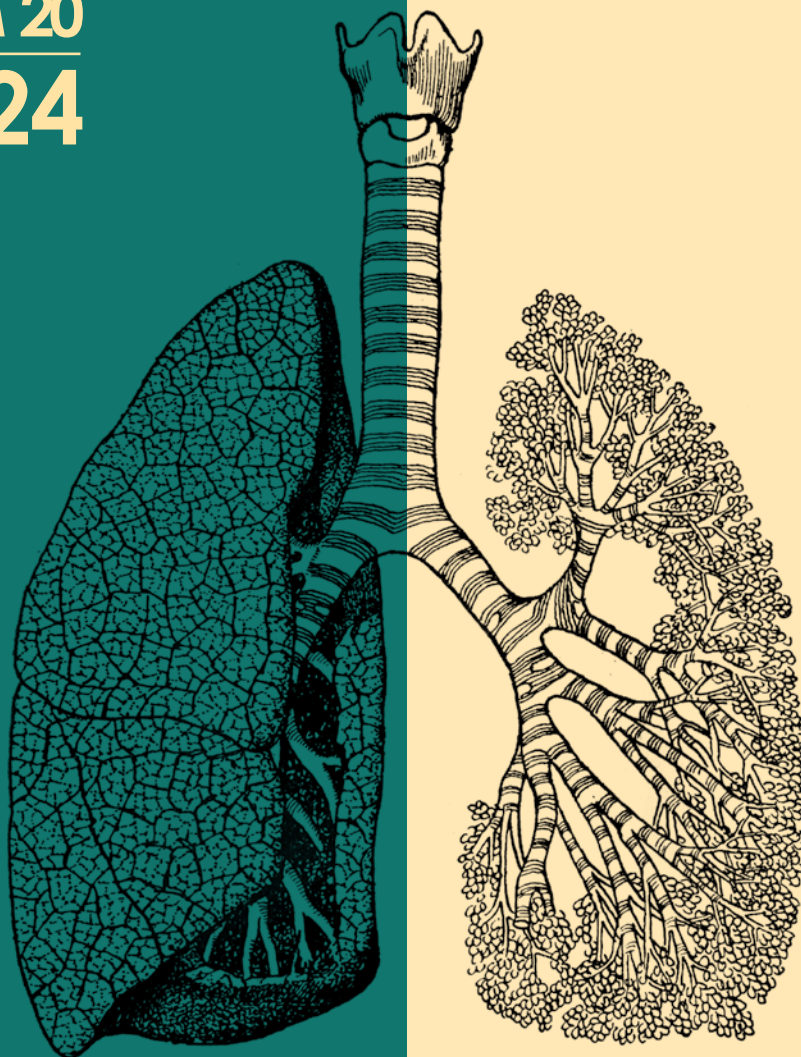


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 16 ТОМ 20  
2024ПУЛЬМОНОЛОГИЯ  
И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ №2

Профилактика острой респираторной вирусной инфекции с помощью пробиотиков

14

Роль деконгестантов в лечении пациентов с верхнечелюстным постимплантационным синуситом

28

Антибактериальная терапия при инфекциях верхних дыхательных путей: актуальное состояние и перспективы

52



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. 2024.

Том 20. № 16.

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**

А.Ю. ОВЧИННИКОВ, д.м.н., проф.

**Руководитель проекта**

«Пульмонология и оториноларингология»

А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА

(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2024.

Volume 20. Issue 16.

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**

A.Yu. OVCHINNIKOV, PhD, Prof.

**Advertising Manager**

«Pulmonology & Otorhinolaryngology»

A. PEREVEZENTSEVA

(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

## Редакционная коллегия

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

## Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
Prof., MD, PhD (Moscow)  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)  
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)  
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)  
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)  
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Kristina V. ORLOVA, 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. СМІРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

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

### Аллергология и иммунология

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

### Гастроэнтерология

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

### Дерматовенерология и дерматокосметология

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

### Кардиология и ангиология

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

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

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

#### Психиатрия

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

## Editorial Board

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

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

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

### Allergology and Immunology

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

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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

#### Psychiatry

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

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,  
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. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,  
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Тираж 25 000 экз. Выходит 4 раза в год. Свидетельство о регистрации  
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://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](http://www.umedp.ru).

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

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,  
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. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,  
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHEHILOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Print run of 25 000 copies. Published 4 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](http://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](http://www.umedp.ru).

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

# Содержание

## Клинические исследования

Д.Н. АТЛАШКИН, А.Ю. ОВЧИННИКОВ, М.А. ЭДЖЕ, Е.М. ХОН, А.Ю. ЩЕРБАКОВ  
Особенности реконструкции звукопроводящего аппарата среднего уха при санирующих вмешательствах открытого типа 6

Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, Ю.О. НИКОЛАЕВА, К.В. САВРАНСКАЯ, Н.С. РЫЖКОВА  
Сохранение нормальных показателей мукоцилиарного транспорта – основа адекватного и корректного использования местных антисептиков 10

А.Ю. ОВЧИННИКОВ, Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, Ю.О. НИКОЛАЕВА, И.В. СМИРНОВ  
О перспективах профилактики острой респираторной вирусной инфекции с помощью пробиотиков 14

## Обзор

А.Ю. ОВЧИННИКОВ, М.А. ЭДЖЕ, И.Р. ИСРАЕЛЯН, М.Н. ПОТЕМКИН  
Современный взгляд на диагностику и лечение полипозного риносинусита 20

## Клиническая практика

А.Ю. ОВЧИННИКОВ, А.В. БАКОТИНА, А.А. КАНДРАШИНА, Л.В. НАБИЕВА  
Использование новых деконгестантов у пациентов с постимплантационным верхнечелюстным синуситом 28

А.В. БАКОТИНА, М.О. ДОБРОХОТОВА, Д.А. ЛЕЖНЕВ, О.С. ДОНСКАЯ  
Роль междисциплинарного взаимодействия в профилактике постимплантационных осложнений 32

Д.А. ЛЕЖНЕВ, Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, А.В. БАКОТИНА, С.Р. КАБАРДИЕВ  
Клинико-лучевая мультимодальная диагностика хронического сфеноидита 36

Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, Ю.О. НИКОЛАЕВА, К.О. КЕШИШЕВА  
Оптимальный объем обследования для подбора эффективного лечения пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна 42

А.Ю. ОВЧИННИКОВ, М.А. ЭДЖЕ, М.Н. ПОТЕМКИН, А.А. ШВЫДУН  
Синональная гломангиоперидиома 48

## Лекции для врачей

А.Ю. ОВЧИННИКОВ, Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, Ю.О. НИКОЛАЕВА  
Актуальное состояние и перспективы антибактериальной терапии инфекций верхних дыхательных путей 52

Н.М. АБДУЛЛАЕВА, О.В. ФЕСЕНКО, А.С. БЕЛОУСОВ, К.И. СИРОТКИНА, Е.А. ЗОЛотоВА, С.В. МИЧУРИНА, Ю.А. ПЕРСОВА, М.Ю. ПЕРСОВ  
Эпидемиология и патогенез патологии, сопутствующей хронической обструктивной болезни легких 63

А.С. БЕЛОУСОВ, О.В. ФЕСЕНКО, Н.М. АБДУЛЛАЕВА, К.И. СИРОТКИНА, Е.А. ЗОЛотоВА, С.В. МИЧУРИНА, Ю.А. ПЕРСОВА, М.Ю. ПЕРСОВ, Н.В. СТУРОВ  
Особенности приверженности лечению пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 68

К.И. СИРОТКИНА, О.В. ФЕСЕНКО, А.С. БЕЛОУСОВ, Н.М. АБДУЛЛАЕВА, Е.А. ЗОЛотоВА, С.В. МИЧУРИНА, Ю.А. ПЕРСОВА, М.Ю. ПЕРСОВ  
Хроническая обструктивная болезнь легких на фоне ожирения 72

К.В. САВРАНСКАЯ, Н.С. РЫЖКОВА, Е.М. ХОН, В.А. РЯБИНИН  
Алгоритм диагностики соматосенсорного компонента тиннитуса 78

Е.А. БОЛЬШЕВИЧ, А.В. ШАБАЛИНА, М.М. ПЕТРОВА, С.С. ЗАМАЙ, Т.Н. ЗАМАЙ, В.А. СВЕТЛИЧНЫЙ, Р.А. ЗУКОВ, А.С. КИЧКАЙЛО, О.С. КОЛОВСКАЯ  
Разработка электрохимического аптасенсора для выявления возбудителя коронавирусной инфекции 82

# Contents

## Clinical Studies

D.N. ATLASHKIN, A.Yu. OVCHINNIKOV, M.A. EDZHE, Ye.M. KHON, A.Yu. SHCHERBAKOV  
Features of Reconstruction of the Middle Ear Sound-Conducting Apparatus During Open-Type Sanation Surgery

N.A. MIROSHNICHENKO, Yu.O. NIKOLAEVA, K.V. SAVRANSKAYA, N.S. RYZHKOVA  
Maintaining Normal Indicators of Mucociliary Transport Is the Basis for the Adequate and Correct Use of Local Antiseptics

A.Yu. OVCHINNIKOV, N.A. MIROSHNICHENKO, Yu.O. NIKOLAEVA, I.V. SMIRNOV  
On the Prospects of Preventing Acute Respiratory Viral Infection with Probiotics

## Review

A.Yu. OVCHINNIKOV, M.A. EDZHE, I.R. ISRAELYAN, M.N. POTEMKIN  
Current View on the Diagnosis and Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps

## Clinical Practice

A.Yu. OVCHINNIKOV, A.V. BAKOTINA, A.A. KANDRASHINA, L.V. NABIEVA  
The Use of New Decongestants in Patients with Post-Implantation Maxillary Sinusitis

A.V. BAKOTINA, M.O. DOBROKHOTOVA, D.A. LEZHNEV, O.S. DONSKAYA  
The Role of Interdisciplinary Interaction in the Prevention of Post-Implantation Complications

D.A. LEZHNEV, N.A. MIROSHNICHENKO, A.V. BAKOTINA, S.R. KABARDIYEV  
Clinical and Radiological Multimodal Diagnosis of Chronic Sphenoiditis

N.A. MIROSHNICHENKO, Yu.O. NIKOLAEVA, K.O. KESHISHEVA  
The Optimal Scope of Examination for the Selection of Effective Treatment for Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

A.Yu. OVCHINNIKOV, M.A. EDZHE, M.N. POTEMKIN, A.A. SHVYDUN  
Sinonasal Glomangiopericytoma

## Clinical Lectures

A.Yu. OVCHINNIKOV, N.A. MIROSHNICHENKO, Yu.O. NIKOLAEVA  
The Current State and Prospects of Antibacterial Therapy of Upper Respiratory Tract Infections

N.M. ABDULLAEVA, O.V. FESENKO, A.S. BELOUSOV, K.I. SIROTKINA, E.A. ZOLOTOVA, S.V. MICHURINA, Yu.A. PERSOVA, M.Yu. PERSOV  
Epidemiology and Pathogenesis of Pathology Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

A.S. BELOUSOV, O.V. FESENKO, N.M. ABDULLAEVA, K.I. SIROTKINA, Ye.A. ZOLOTOVA, S.V. MICHURINA, Yu.A. PERSOVA, M.Yu. PERSOV, N.V. STUROV  
Features of Adherence to Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

K.I. SIROTKINA, O.V. FESENKO, A.S. BELOUSOV, N.M. ABDULLAEVA, Ye.A. ZOLOTOVA, S.V. MICHURINA, Yu.A. PERSOVA, M.Yu. PERSOV  
Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obesity

K.V. SAVRANSKAYA, N.S. RYZHKOVA, Ye.M. KHON, V.A. RYABININ  
Diagnostic Algorithm for the Somatosensory Component of Tinnitus

Ye.A. BOLSHEVICH, A.V. SHABALINA, M.M. PETROVA, S.S. ZAMAY, T.N. ZAMAY, V.A. SVETLICHNY, R.A. ZUKOV, A.S. KICHKAYLO, O.S. KOLOVSKAYA  
Development of an Electrochemical Sensor for Detecting the Causative Agent of Coronavirus Infection

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы<sup>1</sup>



## Никсар улучшает качество жизни<sup>\*, 2-4</sup>

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Никсар, используя QR-код



### Базовая информация о препарате Никсар®

Международное непатентованное наименование: биластин, дозировка 20 мг. Показания к применению: Препарат Никсар показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 до 18 лет. 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. Режим дозирования и способ применения: Режим дозирования. Для лечения симптомов аллергического риноконъюнктивита и крапивницы рекомендуются следующие дозы для взрослых: по 1 таблетке препарата Никсар, что соответствует 20 мг биластина, один раз в сутки. Максимальная суточная доза биластина составляет 20 мг. При аллергическом риноконъюнктивите препарат Никсар применяется в течение всего периода контакта с аллергенами. При сезонном аллергическом риноконъюнктивите лечение может быть прекращено после исчезновения симптомов. При повторном появлении симптомов лечение можно возобновить. При круглогодичном аллергическом риноконъюнктивите лечение может продолжаться в течение периода контакта с аллергенами. При крапивнице лечение препаратом Никсар продолжается до исчезновения или облегчения симптомов. Особые группы пациентов. Пациенты с нарушением функции печени. Клинический опыт применения биластина у взрослых пациентов с печеночной недостаточностью отсутствует. Однако, поскольку биластин не подвергается метаболизму и выводится в неизменном виде с мочой и калом, не ожидается, что нарушение функции печени у взрослых пациентов может увеличить его системную экспозицию выше безопасного уровня. Таким образом, у взрослых пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. Пациенты с нарушением функции почек. По данным клинических исследований у взрослых пациентов из особых групп риска пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы биластина не требуется. Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Дети. Режим дозирования для детей старше 12 лет не отличается от режима дозирования для взрослых. Безопасность и эффективность препарата Никсар у детей в возрасте от 6 до 12 лет не установлены. Данные отсутствуют. Способ применения. Внутрь. Таблетку препарата Никсар принимать за 1 час до или через 2 часа после еды (или фруктового сока), запивая достаточным количеством воды. Распаковать таблетку предназначенную 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. Противопоказания: Гиперчувствительность к биластину или любому из вспомогательных компонентов.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Реклама.

