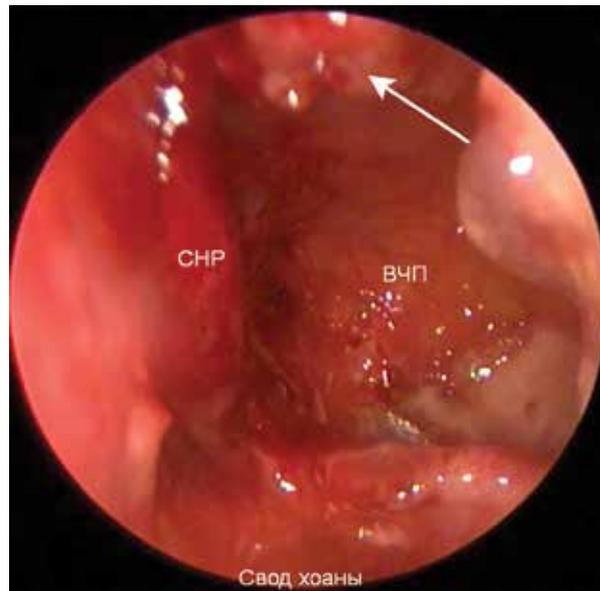


Рис. 7. Эндоскопическая картина левой половины полости носа (белой стрелкой указана функционирующая и эпителизированная культа слезовыводящего протока; СНР – средняя носовая раковина, ВЧП – верхнечелюстная пазуха)



Рис. 8. Послеоперационная компьютерная томограмма полости носа и околоносовых пазух

рации. При проведении компьютерной томографии полости носа и околоносовых пазух на восьмые сутки после операции фрагментов новообразования не отмечалось (рис. 8). На текущий момент срок наблюдения после операции составляет шесть месяцев. Жалоб со стороны ЛОР-органов у пациентки нет.

Выводы

Данный клинический случай демонстрирует значительное преимущество эндоназальной операции перед наружными доступами. Речь идет о быстрой послеоперационной реабилитации, отсутствии косметического дефекта и низком интраоперационном травматизме. Очевидными стали и такие факты, как сохранение функциональности слезовыводящего протока, отсутствие послеоперационного риносинусита, синдрома «пустого носа», а также относительная функциональность вмешательства даже при гигантском образовании. Полученные результаты позволяют говорить о высокой эффективности эндоскопических расширенных подходов к околоносовым пазухам. ☺



Литература

1. Caldwell G.W. Diseases of the accessory sinuses of the nose and improved of treatment for suppuration of the maxillary antrum. NY Med. J. Med. Record. 1893.
2. Luc H. A new method of operation for chronic empyema quick and radical cure of the maxillary sinus. Arch. Laryngol. Paris. 1897; 10: 185–207.
3. Denker A. A new way for the surgery of malignant nasal tumors. Munch. Med. Wochenschr. 1906; 53: 953–956.
4. Santamaria E., Cordeiro P.G. Reconstruction of maxillectomy and midfacial defects with free tissue transfer. J. Surg. Oncol. 2006; 94 (6): 522–531.
5. Schneider J.S., Day A., Clavenna M., et al. Early practice: external sinus surgery and procedures and complications. Otolaryngol. Clin. North Am. 2015; 48 (5): 839–850.
6. Castelnuovo P., Dallan I., Battaglia P., Bignami M. Endoscopic endonasal skull base surgery: past, present and future. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2010; 267 (5): 649–663.
7. Мареев О.В., Мареев Г.О., Ермаков И.Ю., Федосов И.В. Оценка локального мукоцилиарного клиренса среднего носового хода при различных хирургических вмешательствах у пациентов с инородными телами верхнечелюстных пазух. Российская оториноларингология. 2022; 21 (3): 70–79.
8. Дворянчиков В.В., Миронов В.Г., Черныш А.В. и др. Современные аспекты диагностики грибковых шариков придаточных пазух носа. Российская оториноларингология. 2019; 18 (3): 33–38.
9. Zhou B., Han D.M., Cui S.J., et al. Intranasal endoscopic prelacrima recess approach to maxillary sinus. Chin. Med. J. 2013; 126 (7): 1276–1280.
10. Баранская С.В., Долгов О.И. Вариант доступа к верхнечелюстной пазухе. Российская оториноларингология. 2014; 68 (1): 8–11.
11. Suzuki M., Nakamura Y., Yokotas M., et al. Modified transnasal endoscopic medial maxillectomy through prelacrima duct approach. Laryngoscope. 2017; 127 (10): 2205–2209.
12. Карпищенко С.А., Александров А.Н., Баранская С.В., Фаталиева А.Ф. Коррекция перегородки носа при вмешательствах на верхнечелюстной пазухе. Российская оториноларингология. 2018; 2: 44–47.
13. Battaglia P., Turri-Zanoni M., Lepera D., et al. Endoscopic transnasal approaches to pterygopalatine fossa tumors. Head Neck. 2016; 38 (S1): E214–E220.
14. Battaglia P., Turri-Zanoni M., Dallan I., et al. Endoscopic endonasal transpterygoid transmaxillary approach to the infratemporal and upper parapharyngeal tumors. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2014; 150 (4): 696–702.
15. Kamel R.H. Transnasal endoscopic medial maxillectomy in inverted papilloma. Laryngoscope. 1995; 105 (8): 847–853.