\* - у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом и крапивницей.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Никсар®.  
2. Aliregui I, Barrio J, del Cuvillo A, et al. Bilineastine and quality of life. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:14-23.  
3. Bachert C, Kunz P, Sanchez F, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy. 2009;64(7):156-165. doi:10.1111/j.1395-9955.2008.01813.  
4. Zuberbier T, Dorfa A, Bogacka E, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Allergy. 2010;65(4):516-529. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02217

ООО «Берлин-Хем/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес [AE-BC-RU@berlin-chemie.com](mailto:AE-BC-RU@berlin-chemie.com)



# Особенности реконструкции звукопроводящего аппарата среднего уха при saniрующих вмешательствах открытого типа

Д.Н. Атлашкин, к.м.н., А.Ю. Овчинников, д.м.н., проф.,  
М.А. Эдже, к.м.н., Е.М. Хон, к.м.н., А.Ю. Щербаков, к.м.н.

Адрес для переписки: Денис Николаевич Атлашкин, dr.atlashkin@mail.ru

Для цитирования: Атлашкин Д.Н., Овчинников А.Ю., Эдже М.А. и др. Особенности реконструкции звукопроводящего аппарата среднего уха при saniрующих вмешательствах открытого типа. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 6–9.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-6-9

*Проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом, осложненным холестеатомой. Пациентам была выполнена saniрующая операция на среднем ухе открытого типа с одномоментной тимпанопластикой – с применением аутохрящевого трансплантата или титанового протеза слуховых косточек. Для восстановления звукопроводящего аппарата среднего уха при одномоментном проведении открытой saniрующей операции и тимпанопластики наиболее эффективно использование аутохрящевого трансплантата.*

**Ключевые слова:** хронический гнойный средний отит, холестеатома, оссикулопластика, тимпанопластика, saniрующая операция на среднем ухе

## Введение

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) – одно из наиболее часто встречающихся в оториноларингологии заболеваний. ХГСО имеет не только медицинское, но и социальное значение, поскольку является причиной приобретенной тугоухости и тяжелых внутричерепных осложнений, угрожающих жизни пациентов [1].

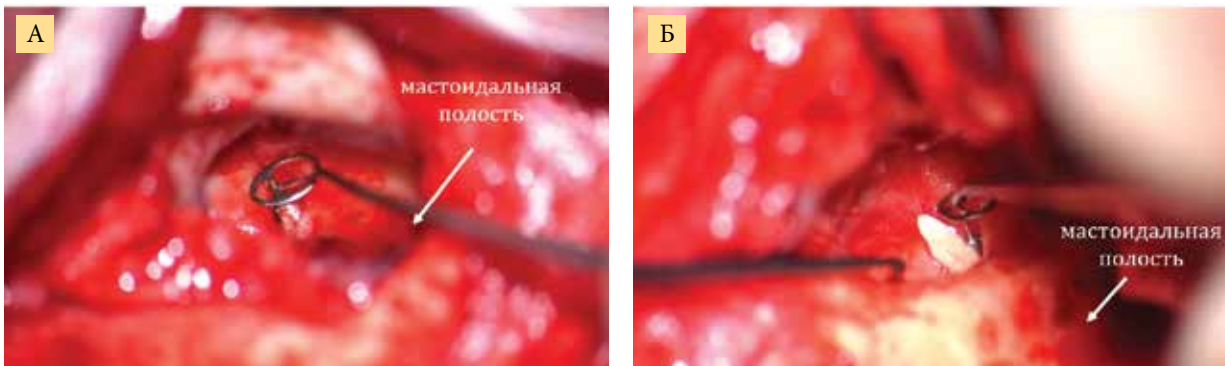
Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ХГСО страдают в среднем около 200 млн человек (10–15% населения планеты), 60% из них имеют значительное (2–4-й степени) снижение слуха [2]. Ежегодно в мире регистрируется 31 млн новых случаев заболеваемости ХГСО, в 22,6% из них у детей младше пяти лет [3]. В Российской Федерации ХГСО страдают 2–6 млн человек (до 4% населения) [1, 4].

Особую опасность представляет холестеатома, развивающаяся на фоне ХГСО. Она сопровождается прогрессивным ростом и лизисом окружающих костных структур [5]. Примерно в 80% случаев при холестеатоме наблюдается деструкция слуховых косточек [6]. Кроме того, при холестеатоме нередко имеют место головокружение, парез лицевого нерва, различные внутречереп-

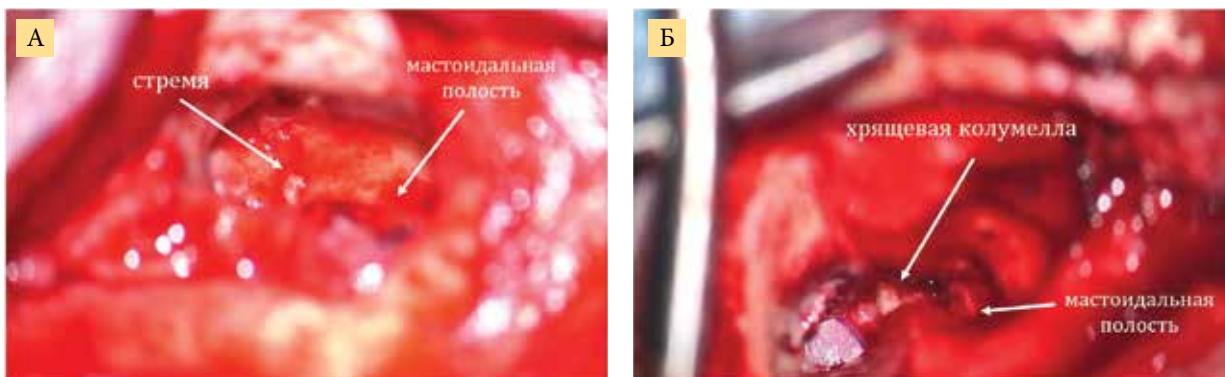
ные осложнения, включая эпи- и субдуральный абсцесс, менингит [7].

Лечение холестеатомы среднего уха исключительно хирургическое. Оперативное вмешательство направлено на полное устранение патологического процесса с целью предотвращения развития осложнений [8]. В настоящее время хирургическое лечение холестеатомы выполняется двумя способами: с сохранением задней стенки наружного слухового прохода – закрытая техника и с удалением задней стенки – открытая техника [4, 9]. Как правило, хорошая функция слуховой трубы, ограниченное распространение холестеатомы, достаточное сохранение пневматизации антрума рассматриваются хирургом как аргументы в пользу выбора закрытой техники. Небольшой размер антрума, лизис его стенок, наличие грануляций и распространенной холестеатомы представляют опасность рубцевания в послеоперационном периоде с последующим выключением ретроимпанального воздушного резервуара, что может привести к образованию ретракционного кармана неотимпанальной мембраны и рецидиву холестеатомы. В этих случаях предпочтение отдается открытой технике [10].





**Рис. 1.** Варианты оссикулопластики с помощью титановых протезов слуховых косточек: А – частичный титановый протез зафиксирован на головке стремени, Б – полный титановый протез зафиксирован на подножной пластинке стремени с помощью фрагмента хряща



**Рис. 2.** Варианты укладки неотимпанальной мембраны из хондроперихондрия: А – на головку стремени, Б – на хрящевую колумеллу, установленную на подножную пластинку стремени

Частота рецидивирования и резидуального роста холестеатомы среднего уха достаточно высока. После saniрующих вмешательств закрытого типа вероятность резидуальной холестеатомы составляет около 20%, рецидивирующей – 13% общего числа прооперированных больных [11]. После saniрующих вмешательств открытого типа указанные показатели достигают 7 и 5% соответственно [12].

В настоящее время saniрующие операции обоих типов большинство отоларингологов сочетают с одномоментной реконструкцией звукопроводящего аппарата среднего уха – тимпанопластикой (пластикой барабанной перепонки и при необходимости восстановлением цепи слуховых косточек – оссикулопластикой) [13]. Для восстановления цепи слуховых косточек применяют различные графты (как ауто-, так и алло-): плоские кости, части молоточка или наковальни, хрящи ушной раковины или реберные хрящи, а также полные или частичные титановые протезы слуховых косточек [14]. На данный момент однозначного ответа, какой именно трансплантат предпочтительнее в том или ином случае, нет.

**Цель** – сравнить эффективность применения титановых протезов и аутохрящевых трансплантатов для реконструкции звукопроводящего аппарата среднего уха при saniрующих вмешательствах открытого

типа у пациентов с хроническим гнойным средним отитом, осложненным холестеатомой.

### Материал и методы

В оториноларингологическом отделении Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины Минздрава России было проведено хирургическое лечение 20 больным ХГСО с холестеатомой. Возраст пациентов составил от 24 до 56 лет (средний возраст –  $42 \pm 0,24$  года). Всем пациентам выполнены открытая saniрующая операция с одномоментной тимпанопластикой и оссикулопластикой для реконструкции звукопроводящего аппарата среднего уха (тимпанопластика по третьему типу).

Пациенты случайным образом были распределены на две равные группы. Пациентам первой группы оссикулопластика выполнялась с помощью частичных или полных титановых протезов слуховых косточек (рис. 1), пациентам второй – с помощью колумеллы из хряща ушной раковины или без нее при сохранении суперструктуры стремени (рис. 2).

После оссикулопластики на ложе титанового протеза – головку стремени или хрящевую колумеллу накладывали неотимпанальную мембрану из хондроперихондрия козелка над каналом лицевого нерва



Рис. 3. Истончение неотимпанальной мембраны и прорезывание титанового протеза

и барабанным кольцом, отграничивая эту часть барабанной полости от аттика и остальной части послеоперационной полости.

Был проведен сравнительный анализ результатов отомикроскопии (через 14 дней, два и шесть месяцев после операции), тональной пороговой аудиометрии (через 14 дней, через два и шесть месяцев), компьютерной томографии височных костей (через шесть месяцев).

### Результаты

При отомикроскопии оценивали состоятельность неотимпанальной мембраны и ее подвижность при пробе Вальсальвы. Во всех случаях зафиксировано хорошее заживление хондроперихондриального лоскута с формированием герметичной и правильно расположенной неотимпанальной мембраны. Пробу Вальсальвы проводили при осмотре через два и шесть месяцев после хирургического вмешательства. Подвижность неотимпанальной мембраны через два месяца отмечалась у 9 пациентов первой груп-

пы и 7 пациентов – второй, через шесть месяцев – у 7 пациентов первой группы и 5 пациентов – второй. Ограничение или отсутствие подвижности неотимпанальной мембраны при выполнении пробы Вальсальвы обусловлено выраженностью рубцовых изменений и спаянностью неотимпанальной мембраны с медиальной стенкой барабанной полости. Такие послеоперационные изменения чаще имели место у пациентов второй группы (50% случаев).

У 1 пациента первой группы через шесть месяцев отмечалось прорезывание титанового протеза из-за истончения неотимпанальной мембраны за счет нарушения локальной микроциркуляции (рис. 3). Подобное явление скорее всего связано с неправильным подбором длины протеза.

При проведении тональной пороговой аудиометрии определяли среднее значение костно-воздушного интервала (КВИ) на частотах 500, 1000, 2000 и 4000 Гц у каждого пациента. При дальнейшем исследовании сравнивали среднее значение КВИ с предыдущим результатом, определяя динамику изменения показателя (таблица).

У всех пациентов обеих групп через 14 дней и через два месяца среднее значение КВИ уменьшилось. У 5 (50%) пациентов первой группы через шесть месяцев среднее значение КВИ увеличилось по сравнению с показателем, полученным по результатам предыдущего исследования. Вероятно, подобное увеличение обусловлено дислокацией титанового протеза и ухудшением звукопроводения из-за рубцово-спаечного процесса. У пациентов второй группы через шесть месяцев среднее значение КВИ изменилось незначительно.

Было проведено сравнение данных тональной пороговой аудиометрии до операции и через шесть месяцев после нее: у пациентов первой группы среднее значение КВИ уменьшилось на  $66 \pm 0,34\%$ , у пациентов второй группы – на  $72 \pm 0,27\%$  ( $p < 0,05$ ).

При проведении компьютерной томографии (КТ) височных костей через шесть месяцев после хирургического вмешательства анализировали выраженность рубцово-спаечного процесса в барабанной полости: наличие обструкции тимпанального устья слуховой трубы, рубцовой обструкции окон улитки и пред-

### Среднее значение КВИ в динамике при проведении тональной пороговой аудиометрии после хирургического лечения

Показатель		Пациент									
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
<i>Первая группа</i>											
Среднее значение КВИ, дБ	через 14 дней	38,75	42,5	37,5	22,5	35,0	32,5	37,5	32,5	38,75	40,0
	через 2 месяца	23,75↓	15↓	26,25↓	16,25↓	27,5↓	18,75↓	17,5↓	26,25↓	33,75↓	17,5↓
	через 6 месяцев	21,25↓	16,25↑	27,5↑	15↓	25,0↓	21,25↑	20,0↑	23,75↓	33,75	18,75↑
<i>Вторая группа</i>											
Среднее значение КВИ, дБ	через 14 дней	40	26,25	42,5	35,0	42,5	32,5	40,0	35	22,5	26,25
	через 2 месяца	26,25↓	17,5↓	33,75↓	27,5↓	17,5↓	26,25↓	33,75↓	27,5↓	16,25↓	18,25↓
	через 6 месяцев	23,75↓	16,25↓	32,5↓	25,0↓	15,0↓	23,75↓	26,25↓	25↓	15,0↓	17,5↓



дверия, положение неотимпанальной мембраны относительно промонториума. По данным КТ височных костей через шесть месяцев, рубцово-спаечный процесс в барабанной полости был более выражен у пациентов второй группы. У 5 (50%) пациентов второй группы выявлена спаянность неотимпанальной мембраны с медиальной стенкой барабанной полости в сочетании с обструкцией ниши окна улитки, у 3 (30%) из них зафиксирована частичная обструкция тимпанального отверстия слуховой трубы. В первой группе спаянности неотимпанальной мембраны и медиальной стенки барабанной полости не зафиксировано, в 3 (30%) случаях зарегистрирована частичная обструкция тимпанального отверстия слуховой трубы, в 2 (20%) – обструкция ниши окна преддверия за счет рубцово-спаечного процесса.

### Выводы

Сравнительный анализ полученных данных показал, что применение аутохряща при проведении открытых санирующих операций с одномоментной тимпанопластикой наиболее эффективно в сравнении с использованием титановых протезов, так как слуховая функция при использовании аутохряща восстанавливается лучше, даже несмотря на более выраженный рубцово-спаечный процесс.

При неправильном подборе длины протеза существует риск истончения неотимпанальной мембраны за счет нарушения локальной микроциркуляции. ☺

Авторы сообщают  
об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Хронический средний отит: клинические рекомендации / под ред. Ю.К. Янова. М., 2021.
2. Prevention of hearing impairment from chronic otitis media. Report of a WHO/CIBA Foundation Workshop. London, 1996.
3. Shirai N., Preciado D. Otitis media: what is new? Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2019; 27 (6): 495–498.
4. Гаров Е.В., Гарова Е.Е. Современные принципы диагностики и лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом. РМЖ. 2022; 27: 1355.
5. Yung M., Tono T., Olszewska E., et al. EAONO/JOS joint consensus statements on the definitions, classification and staging of middle ear cholesteatoma. J. Int. Adv. Otol. 2017; 13 (1): 1–8.
6. Wallis S., Atkinson H., Coatesworth A.P. Chronic otitis media. Postgrad. Med. 2015; 127 (4): 391–395.
7. Пчеленок Е.В., Тарасова О.Ю., Косяков С.Я. Новая классификация холестеатомы EAONO/JOS и хирургических вмешательств на среднем ухе SAMEO-АТО: актуальность и клиническая значимость. Consilium Medicum. 2021; 23 (12): 956–960.
8. Тос М. Руководство по хирургии среднего уха. Т. 1. Томск: Thime Verlag, 2004.
9. Nonnurappa V., Mahajan N., Vijayendra V.K., et al. Management of attic retraction. Laryngol. Otol. 2023; 137 (11): 1272–1276.
10. Brar S. Monozygotic twins and cholesteatomas: nature or nurture? Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2023; 280 (12): 5649–5654.
11. Sanna M., Sunose H., Mancini F., Russo A. Middle ear and mastoid microsurgery. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2003.
12. Kim M., Choi J. Hearing outcomes according to the types of mastoidectomy: a comparison between CWU and CWD mastoidectomy. Clin. Exp. Otorhinolaryngol. 2010; 3 (12): 203–206.
13. Русецкий Ю.Ю., Чернова О.В., Мейтель И.Ю. и др. Облитерация полостей среднего уха у детей: современное состояние проблемы и наш первый опыт. Вестник оториноларингологии. 2021; 86 (2): 21–27.
14. Семенов В.Ф., Семенов Ф.В., Величко М.А. Сравнение аутогоспрантатата и титановых протезов в первичной оссиклопластике при выполнении модифицированной радикальной мастоидэктомии. Российская оториноларингология. 2019; 18 (3): 49–53.

### Features of Reconstruction of the Middle Ear Sound-Conducting Apparatus During Open-Type Sanation Surgery

D.N. Atlashkin, PhD, A.Yu. Ovchinnikov, PhD, Prof., M.A. Edzhe, PhD, Ye.M. Khon, PhD, A.Yu. Shcherbakov, PhD

Russian University of Medicine

Contact person: Denis N. Atlashkin, dr.atlashkin@mail.ru

*This article provides a comparative analysis of the results of surgical treatment of patients with chronic purulent otitis media complicated by cholesteatoma. The patients underwent open-type sanation surgery on the middle ear with simultaneous tympanoplasty – using an autcartilaginous graft or using a titanium prosthesis of the auditory ossicles. To restore the sound-conducting apparatus of the middle ear during a simultaneous open sanation operation and tympanoplasty, the use of an autcartilaginous graft is most effective.*

**Keywords:** chronic purulent otitis media, cholesteatoma, ossiculoplasty, tympanoplasty, sanation surgery on the middle ear



# Сохранение нормальных показателей мукоцилиарного транспорта – основа адекватного и корректного использования местных антисептиков

Н.А. Мирошниченко, д.м.н., проф., Ю.О. Николаева, к.м.н.,  
К.В. Савранская, к.м.н., Н.С. Рыжкова

Адрес для переписки: Кристина Викторовна Савранская, kristina.savranskaya@gmail.com

Для цитирования: Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О., Савранская К.В., Рыжкова Н.С. Сохранение нормальных показателей мукоцилиарного транспорта – основа адекватного и корректного использования местных антисептиков. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 10–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-10-13

**Цель исследования** – оценить влияние средства Вироксинол® Плюс на слизистую оболочку полости носа и мукоцилиарный клиренс у здоровых добровольцев.

**Задачи исследования** – проанализировать с помощью частиц-метчиков влияние средства для слизистой оболочки носа Вироксинол® Плюс на скорость мукоцилиарного транспорта у здоровых пациентов; провести визуальную оценку состояния слизистой оболочки полости носа при использовании средства Вироксинол® Плюс и определить переносимость препарата.

**Выводы.** Показано, что Вироксинол® Плюс не оказывает отрицательного влияния на состояние слизистой оболочки полости носа, а также на скорость мукоцилиарного транспорта. У здоровых добровольцев на фоне применения данного средства не зафиксировано риноскопических изменений слизистой оболочки при эндоскопическом осмотре. Кроме того, не зарегистрировано ни одного случая развития нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** мукоцилиарный транспорт, мукоцилиарный клиренс, слизистая оболочка полости носа, Вироксинол Плюс

## Введение

Полость носа и околоносовые пазухи выполняют множество функций. Одной из основных является защитная. Обширная эпителиальная поверхность дыхательных путей на всем протяжении от слизистой оболочки полости носа до альвеол ежедневно подвергается контакту с вирусными и бактериальными патогенами, твердыми частицами и потенциально вредоносными газообразными веществами [1]. Важной характеристикой топических антисептиков,

применяемых при острой воспалительной патологии полости носа, носоглотки, околоносовых пазух, кроме широкого спектра действия в отношении основных возбудителей риносинусита и щадящего воздействия на микробиом является отсутствие угнетающего эффекта на мукоцилиарный клиренс [2]. Ранее нами было описано исследование, в котором использование средства для слизистой оболочки носа Вироксинол® Плюс позволило быстрее достичь улучшения самочувствия пациентов с острой респи-



ракторной вирусной инфекцией, снизить нагрузку деконгестантами, а также предотвратить развитие бактериальных осложнений со стороны лор-органов за счет подавления патогенной флоры на ранних этапах лечения [3].

Для оценки состояния мукоцилиарного транспорта обычно используются следующие методы: сахаринный тест (СТ), микровидеооскопический осмотр, определение времени перемещения частиц-метчиков. СТ считается легко воспроизводимым, недорогим, доступным и простым для выполнения даже у большого количества исследуемых [4, 5]. Однако данный метод субъективен, поскольку требует осознанного ответа от испытуемого, в какой момент он начинает ощущать вкус [6]. Искажение времени СТ может быть связано как с неправильным выполнением инструкции, так и с нарушениями вкусовой чувствительности, которая может проявляться у 20,3–88,0% пациентов, перенесших COVID-19, и сохраняться у части из них в течение 61–76 дней и более после выздоровления [7]. Микровидеооскопический осмотр соскоба слизистой оболочки полости носа с проведением видеозахвата участков мерцательно-эпителия и компьютерным анализом полученного изображения (подсчет частоты биения ресничек) является объективным и показательным методом. В то же время он может быть недостаточно точным, поскольку механическое воздействие на высокочувствительный мукоцилиарный транспорт способно влиять на итоговый результат исследования [8]. Кроме того, микровидеооскопия требует специального оснащения, а также наличия навыков у специалиста, проводящего данную пробу [9], а следовательно, в рутинной практике врача неприменима. В связи с этим для определения влияния средства для слизистой оболочки носа Вироксинол® Плюс на мукоцилиарный клиренс нами было выбрано определение времени перемещения частиц-метчиков как простой, доступный, недорогой и достаточно объективный метод, результаты которого могут быть подтверждены с помощью фото- и видеофиксации эндоскопического исследования полости носа и мезофарингоскопии.

**Цель исследования** – оценить влияние средства Вироксинол® Плюс на слизистую оболочку полости носа и мукоцилиарный клиренс (МЦК) у здоровых добровольцев.

**Задачи исследования** – оценить с помощью частиц-метчиков влияние средства для слизистой оболочки

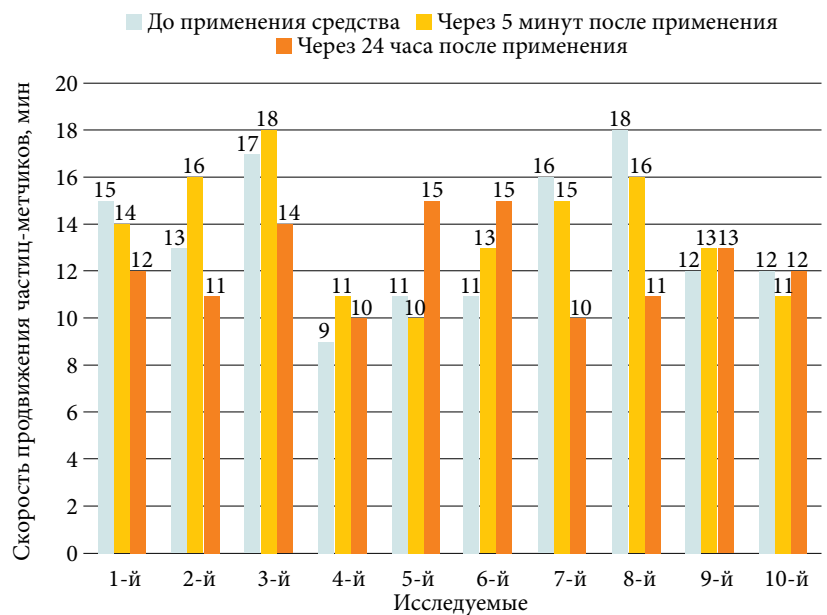
носа Вироксинол® Плюс на скорость мукоцилиарного транспорта у здоровых пациентов; провести визуальную оценку состояния слизистой оболочки полости носа при использовании средства Вироксинол® Плюс и определить переносимость препарата.

## Материал и методы

Дизайн клинического исследования предусматривал формирование основной группы из десяти здоровых добровольцев. В исследование включались здоровые добровольцы в возрасте 20–25 лет без признаков острой воспалительной патологии со стороны верхних дыхательных путей и без выраженного нарушения анатомии полости носа. Все участники подписывали информированное согласие.