The Possibilities of an Extended Endoscopic Endonasal Approach in a Patient with a Giant Osteoma of the Maxillary Sinus

S.S. Gaydukov, PhD, A.V. Voronov, PhD, A.Yu. Golubev

Saint Petersburg Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

Contact person: Arseny Yu. Golubev, arseni-golubev@yandex.ru

Both external and endoscopic approaches are widely used in maxillary sinus surgery. The main disadvantages of external accesses include high intraoperative traumatism with a long recovery period and complications, compared with functional endonasal operations. Endoscopic accesses can be divided into functional and extended. Functional approaches include approaches through the middle nasal passage with the expansion of the natural anastomosis and through the lower nasal passage, with the closure of the formed antrostomy flap at the end of the operation. During extended endoscopic accesses to the maxillary sinus cavity and its structures, it is necessary to remove some of the functionally significant anatomical formations, and this, in turn, can lead to various types of complications. The main purpose of such surgery is to remove various kinds of neoplasms.

The article presents a clinical case of a patient with a giant osteoma that fills almost the entire maxillary sinus on the left. In the anamnesis, the patient had already had operations performed using external accesses, the implementation of which did not allow the neoplasm to be completely removed, and, accordingly, the main complaint in this patient – severe facial pain persisted. We associated this clinical picture with compression of the infraorbital nerve. We performed an extended endoscopic approach to the maxillary sinus with partial removal of its medial wall structures. Thanks to this, during the operation we were able to completely remove the benign neoplasm. By 7 days after surgery, the previously described facial pain had completely regressed. This example demonstrates the significant advantages of endonasal surgery compared to external approaches, namely: rapid postoperative rehabilitation of patients, absence of cosmetic defect and pronounced surgical trauma, as well as the relative functionality of the intervention even with such a giant formation. Thus, endoscopic extended approaches to the paranasal sinuses show their high efficiency.

Key word: osteoma, extended endoscopic paranasal sinuses approaches, maxillary sinus, functional endoscopic sinus surgery



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

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



ИМУНОФАН

СОВРЕМЕННЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР

Восстанавливает нарушенные показатели
клеточного и гуморального иммунитета

Сокращает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов

Восстанавливает баланс
окислительно-восстановительных реакций организма

Повышает генетическую стабильность клеток



📍 ООО НПП «БИОНОКС»: 111141, Москва,
ул. 1-я Владимирская, д. 34, корп. 1, пом. VI, ком. 1-16

☎ Горячая линия 8 800 777 98 81 🌐 www.imunofan.ru