**Таблица 1. Интерпретация результатов применения частиц-метчиков для изучения МЦК**

Результат	Время прохождения частицами определенного пути
Норма	10–20 минут
1-я степень	20–30 минут
2-я степень	31–60 минут
3-я степень	Свыше 60 минут



**Рис. 1. Скорость продвижения частиц-метчиков у 10 исследуемых до и после применения средства для слизистой оболочки носа Вироксинол® Плюс**

**Таблица 2. Скорость МЦК до и после применения средства для слизистой оболочки носа Вироксинол® Плюс**

Этап исследования	Значение в группе, мин		
	минимальное	максимальное	среднее
До применения средства	9	18	13,2 ± 3,1
Через 5 минут после применения средства	10	18	13,6 ± 2,6
Через 24 часа после применения средства	10	15	12,3 ± 1,9

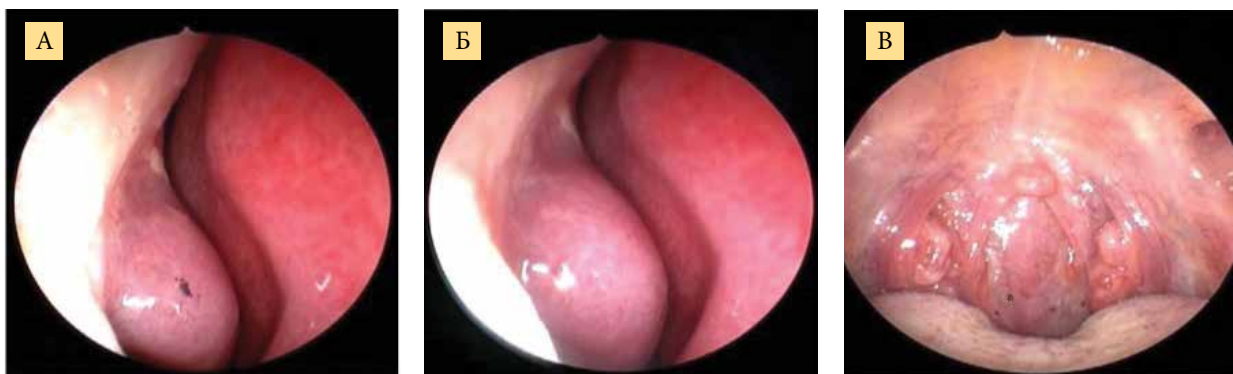


Рис. 2. Эндоскопические изображения полости носа и задней стенки глотки во время исследования перемещения частиц-метчиков (А – 0 минут наблюдения, Б – 3 минуты наблюдения, В – 12 минут наблюдения)

У всех исследуемых введение частиц-метчиков выполнялось трижды: до применения средства для слизистой оболочки носа Вироксинол® Плюс, через пять минут и 24 часа после введения. В качестве частиц-метчиков был выбран активированный уголь, частицы которого помещались на передний край нижней носовой раковины под контролем эндоскопа. Затем каждую минуту проверялась динамика продвижения частиц-метчиков в полости носа, а далее – по задней стенке глотки с помощью эндоскопа.

При оценке полученных результатов ориентировались на данные, указанные в Национальном руководстве [10] (табл. 1).

Для участия в исследовании были отобраны пациенты, скорость продвижения частиц-метчиков которых попадала в интервал, соответствующий норме. Результаты замера скорости МЦК представлены в табл. 2 и на рис. 1.

Процесс эндоскопического контроля за перемещением частиц-метчиков показан на рис. 2.

Кроме того, в ходе исследования оценивали состояние слизистой оболочки полости носа до и после

применения средства Вироксинол® Плюс путем проведения эндоскопии, а также отмечали (субъективно и объективно) развитие нежелательных явлений. Ни у одного из 10 здоровых добровольцев не зафиксировано негативных изменений слизистой оболочки полости носа после введения исследуемого средства, а также развития нежелательных явлений.

## Выводы

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы.

1. Исследуемое средство для слизистой оболочки носа Вироксинол® Плюс не оказывает отрицательного влияния на состояние слизистой оболочки полости носа, а также на скорость мукоцилиарного транспорта.
2. При использовании средства Вироксинол® Плюс у здоровых добровольцев не зафиксировано риноскопических изменений слизистой оболочки при эндоскопическом осмотре.
3. В ходе исследования не зарегистрировано ни одного случая развития нежелательных явлений. ☺

## Литература

1. Bustamante-Marin X.M., Ostrowski L.E. Cilia and mucociliary clearance. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2017; 9 (4): a028241.
2. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Туриева В.В. Местное лечение острого риносинусита в эпоху COVID-19. Медицинский совет. 2022; 16 (20): 53–63.
3. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О. Новые подходы к профилактике бактериальных осложнений лор-органов при острой респираторной вирусной инфекции. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (3): 24–32.
4. Stanley P.J., MacWilliam L., Greenstone M.A., et al. Efficacy of a saccharin test for screening to detect abnormal mucociliary clearance. Er. J. Dis. Chest. 1984; 78 (1): 62–65.
5. Corbo G.M., Foresi A., Bonfitto P., et al. Measurement of nasal mucociliary clearance. Arch. Dis. Child. 1989; 64 (4): 546–550.
6. Лаберко Е.Л., Талалаев А.Г., Богомилский М.Р., Буллик А.В. Методика объективного изучения состояния мукоцилиарного клиренса у детей. Вестник оториноларингологии. 2015; 80 (2): 40–44.
7. Жукова Н.Г., Кичеров Н.А., Семькин М.Е. Нарушения вкусоощущения при COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122 (12): 23–31.
8. Кобылянский В.И. Методы исследования мукоцилиарной системы: возможности и перспективы (обзор). Терапевтический архив. 2001; 3: 73–76.



9. Rusznak C., Devalia J.L., Lozewicz S., Davies R.J. The assessment of nasal mucociliary clearance and the effect of drugs. *Respir. Med.* 1994; 88 (2): 89–101.
10. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. М.П. Богомильского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.

### Maintaining Normal Indicators of Mucociliary Transport Is the Basis for the Adequate and Correct Use of Local Antiseptics

N.A. Miroshnichenko, PhD, Prof., Yu.O. Nikolaeva, PhD, K.V. Savranskaya, PhD, N.S. Ryzhkova

*Russian University of Medicine*

Contact person: Kristina V. Savranskaya, kristina.savranskaya@gmail.com

**The purpose of the study** is to evaluate the effect of Viroxynol® Plus on the nasal mucosa and mucociliary clearance in healthy volunteers.

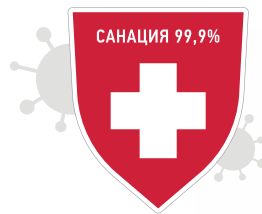
**The objectives of the study** are to analyze, using tracer particles, the effect of the nasal mucosal agent Viroxynol® Plus on the rate of mucociliary transport in healthy patients; to carry out a visual assessment of the condition of the nasal mucosa when using Viroxynol® Plus, determine the tolerability of the drug.

**Conclusions.** It has been shown that Viroxynol® Plus, it does not adversely affect the condition of the nasal mucosa, as well as the speed of mucociliary transport. In healthy volunteers, rhinoscopic changes of the mucous membrane during endoscopic examination were not recorded against the background of the use of this drug. In addition, no cases of adverse events have been reported.

**Keywords:** mucociliary transport, mucociliary clearance, nasal mucosa, Viroxynol Plus



Реклама



## ВИРОКСИНОЛ®

СИЛА АКТИВНОГО КИСЛОРОДА ПРОТИВ  
ВИРУСОВ, БАКТЕРИЙ, ГРИБОВ



ПРИ РИНИТАХ  
И СИНУСИТАХ



- Сохраняет нормальную функцию мукоцилиарного клиренса
- Подавляет рост патогенной микрофлоры
- Демонстрирует хорошую переносимость

 ИнтелБИО

\* Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О., Савранская К.В., Рыжкова Н.С.  
Сохранение нормальных показателей мукоцилиарного транспорта –  
основа адекватного и корректного использования местных антисептиков.  
Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 10–13.  
DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-10-13



# О перспективах профилактики острой респираторной вирусной инфекции с помощью пробиотиков

А.Ю. Овчинников, д.м.н., проф., Н.А. Мирошниченко, д.м.н., проф.,  
Ю.О. Николаева, к.м.н., И.В. Смирнов, к.м.н.

Адрес для переписки: Андрей Юрьевич Овчинников, lorent1@mail.ru

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О., Смирнов И.В. О перспективах профилактики острой респираторной вирусной инфекции с помощью пробиотиков. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 14–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-14-18

*В статье представлен опыт применения пробиотического средства БактоБЛИС, содержащего штамм Streptococcus salivarius K12 (SsK12). Респираторный пробиотик SsK12 характеризуется способностью колонизации слизистой оболочки и лимфоидных образований глотки, ингибирования роста респираторных патогенов, резистентных к антибактериальной терапии. На основании результатов проведенного исследования сделан вывод о профилактическом эффекте SsK12 на фоне трехмесячного курса пробиотической терапии у пациентов, часто переносящих респираторную инфекцию. SsK12 характеризуется высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью, отсутствием побочных эффектов, токсического, местно-раздражающего действия при длительном применении и подтвержденной антимикробной активностью в отношении патогенной, условно-патогенной флоры, низким риском развития микробной полирезистентности. Применение SsK12 с профилактической целью способствует уменьшению патогенной микробной обсемененности слизистой оболочки ротоглотки, коррекции дисбиотических состояний, улучшению иммунного ответа.*

**Ключевые слова:** респираторная инфекция, пробиотическое средство, Streptococcus salivarius K12, БактоБЛИС, респираторный пробиотик, профилактический курс

## Введение

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) – самое частое заболевание, которое поражает людей независимо от возраста, пола, места проживания, социального статуса. Инфекция проникает в организм через верхние дыхательные пути. Входными воротами служит главным обра-

зом слизистая оболочка полости носа, рта и ротоглотки. Опасность представляют осложнения вирусной инфекции – бактериальное воспаление, хронические процессы, необратимые изменения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Поэтому целесообразна не только терапия, но и своевременная профилактика ОРВИ [1].





По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый взрослый человек в среднем 2–4 раза в год болеет острыми респираторными заболеваниями, школьник – четыре-пять раз, ребенок дошкольного возраста – шесть раз. Ребенок первого года жизни переносит от двух до 12 эпизодов респираторной инфекции [2]. Сокращение кратности и тяжести эпизодов ОРВИ – актуальная задача современной медицины.

Острый ринофарингит считается наиболее распространенным проявлением респираторной инфекции [3]. На фоне вирусной нагрузки на верхние дыхательные пути нарушается постоянство микробиоты, снижается местная иммунная защита, а следовательно, активируются патогенные бактерии [4, 5]. Микробиота полости рта – совокупность представителей различных таксономических групп микроорганизмов, населяющих полость рта как своеобразную экологическую нишу организма человека, вступающих в биохимические, иммунологические и прочие взаимодействия с макроорганизмом и друг с другом [6].

Одни из самых серьезных проблем современной медицины – возросшая резистентность патогенных микробов к основным группам антибиотиков и тенденция к увеличению количества антибиотикорезистентных штаммов. Применение пробиотиков в клинической практике становится наиболее перспективным направлением в аспекте профилактики бактериальных инфекций, вызванных резистентными микробами [7–9].

Таким образом, своевременная профилактика острой респираторной инфекции, в том числе с применением пробиотиков, позволяет предупредить развитие тяжелых форм заболевания и бактериальных осложнений [10].

Сказанное обуславливает интерес практикующих специалистов к поиску новых эффективных лекарственных препаратов. Одним из них является препарат БактоБЛИС, содержащий штамм *Streptococcus salivarius* K12 (SsK12). SsK12 – представитель нормальной микрофлоры ротовой полости и ротоглотки. Это первая линия защиты организма от проникновения респираторных инфекций, формирующаяся у человека сразу после рождения и угнетающая рост болезнетворных представителей микрофлоры [11]. SsK12 препятствуют дальнейшему инфицированию слизистой оболочки болезнетворными бактериями и грибами рода *Candida* [12]. БактоБЛИС способствует поддержанию и укреплению местного иммунитета за счет влияния на микрофлору полости рта [13].

Цель – оценить переносимость, безопасность, клиническую эффективность и влияние на частоту развития и тяжесть течения респираторной инфекции профилактического применения препарата БактоБЛИС в течение трех месяцев у здоровых добровольцев.

## Материал и методы

Дизайн проспективного наблюдательного исследования пробиотического средства БактоБЛИС предусматривал визиты пациентов в дни 0–1-й, 45-й ± 3, 90-й ± 3, 180-й ± 3. В исследование были включены 100 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 30 лет без воспалительной патологии со стороны лор-органов. Пациенты были разделены поровну на две группы – основную и контрольную. В основной группе препарат БактоБЛИС назначали ежедневно перед сном по одной таблетке в течение трех месяцев. Пациенты контрольной группы использовали обычный режим без назначения дополнительных препаратов.

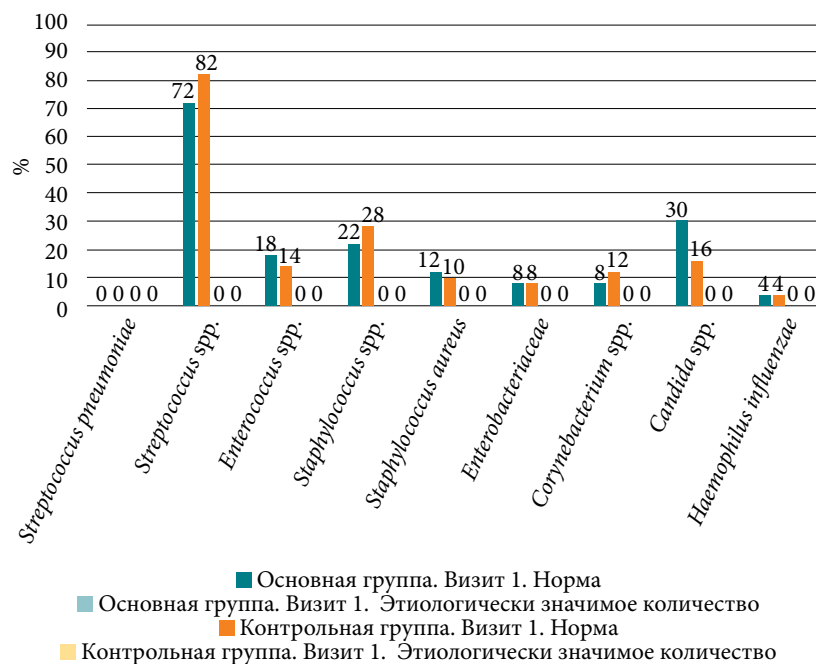


Рис. 1. Микрофлора, определенная на визите 1 (день 0–1-й)

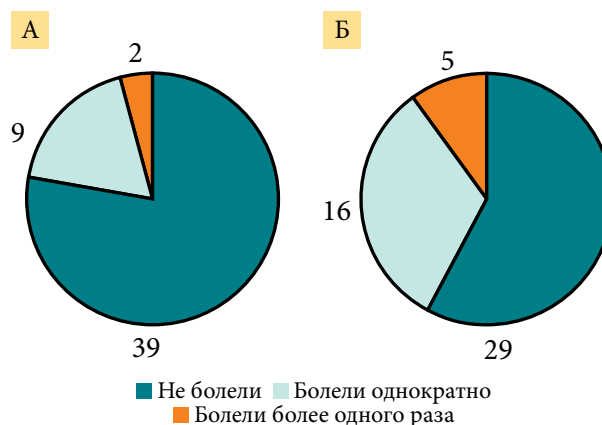


Рис. 2. Распределение неболевших и перенесших эпизод/эпизоды ОРВИ за полтора месяца наблюдения (А – основная группа, Б – контрольная группа)

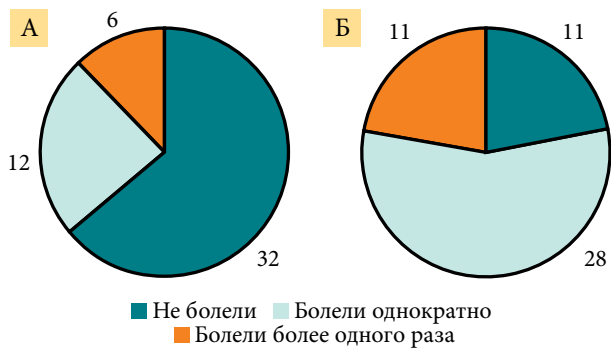


Рис. 3. Распределение неболевших и перенесших эпизод/эпизоды ОРВИ за три месяца наблюдения (А – основная группа, Б – контрольная группа)

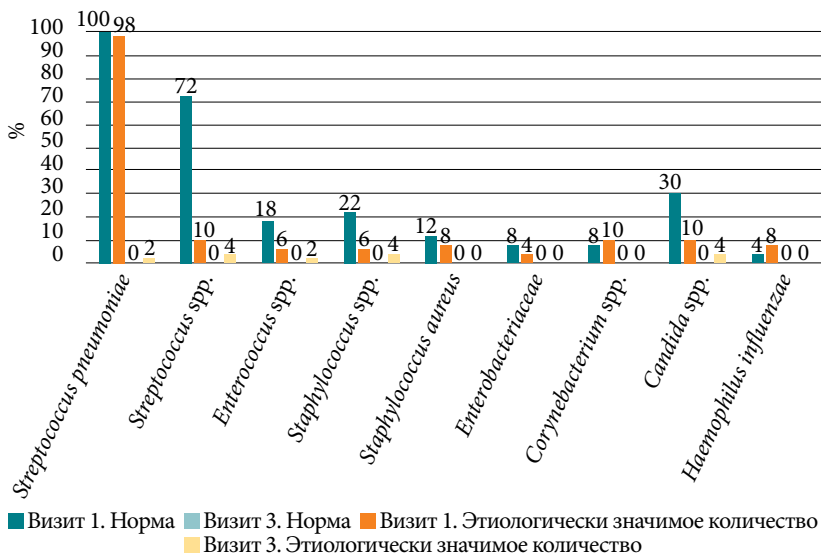


Рис. 4. Выявление патогенной флоры на визитах 1 (день 0–1-й) и 3 (день 90-й ± 3) у пациентов основной группы

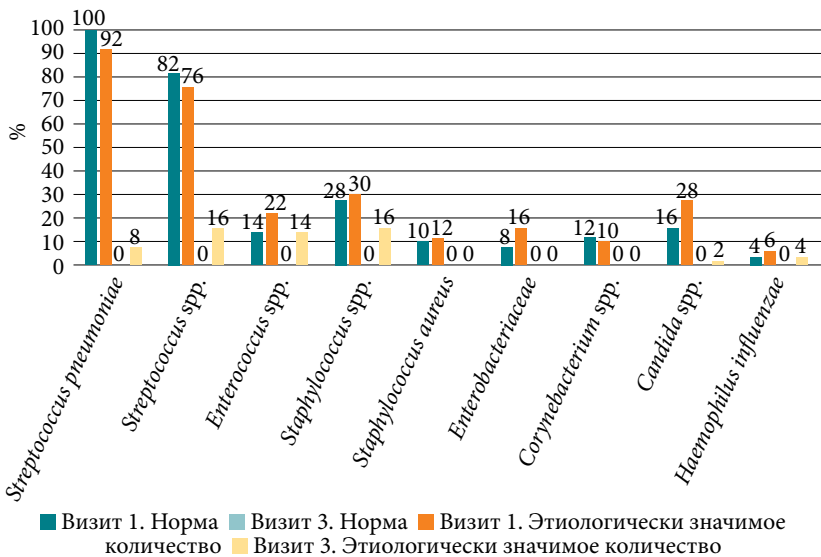


Рис. 5. Выявление патогенной флоры на визитах 1 (день 0–1-й) и 3 (день 90-й ± 3) у пациентов контрольной группы

## Результаты

**Визит 1 (0–1-й день).** У всех пациентов были взяты мазки с задней стенки глотки. У некоторых участников исследования были выявлены патогенные микроорганизмы в клинически незначимом количестве (рис. 1). Рост патогенной микрофлоры не обнаружен у 4 пациентов основной и 5 пациентов контрольной группы.

**Визит 2 (день 45-й ± 3).** Согласно результатам опроса, 68 пациентов (39 в основной группе, 29 – в контрольной) за прошедшее время не имели клинических проявлений ОРВИ. Как показал анализ дневников самонаблюдения, ОРВИ перенесли 11 пациентов основной группы (двое дважды) и 21 пациент контрольной группы (пятеро дважды) (рис. 2). Антибактериальные препараты для лечения заболеваний, возникших во время исследования, принимали 1 пациент основной и 5 пациентов контрольной группы.

**Визит 3 (день 90-й ± 3).** Как показал опрос, у 43 пациентов (32 в основной, 11 в контрольной группе) за прошедшие три месяца не было клинических проявлений ОРВИ. На основании анализа дневников самонаблюдения установлено, что ОРВИ перенесли 18 пациентов основной группы (шестеро более одного раза) и 39 – контрольной (11 свыше одного раза) (рис. 3). Системную антибактериальную терапию заболевания, возникшего во время исследования, получали 2 пациента основной и 9 – контрольной группы. Результаты обследования на визите 3, а также сравнительная характеристика пациентов обеих групп на визитах 1 и 3 представлены на рис. 4–6.

Рост патогенной микрофлоры не выявлен у 9 пациентов основной и 2 – контрольной группы.

**Визит 4 (через шесть месяцев).** Как показал опрос, за прошедшие шесть месяцев клинических проявлений ОРВИ не выявлено у 34 пациентов (26 в основной и 8 в контрольной группе). На основании анализа дневников самонаблюдения установлено, что ОРВИ перенесли 24 пациента основной группы (шестеро более одного раза) и 42 – контрольной (15 более одного раза) (рис. 7). Системную антибактериальную терапию заболевания, возникшего во время исследования, получали 3 пациента основной и 12 – контрольной группы. Результаты обследования на визите 4 и сравнительная характеристика пациентов обеих групп представлены на рис. 8.

Рост патогенной микрофлоры не выявлен у 24 пациентов основной и 5 – контрольной группы.

## Заключение

За три месяца наблюдения клинических проявлений ОРВИ не имели 43 пациента (32 в основной и 11 в контрольной группе). После анализа дневников самонаблюдения установлено, что ОРВИ перенесли 18 пациентов основной группы (шестеро более одного раза) и 39 – контрольной (11 более одного раза).

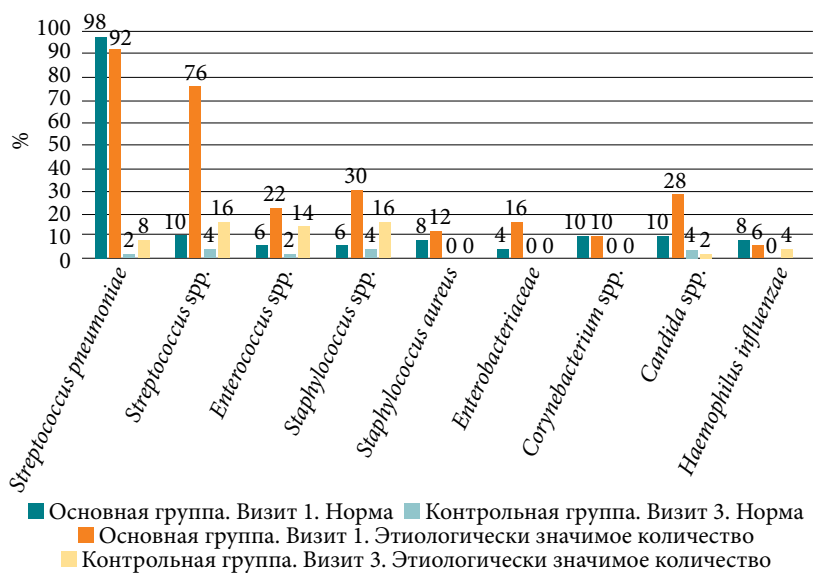


Рис. 6. Выявление возбудителей на визите 3 (день 90-й ± 3)

Антибактериальные препараты для терапии заболеваний, возникших во время исследования, принимали 3 пациента основной и 9 – контрольной группы.

При анализе посевов мазков из ротоглотки на визите 3 рост патогенной микрофлоры не выявлен у 9 пациентов основной и 2 – контрольной группы. За шесть месяцев наблюдения клинических проявлений ОРВИ не имели 34 пациента (26 в основной и 8 в контрольной группе).

После анализа дневников самонаблюдения установлено, что ОРВИ перенесли 24 пациента основной группы (шестеро более одного раза) и 42 пациента – контрольной (15 более одного раза).

Антибактериальные препараты для терапии заболеваний, возникших во время исследования, принимали 3 пациента основной группы и 12 – контрольной.

При анализе посевов мазков из ротоглотки на визите 3 рост патогенной микрофлоры не выявлен у 24 пациентов основной и 5 – контрольной группы.

### Выводы

На основании результатов проведенного исследования сделан вывод о профилактическом эффекте трехмесячной курсовой пробиотической терапии препаратом БактоБЛИС. Его применение ассоциируется с уменьшением патогенной микробной обсемененности слизистой оболочки ротоглотки за счет коррекции дисбиотического состояния, восстановлением микробиотического равновесия и улучшением местного иммунитета.

К визиту 4 (через шесть месяцев наблюдения) ОРВИ перенесли 24 (48%) пациента основной груп-

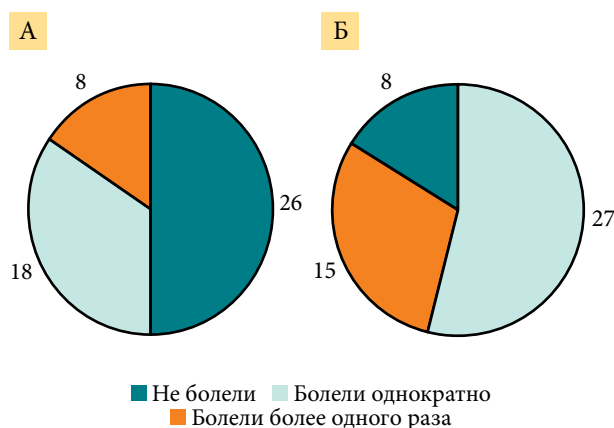


Рис. 7. Распределение неболевших и перенесших эпизод/эпизоды ОРВИ за шестимесячный период наблюдения (А – основная группа, Б – контрольная группа)

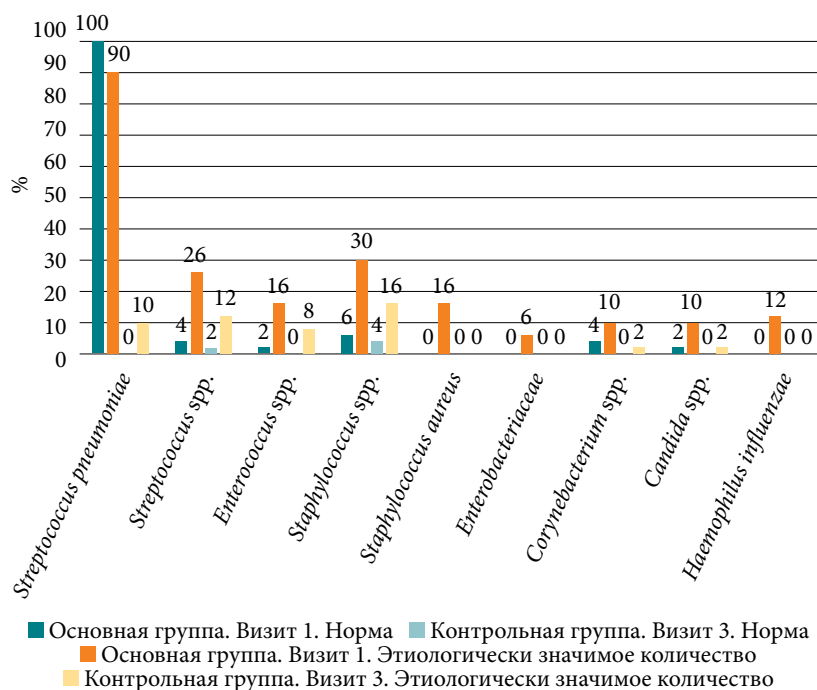


Рис. 8. Выявление возбудителей на визите 3 (день 90-й ± 3)

пы (шестеро более одного раза) и 42 (84%) – контрольной (15 более одного раза). Это подтверждает эффективность препарата БактоБЛИС как средства профилактики ОРВИ.

Кроме того, за указанный период системную антибактериальную терапию заболевания, возникшего во время исследования, получили 3 (6%) пациента основной и 12 (24%) – контрольной группы. Исходя из этого, можно сделать вывод, что БактоБЛИС снижает нагрузку антимикробными препаратами за счет профилактики развития бактериальных осложнений.



В результате наблюдения за пациентами в течение шести месяцев установлено, что БактоБЛИС имеет высокий профиль безопасности, хорошую переносимость, лишен побочных эффектов, ток-

сического и местно-раздражающего действия при длительном применении, демонстрирует доказанную антимикробную активность в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры. ☼

## Литература

1. Тарасова Г.Д., Лавренова Г.В., Куликова О.А. и др. Вирусные заболевания ЛОР-органов. *Folia Otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2017; 23 (1): 25–33.
2. ОРВИ и грипп: в помощь практикующему врачу / под ред. Е.П. Сельникова, О.В. Калюжина. М.: Медицинское информационное агентство, 2015.
3. Острый синусит. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2021 // [cr.minzdrav.gov.ru/schema/313\\_2](http://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2).
4. Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018; 21 (3): 325–328.
5. Van Cauwenberge P., Ingels K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. *Acta Otolaryngol.* 1996; 116 (2): 316–321.
6. Правосудова Н.А., Мельников В.Л. Микробиология полости рта. Учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов. Пенза: Изд-во ПГУ, 2013.
7. [www.rosпотреbnadzor.ru/about/info/news/page1.php?ELEMENT\\_ID=6649](http://www.rosпотреbnadzor.ru/about/info/news/page1.php?ELEMENT_ID=6649).
8. Wilcox C.R., Stuart B., Leaver H., et al. Effectiveness of the probiotic *S. salivarius* K12 for the treatment and/or prevention of sore throat: a systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 25 (6): 673–680.
9. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О. Новые подходы к профилактике бактериальных осложнений лор-органов при острой респираторной вирусной инфекции. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (3): 24–32.
10. Белов Б.С. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. Рациональная антимикробная фармакотерапия / под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М., 2003; 208–209.
11. Wescombe P.A., Heng N.C.K., Burton J.P., et al. Streptococcal bacteriocins and the case for *Streptococcus salivarius* as model oral probiotics. *Future Microbiol.* 2009; 4: 819–835.
12. Ishijima S.A., Hayama K., Burton J.P., et al. Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on the in vitro growth of *Candida albicans* and its protective effect in an oral candidiasis model. *Appl. Environ. Microbiol.* 2012; 78 (7): 2190–2199.
13. Kaci G., Goudercourt D., Dennin V., et al. Anti-inflammatory properties of *Streptococcus salivarius*, a commensal bacterium of the oral cavity and digestive tract. *Appl. Environ. Microbiol.* 2014; 80 (3): 928–934.

## On the Prospects of Preventing Acute Respiratory Viral Infection with Probiotics

A.Yu. Ovchinnikov, PhD, Prof., N.A. Miroshnichenko, PhD, Prof., Yu.O. Nikolaeva, PhD, I.V. Smirnov, PhD

*Russian University of Medicine*

Contact person: Andrey Yu. Ovchinnikov, [lorent1@mail.ru](mailto:lorent1@mail.ru)

*The article presents the experience of using the probiotic BactoBLIS, containing the strain Streptococcus salivarius K12 (SsK12). The respiratory probiotic SsK12 is characterized by the ability to colonize the mucous membrane and lymphoid formations of the pharynx, inhibiting the growth of respiratory pathogens resistant to antibacterial therapy. Based on the results of the study, a conclusion was made about the preventive effect of SsK12 against the background of a three-month course of probiotic therapy in patients who often suffer from respiratory infection. SsK12 is characterized by a high safety profile, good tolerability, absence of side effects, toxic, locally irritating effects with prolonged use and confirmed antimicrobial activity against pathogenic, conditionally pathogenic flora, low risk of microbial polyresistance. The use of SsK12 for preventive purposes helps to reduce pathogenic microbial contamination of the oropharyngeal mucosa, correct dysbiotic conditions, and improve the immune response.*

**Keywords:** respiratory infection, probiotic agent, *Streptococcus salivarius* K12, BactoBLIS, respiratory probiotic, preventive course

# БактоБЛИС+

пробиотические бактерии *S. salivarius* K12 + витамин Д

РАССАСЫВАТЬ ВО РТУ  
1 РАЗ В СУТКИ



для ВЗРОСЛЫХ и  
ДЕТЕЙ от  
1,5 ЛЕТ



- + механизм защиты от проникновения инфекций
- + восстановление естественной защиты ЛОР-органов
- + механизм вытеснения болезнетворных бактерий
- **СНИЖЕНИЕ РИСКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ И ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ЛОР-ОРГАНОВ:**

bactoblis.ru



@BACTOBLIS



Входящие в состав компоненты способствуют снижению заболеваемости тонзиллофарингитом на 80-90%<sup>1,2</sup> снижению заболеваемости острым средним отитом на 70%<sup>3</sup>

Ссылки: 1. Di Pietro F, et al. Clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes in adults. 2013. Expert Opin. Biol Ther; 13(3): 339-343. 2. Di Pietro F, et al. Use of Streptococcus salivarius K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. Drug Health Patient Saf. 2014; 6: 15-20. 3. Di Pietro F et al. Use of Streptococcus salivarius K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in non-recurrent pediatric subjects. Minerva Pediatr. 2018;70:240-5 / Ди Пьерро Ф. и соавт. Использование Streptococcus salivarius K12 для снижения заболеваемости фарингитотонзиллитом и острым средним отитом у детей: ретроспективный анализ у не рецидивирующих детей. Минерва педиатрика, 2018;70:240-5



Р-ФАРМ  
Иновационные  
технологии  
здоровья

Производитель: «Medico domus d.o.o.» 18116 Nis, Svetog Cara Konstantina 82-86, Республика Сербия для компании «Bluestone Pharma» Rathausstr. 14, CH-6340 Baar, Швейцария  
Импортер: Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»), Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1  
Официальный представитель Производителя в России: Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»), Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1  
Телефон: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38

СВИДЕТЕЛЬСТВО О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ «БактоБЛИС+»: AM.01.01.01.003.R.000409.08.22 от 15.08.2022

СВИДЕТЕЛЬСТВО О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ «БактоБЛИС саше»: AM.01.01.01.003.R.000410.08.22 от 15.08.2022

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Современный взгляд на диагностику и лечение полипозного риносинусита

А.Ю. Овчинников, д.м.н., проф., М.А. Эдже, к.м.н., И.Р. Израелян,  
М.Н. Потемкин

Адрес для переписки: Майя Александровна Эдже, ayam75@mail.ru

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Израелян И.Р., Потемкин М.Н. Современный взгляд на диагностику и лечение полипозного риносинусита. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 20–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-20-27

*В статье проанализированы современные методы диагностики и лечения больных полипозным риносинуситом. Несмотря на появление новых хирургических и терапевтических стратегий лечения, сохраняется высокий риск рецидива заболевания. В связи с этим необходимы разработка новых научно обоснованных подходов к ранней диагностике полипозного риносинусита и персонафицированное лечение, направленные на повышение качества жизни пациентов.*

**Ключевые слова:** полипозный риносинусит, полипоз, назальные полипы, биомаркеры, биологическая терапия, моноклональные антитела, ингаляционные глюкокортикостероиды, функциональная эндоскопическая синус-хирургия

## Введение

Полипозный риносинусит (ПРС) является актуальной междисциплинарной проблемой в силу недостаточного понимания этиологии, распространенности и рецидивирующего характера.

Распространенность ПРС значительно варьируется, что, вероятно, связано с различной методологией статистического учета. Так, в США, согласно данным J.N. Palmer и соавт. (2019) [1], ПРС страдает 1–4,2% населения. В согласительном документе EPOS (The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – Европейское руководство по риносинуситу и назальным полипам) 2020 г. сказано, что в странах Европы распространенность ПРС достигает 1,9–3,5% [2]. Согласно клиническим рекомендациям Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов 2016 г., в России насчитывается 1,5 млн пациентов с ПРС, что соответствует примерно 1% населения страны.

Симптомы заболевания, выраженность которых значительно варьируется, негативно влияют на качество жизни больных.

Актуальные данные о ПРС представлены в EPOS-2020. Заболевание является одним из подтипов хронического риносинусита (ХРС), классификация которого претерпела значительные изменения. В настоящее время ХРС подразделяют на эндотипы и фенотипы, на основании которых определяют дальнейшее этиопатогенетически направленное лечение в каждом конкретном случае [2].

В EPOS-2020 предусмотрены два эндотипа ХРС по преобладающему типу иммунного ответа: Т2 (увеличение количества Т-хелперов 2-го типа (Th2-клеток) и соответственно уровней интерлейкинов (ИЛ) 4, 5 и 13) и не-Т2 (увеличенные количества Т-хелперов 1-го и 17-го типов (Th1-/Th17-клеток) и соответственно уровней интерферона (ИФН) гамма, ИЛ-8 и ИЛ-17). По мне-

нию А.А. Maniu и соавт. (2020), классификация на Th1- и Th2-эндотипы имеет практическое значение, но упрощает разнообразие клеточного и молекулярного состава назальных полипов. В полипах полости носа (ПН) и околоносовых пазух (ОНП) в 85% случаев определяется высокая концентрация ИЛ-5, но при этом наблюдается сопутствующее увеличение экспрессии ИЛ-17 и ИФН-гамма, что обычно в большей степени относится к иммунному ответу Th1 [3] и тем самым противоречит новой классификации EPOS-2020.

Помимо эндотипов ХРС в EPOS-2020 представлена доказательная база многочисленных биомаркеров, которые могут стать значимыми диагностическими критериями: белки гранул эозинофилов, периостин, цитокины (ИЛ-5, ИЛ-25 и ИЛ-33), эотаксин 3, оксид азота в выдыхаемом воздухе, матриксные металлопротеиназы (в частности, металлопротеиназа 9), Р-гликопротеин, глюкокортикоидный рецептор бета, муцины, вкусовые рецепторы (например, TAS2R38), микробиом носа и др. В соответствии с EPOS-2020, потенциальные биомаркеры ПРС могут быть выделены из периферической крови, выдыхаемых из носа газов, носового секрета, а также биоптатов синоназальной области. Однако к настоящему времени остается неясным, какие из потенциальных биомаркеров имеют достоверную прогностическую и клиническую значимость. В связи с этим в последние годы активно проводятся исследования в данной области.

Традиционно свидетельством иммунного ответа Th2-типа, который определяет этиопатогенез и прогноз заболевания, считается повышенный уровень эозинофилов, в том числе тканевых, – 10 и более в поле зрения. Но дальнейшие исследования показали значительное колебание количества эозинофилов в назальных полипах.

В EPOS-2020 под фенотипом понимается гистологическая классификация полипов – их деление на эозинофильные (европейский тип) и нейтрофильные (азиатский тип), а под эндотипированием – цитокиновый профиль назальных полипов. При этом, как показывают результаты недавних исследований, у 50% лиц с ПРС в Восточной Азии не обнаруживается эозинофильного воспаления [3].

В ряде исследований установлена связь эозинофильного статуса ткани полипа с повышенным риском повторной операции. В этом случае гистопатологическое исследование биоптатов полипов может быть объективным методом, позволяющим принимать адекватные клинические решения и оценивать прогноз заболевания [3].

М. Chen и соавт. (2023) отмечают, что в отличие от патогистологических характеристик или фенотипирования с помощью эндотипирования на основе цитокинов можно точно установить преобладающий иммунный статус слизистой оболочки ПН [4]. Но его практическое применение ограничено высокой стоимостью.

По данным К. Seresirikachorn (2019), у пациентов, у которых отсутствует иммунный ответ типа Th2, отмечается положительный клинический эффект на фоне классического лечения, включая низкие дозы макролидов и функциональную эндоскопическую синус-хирургию (ФЭСХ) [5].

## Лечение полипозного риносинусита

### Хирургическое лечение

Наиболее распространенным методом лечения больных ПРС остается полипотомия носа, или полипотомия ПН, которая ранее проводилась с помощью разных приспособлений – шнурков, ножниц, щипцов, серебряных петель [6]. Сегодня некоторые оториноларингологи сохраняют приверженность удалению полипов ПН с помощью петли из медицинской стали. Между тем благодаря научно-техническим достижениям в данном направлении концепция ФЭСХ была внедрена в практику и признана золотым стандартом хирургического лечения ПРС. Концепция ФЭСХ, представленная в середине 1980-х гг., способствовала полному пересмотру показаний к традиционным в то время открытым вмешательствам, таким как радикальная операция на верхнечелюстной пазухе (ВЧП) по Колдуэллу – Люку. Как показал практический опыт, ФЭСХ ассоциируется с меньшим количеством послеоперационных осложнений, отсутствием наружных разрезов и онемения кожи лица, быстрой реабилитацией [7].

Концепция ФЭСХ заключается в минимальном вмешательстве в нормальные костные структуры при максимальном сохранении слизистой оболочки. В ходе операции устраняются блоки в области соустьев ОНП и восстанавливается дренаж [8].

Говоря об истории развития эндоскопической синус-хирургии, обычно упоминают имена основателей двух направлений (хотя в практической деятельности различия в техниках операций могут быть незначительными): непосредственно ФЭСХ, предложенная W. Messerklinger (затем ее пропагандировал Н. Stammberger), и более радикальная техника, внедренная W. Draf (1983) и М.Е. Wigand (1981, 1990).

Метод ФЭСХ основан на опубликованных в 1978 г. результатах исследований, проведенных австрийским оториноларингологом W. Messerklinger [9, 10], а также S. Govindaraj и соавт. [11]. Нарушение мукоцилиарного клиренса и узкие участки остиеомеатального комплекса (ОМК) были названы причиной рецидивирующего и хронического риносинусита. Определение «функциональная» (D. Kennedy и соавт., 1985) в термине ФЭСХ отражает принцип хирургического вмешательства – восстановление нормальных физиологических процессов в пределах ОМК (D.A. Hilding и A.W. Proetz, 1941) [12].

Немецкие оториноларингологи W. Draf (1983) и М.Е. Wigand (1981, 1990) предложили более радикальное удаление пораженной слизистой оболочки, преимущественно при выполнении ревизионных операций при ПРС. При этом удаление патологи-

ческих тканей начиналось в области клиновидной пазухи и продолжалось по направлению кпереди, что считалось более безопасным в ситуациях, когда после предыдущих операций на ОНП нарушалась анатомия внутриносковых структур и соответственно привычные анатомические ориентиры.

В 1994 г. была представлена минимальная инвазивная техника синусотомии (Minimally Invasive Sinus Technique – MIST). В отличие от ФЭСХ, при которой объем вмешательства у каждого пациента зависит от распространенности воспалительного процесса, при использовании техники MIST хирург осуществляет минимальное первоначальное вмешательство без риноантростомии. Сторонники техники MIST считают достаточным вскрытие клеток решетчатого лабиринта, объем которых сужен воспалительным процессом [13–15], даже в случае распространения воспаления за их пределы. В качестве аргумента в пользу MIST выдвигалась идея стандартизировать протокол оперативного вмешательства, что упростило бы взаимодействие между пациентом и хирургом и разработку в отношении него грамотной хирургической тактики при последующих вмешательствах. Важной частью концепции MIST является использование шейвера. Он позволяет более деликатно удалять пораженные патологическим процессом ткани и сохранять нормальную слизистую оболочку, что способствует восстановлению адекватной мукоцилиарной функции. Однако в литературе нет достоверных доказательств преимуществ MIST перед другими хирургическими техниками ФЭСХ.

Следует отметить, что термин ФЭСХ применим только к хирургическим вмешательствам, направленным на сохранение нормальной анатомии внутриносковых структур, и не относится к другим операциям, для которых в настоящее время используется трансназальный эндоскопический доступ, например декомпрессия орбиты [12].

Современный взгляд на классическую ФЭСХ предполагает ее выполнение не стандартно, а в зависимости от объема поражения ОНП.

D. Martin-Jimenez и соавт. (2024) провели нерандомизированное ретроспективное сравнение методик ФЭСХ – расширенной (Expanded-Functional Endoscopic Sinus Surgeries – E-FESS) и ограниченной (Limited-Functional Endoscopic Sinus Surgeries – L-FESS). Единственным критерием в исследовании было наличие не менее двух полипов в ПН. Принципиальная разница в технике операций заключается в том, что при расширенной ФЭСХ выполняется полная резекция передней и задней групп решетчатых клеток. Это приводит к широкому обнажению передней части основания черепа, задней стенки лобной пазухи и бумажной пластинки решетчатой кости. Далее выполняется риноантростомия в области среднего носового хода. Лобная пазуха вскрывается и модифицируется для улучшения проходимости соустья (фронтотомия по Draf IIА или

Draf III). Соустье клиновидной пазухи вскрывается и расширяется до полного обнажения клиновидной площадки. В свою очередь ограниченная ФЭСХ предполагает проведение частичной резекции костных ламелей, но без полного обнажения переднего отдела основания черепа (то есть последовательно вскрываются костные перегородки до получения доступа к соустью клиновидной пазухи трансэтмоидально). Соустье ВЧП вскрывают при необходимости наиболее щадящим способом. Лобная пазуха вскрывается традиционным способом, но без расширения соустья пазухи в отличие от соустья клиновидной пазухи, которое расширяется.

Двухлетние наблюдения пациентов после проведенных операций позволили исследователям сделать вывод, что расширенная ФЭСХ характеризуется лучшими клиническими результатами и меньшей частотой повторных операций по сравнению с ограниченной ФЭСХ у пациентов с ПРС независимо от наличия коморбидных заболеваний [16]. Однако неясная исходная распространенность и эндотип ПРС по данным дополнительных исследований, а также отсутствие рандомизации на группы не позволяют сформулировать однозначных выводов.

Новым подходом, дополняющим расширенную версию ФЭСХ, является операция Reboot (перезагрузка), направленная на максимальное удаление всей патологически измененной слизистой оболочки ОНП и позволяющая сохранившейся здоровой ткани реэпителизировать ее.

В ретроспективном исследовании S. Alsharif и соавт. (2019) участвовали 50 пациентов с ПРС, прошедших ФЭСХ. Согласно результатам, количество рецидивов ПРС в течение двух лет наблюдения составило 17% по сравнению с контрольной группой [17]. При этом неясно, учитывались ли в исследовании эндотипы ПРС, влияющие на скорость рецидива. Более того, опубликованы данные о модификации указанного метода с одномоментной мукопластикой в области крыши решетчатого лабиринта аутотрансплантатом слизистой оболочки дна ПН. Суть вмешательства заключается в перемещении на место обнаженной поверхности ОНП фрагмента слизистой оболочки ПН, который имеет другую гистологическую структуру и не вовлечен в патогенез ПРС [18–21]. При одностороннем использовании трансплантатов слизистой оболочки реэпителизация была более выраженной, чем в контралатеральной половине носа, в течение шести месяцев наблюдения [20, 21].

Тем не менее ряд исследователей сохраняют приверженность классическим принципам выполнения ФЭСХ с бережным отношением к слизистой оболочке, поскольку ее удаление приводит к фиброзу и остеонегенезу в области ОНП [22–25]. В то же время рекомендуется полное удаление полипов [26], поскольку доказано скопление эозинофилов и CD8<sup>+</sup>-клеток памяти у их основания [27, 28].



Таким образом, единого мнения об оптимальной хирургической стратегии, четких показаний к оперативному лечению при ПРС нет, а рецидивы ПРС существенно ограничивают применение изолированного хирургического метода.

#### Консервативная терапия

**Элиминационно-ирригационная терапия.** Данная стратегия известна и широко применяется с давних времен. Назальное орошение обеспечивает прямое очищение слизистой оболочки, что предотвращает рост бактерий. Кроме того, солевой раствор разжижает назальную слизь, способствуя удалению антигенов и бактериальных биопленок, а также выработке медиаторов воспаления, что в целом положительно влияет на иммунный ответ и мукоцилиарную функцию.

Применение элиминационно-ирригационной терапии у пациентов с ХРС независимо от способа лечения рекомендовано в Кокрейновском обзоре 2016 г. [29], EPOS-2020 и Консенсусном заявлении Международного форума аллергологии и ринологии 2021 г. [30].

Необходимо отметить, что ранее ирригационная терапия солевыми растворами при ПРС считалась менее значимой. Так, в EPOS-2007 были представлены данные исследований исключительно с участием пациентов с ХРС без назальных полипов. При этом уровень убедительности исследований составил Ib (-), уровень доказательности принятых рекомендаций – А (высокий) [31]. В EPOS-2012 были приведены результаты исследований консервативной терапии с участием больных ПРС и вывод об уменьшении выраженности симптомов при использовании солевых растворов (правда, с оговоркой об отсутствии исследований, в которых назальная ирригация применялась бы в качестве монотерапии). Уровень убедительности исследований – Ib, а уровень доказательности рекомендаций – D (очень низкий). Необходимость использования солевых растворов в послеоперационном периоде у пациентов с ПРС оставалась неясной (уровень доказательности рекомендаций – D) [32].

Несмотря на множество проведенных исследований, большинство из них характеризуется низкой доказательной базой, в связи с чем остаются неясными оптимальный способ орошения ОНП, используемое оборудование, вид, количество и температура раствора, а также частота и продолжительность орошения ПН в сочетании с положением головы во время манипуляции.

Эксперты Корейского общества оториноларингологии – хирургии головы и шеи (The Korean Society of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery – KORL-HNS) и Корейского ринологического общества (Korean Rhinologic Society) в 2022 г. разработали руководство по назальному орошению у взрослых пациентов с ХРС [33]. Один из рассмотренных вопросов касался тоничности солевого раствора.

При изучении данных литературы сделан вывод, что с точки зрения безопасности для пациентов (в частности, раздражение слизистой оболочки ПН, усиление выделений из носа, болевой синдром) изотонические растворы предпочтительнее гипертонических [33, 34].

Эксперты изучали разные температурные режимы жидкости для промывания ПН. Рекомендованы растворы комнатной температуры (около 20 °С). Однако в зависимости от предпочтений пациента допустимо использовать солевой раствор, нагретый до 40 °С, поскольку в ряде исследований *in vitro* доказано снижение частоты биения ресничек при температуре ниже 20 °С или выше 40 °С. При достижении температуры 5 °С или 50 °С движение ресничек полностью прекращается [33, 35, 36].

Технику доставки раствора для назальной ирригации можно разделить на четыре группы в зависимости от объема и прикладного давления:

- 1) с низким объемом и низким давлением (назальные капли и спреи);
- 2) низким объемом и высоким давлением (спрей под давлением и назальные орошения с помощью шприца);
- 3) высоким объемом и низким давлением (орошения с помощью лейки и небулайзера);
- 4) большим объемом и высоким давлением (орошение носа с помощью пластиковой сжимающейся емкости, спринцовки и электрического ирригатора).

Низкое давление потока жидкости характерно для устройств, в которых ирригация создается пассивно. Высокое давление обусловлено участием дополнительной внешней силы, создаваемой аппаратом или вручную. Если в отношении давления потока однозначное мнение отсутствует, то в зависимости от объема рекомендуется использование большого объема раствора [33]. При этом объем более 200 мл считается большим.

В метаанализе С. Calvo-Henriquez и соавт. (2023) сообщается, что использование флакона для назального орошения объемом 240 мл является наиболее эффективным (при сравнении используемого объема жидкости в пределах 120–240 мл) для доставки лекарственных средств в послеоперационную полость ОНП [37].

С помощью трехмерного моделирования, а также с учетом результатов кадаверных исследований ОНП было установлено, что ирригационная жидкость при наклоне головы вниз и набок вначале проходит через решетчатый лабиринт и носоглотку, затем поступает в ипсилатеральную верхнечелюстную, клиновидную пазухи, далее в лобную пазуху, а потом движется через контрлатеральную ВЧП [38–41]. С учетом этого рекомендуется положение головы «вниз-вперед» как более подходящее для орошения носа высокообъемными растворами. В то же время положение «нос к потолку» эффективнее для орошения носа малым объемом жидкости (назальные капли и спреи) [33].

Кроме того, обсуждается целесообразность введения в солевые растворы дополнительных лекарственных препаратов. Результаты исследований позволили сделать вывод о возможном использовании у пациентов с ХРС после ФЭСХ орошения носа растворами, содержащими глюкокортикостероиды (ГКС). Заключение основано на доказанном в ряде исследований улучшении субъективной и объективной симптоматики у пациентов при использовании растворов ГКС для ирригации (будесонид 1 мг или беклометазон 1 мг на 240 мл солевого раствора) по сравнению с ГКС в виде назального спрея [23, 29, 33, 42–45].

F. Mozzanica и соавт. (2018) в исследовании использовали 250 мл солевого раствора с добавлением 9 мг гиалуроната натрия у пациентов с ХРС без полипов, прошедших ФЭСХ. Уже через три недели после операции наблюдалось значительное улучшение симптомов (в частности, уменьшение выраженности головной боли, улучшение обоняния) по сравнению с пациентами, которые использовали орошение носа только морской водой [46].

L. Lin и соавт. (2017) [47], а также D.H. Kim и соавт. (2019) [48] оценивали значимость изменения клинических симптомов при использовании ксилитола. В исследовании пациенты в течение месяца орошали ПН раствором ксилитола 4 мг и натрия хлорида 2 мг, которые растворяли в 240 мл дистиллированной воды. Авторы отметили улучшение симптомов по визуальной аналоговой шкале и опроснику качества жизни SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test), а также увеличение уровня назального NO и мРНК индуцируемой NO-синтазы (iNOS) в ВЧП. Орошение ПН с добавлением антибиотиков, например мупироцина, эффективно у пациентов с ХРС после многократных ФЭСХ, что может рассматриваться как альтернативный вариант терапии в отсутствие ответа на другие методы лечения [33].

*Интраназальные ГКС (инГКС).* Роль базовой терапии ПРС отводится инГКС в связи с неспецифическим противовоспалительным эффектом.

Первые исследования, посвященные местному применению (в том числе интраназальному) ГКС, датируются серединой прошлого века. Использование инГКС началось с 1970-х гг. Первым используемым препаратом был беклометазона дипропионат [49, 50]. Интраназальные ГКС характеризуются различиями в сродстве (аффинность) к глюкокортикоидным рецепторам (ГР), местной активности, системной биодоступности, скорости печеночного клиренса и системной элиминации. Действующие вещества инГКС различаются по этим фармакокинетическим характеристикам, в основном из-за их абсорбционных свойств, включая растворимость в липидах. Повышенная липофильность коррелирует с более высоким и быстрым поглощением действующего вещества слизистой оболочкой носа, что приводит к большему времени связывания с ГР в тканях и, следовательно, меньшему количеству несвязанной

фракции, которая потенциально взаимодействует с системными ГР и приводит к нежелательным явлениям [51–54].

В порядке убывания липидной растворимости действующие вещества в инГКС располагаются следующим образом: флутиказона фуруат, мометазона фуруат, флутиказона пропионат, беклометазона дипропионат, циклесонид (не зарегистрирован в РФ), будесонид, триамцинолона ацетонид (регистрация в РФ аннулирована) и флунизолид (не зарегистрирован в РФ) [53, 55].

В лечении ПРС, согласно национальному руководству по оториноларингологии, совокупные лучшие результаты продемонстрировали мометазона фуруат, флутиказона пропионат и флутиказона фуруат [56]. Остается неясным, каким образом различия в растворимости липидов влияют на динамику клинических симптомов. Между тем показано, что степень растворимости в липидах сильно коррелирует с аффинностью к ГР и терапевтической дозой [54, 55]. Новые молекулы инГКС (флутиказона фуруат, флутиказона пропионат и мометазона фуруат) имеют более высокую аффинность к связыванию с ГР по сравнению со старыми молекулами инГКС (беклометазона дипропионат, будесонид и дексаметазон), поэтому их терапевтическая суточная доза ниже [54]. Однако аффинность связывания вещества с ГР не является ключевым фактором, определяющим местную эффективность препарата; она также зависит от паттерна, в котором вещество депонируется, степени поглощения и удержания в тканях ПН. Существует взаимосвязь между фармакокинетическими свойствами и клинической эффективностью. Более высокая аффинность связывания с ГР и местная активность вещества потенциально способны улучшить терапевтический индекс (то есть измеряемую системную активность, деленную на терапевтическую дозу) инГКС [54].

Системная биодоступность инГКС определяется минимальной фракцией, которая всасывается в слизистой оболочке ПН. Наибольшее количество инГКС проглатывается, всасывается в желудочно-кишечном тракте и метаболизируется [55]. Часто используемые инГКС (мометазона фуруат, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат и циклесонид) обладают фармакокинетическими свойствами, которые сводят к минимуму системную биодоступность (< 1%) по сравнению с другими инГКС (триамцинолона ацетонид, флунизолид, беклометазон и дексаметазон) и пероральными ГКС.

Руководящая группа EPOS-2020 пришла к выводу, что длительное использование инГКС эффективно и безопасно для лечения пациентов с ХРС. Эти препараты влияют на местные симптомы (в том числе уменьшают размер носовых полипов) и улучшают качество жизни. При этом уменьшение выраженности симптомов больше отмечают пациенты с ПРС, чем больные ХРС без полипов. Различий между действующими веществами инГКС (беклометазона дипро-

пионат, будесонид, флутиказона фуруат, мометазона фуруат, флутиказона пропионат, триамцинолона ацетонид) не выявлено. В то же время в исследовании W. Wen и соавт. (2012) установлено, что эозинофильные полипы более чувствительны к инГКС, чем неэозинофильные [57]. В других исследованиях отмечалось, что неэозинофильные или нейтрофильные полипы невосприимчивы к стероидной терапии [58, 59].

### Биологическая терапия

Биологическая терапия – метод, при котором применяются иммуноглобулины с высокой степенью специфичности в отношении антигена или эпитопа.

В EPOS-2020 биологическую терапию рекомендуют проводить пациентам, у которых сохраняются стойкие симптомы риносинусита, несмотря на соответствующее лечение (адекватное хирургическое вмешательство, применение инГКС, двух коротких курсов антибиотиков или системных ГКС в течение последнего года).

Согласно EPOS-2020, дупилумаб – единственное моноклональное антитело, которое на сегодняшний день одобрено для лечения ПРС. В последнем обновлении документа EPOS-2020/EUFOREA-2023 (Европейский форум по исследованиям в области аллергии и заболеваний дыхательных путей) сказано, что омализумаб – единственный на сегодняшний день биопрепарат, который не показал увеличения числа врожденных аномалий или неблагоприятных исходов среди беременных с бронхиальной астмой. Хотя нет никаких указаний на тератогенность других биологических препаратов, малый размер выборки и ограниченное число исследований не позволяют сделать однозначных выводов [60].

Есть опасения, что лечение дорогостоящими биологическими препаратами не получит широкого

распространения на практике. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют данные о долгосрочных результатах после их использования. При изучении клинических рекомендаций EPOS-2020 и EUFOREA, в которых перечислены критерии отбора пациентов для применения биологической терапии, возникают некоторые неясности и разногласия. Например, для применения омализумаба не требуются предшествующая операция или предшествующее лечение ГКС, в то время как для дупилумаба и меполизумаба это обязательное условие. Сказанное означает, что названные критерии остаются предметом научных дискуссий, а клинические доказательства пока ограничены.

### Выводы

Перечисленные современные исследования свидетельствуют об актуальности проблемы диагностики и лечения пациентов с ПРС. Среди современных методов диагностики интерес вызывают потенциально новые маркеры заболевания, призванные определить эндотип ПРС при первом же посещении врача для подбора оптимальной тактики лечения. Бытует мнение о безальтернативности топической терапии ГКС в сочетании с ФЭСХ или без ФЭСХ. Что касается последней, появились результаты исследований, указывающие на необходимость полного удаления слизистой оболочки ОНП в ходе операции с пересадкой лоскута со дна ПН с целью замещения эпителия принципиально другим видом. Однако долгосрочные перспективы такой стратегии неясны. Биологическая терапия также считается перспективным методом лечения больных с рецидивирующей формой ПРС, однако метод дорогостоящий и малодоступный в клинической практике. Кроме того, отсутствуют данные о долгосрочных результатах биологической терапии. ☺

### Литература

1. Palmer J.N., Messina J.C., Biletch R., et al. A cross-sectional, population-based survey of U.S. adults with symptoms of chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40 (1): 48–56.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 58 (Suppl S29): 1–464.
3. Maniu A.A., Perde-Schrepler M.I., Tatomir C.B., et al. Latest advances in chronic rhinosinusitis with nasal polyps endotyping and biomarkers, and their significance for daily practice. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2020; 61 (2): 309–320.
4. Chen M., Xu Z., Fu Y., et al. A novel inflammatory endotype diagnostic model based on cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *World Allergy Organ. J.* 2023; 16 (7): 100796
5. Seresirikachorn K., Suwanparin N., Srisunthornphanich C., et al. Factors of success of low-dose macrolides in chronic sinusitis: systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2019; 129 (7): 1510–1519.
6. Mudry A. An octopus in the nostrils. *Eur. Ann. Otorhinol. Head Neck Dis.* 2020; 137 (3): 211–212.
7. Levine H.L. Functional endoscopic sinus surgery: evaluation, surgery, and follow-up of 250 patients. *Laryngoscope.* 1990; 100 (1): 79–84.
8. Виганд М.Э., Иро Х. Эндоскопическая хирургия околоносовых пазух и переднего отдела основания черепа. М.: Медицинская литература, 2014.
9. Messerklinger W. Background and evolution of endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J.* 1994; 73 (7): 449–450.

10. Messerklinger W. The importance of the lateral nasal wall for pathogenesis, diagnosis and therapy of recurring and chronic rhinosinusitis. *Laryngol. Rhinol. Otol. (Stuttg.)* 1987; 66 (6): 293–299.
11. Govindaraj S., Adappa N.D., Kennedy D.W. Endoscopic sinus surgery: evolution and technical innovations. *J. Laryngol. Otol.* 2010; 124 (3): 242–250.
12. Lund V.J. Endoscopic sinus surgery the past, present and future. *Nihon Bika Gakkai Kaishi (Japanese Journal of Rhinology)*. 1999; 38 (1): 1–14.
13. Setliff R.C. Minimally invasive sinus surgery: the rationale and the technique. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1996; 29 (1): 115–124.
14. Catalano P., Roffman E. Outcome in patients with chronic sinusitis after the minimally invasive sinus technique. *Am. J. Rhinol.* 2003; 17 (1): 17–22.
15. Salama N., Oakley R.J., Skilbeck C.J., et al. Benefit from the minimally invasive sinus technique. *J. Laryngol. Otol.* 2009; 123 (2): 186–190.
16. Martin-Jimenez D., Moreno-Luna R., Callejon-Leblic A., et al. Long-term clinical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with expanded types of endoscopic sinus surgery. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (3): 866.
17. Alsharif S., Jonstam K., van Zele T., et al. Endoscopic sinus surgery for type-2 CRS wNP: an endotype-based retrospective study. *Laryngoscope.* 2019; 129 (6): 1286–1292.
18. Moreno-Luna R., Martin-Jimenez D.I., Callejon-Leblic M.A., et al. Usefulness of bilateral mucoplasty plus reboot surgery in severe type-2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2022; 60 (5): 368–376.
19. Pirola F., Pace G.M., Giombi F., et al. Outcomes of non-mucosa sparing endoscopic sinus surgery (partial reboot) in refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: an academic hospital experience. *Laryngoscope.* 2023; 133 (7): 1584–1589.
20. Moreno-Luna R., Gonzalez-Garcia J., Maza-Solano J.M., et al. Free nasal floor mucosal grafting after endoscopic total ethmoidectomy for severe nasal polyposis: a pilot study. *Rhinology.* 2019; 57 (3): 219–224.
21. Palacios-García J., Porrás-González C., Moreno-Luna R., et al. Role of fibroblasts in chronic inflammatory signalling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps – a systematic review. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (9): 3280.
22. Salama N., Oakley R.J., Skilbeck C.J., et al. Benefit from the minimally invasive sinus technique. *J. Laryngol. Otol.* 2009; 123 (2): 186–190.
23. Snidvongs K., Pratt E., Chin D., et al. Corticosteroid nasal irrigations after endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2012; 2 (5): 415–421.
24. Schlosser R.J. Surgical salvage for the non-functioning sinus. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2010; 43 (3): 591–604.
25. Kennedy D.W., Adappa N.D. Endoscopic maxillary antrostomy: not just a simple procedure. *Laryngoscope.* 2011; 121 (10): 2142–2145.
26. Bassiouni A., Naidoo Y., Wormald P.J. When FESS fails: the inflammatory load hypothesis in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2012; 122 (2): 460–466.
27. Min Y.G., Kim Y.J., Yun Y.S. Distribution of eosinophil granule proteins in nasal mucosa of atopic patients with nasal polyposis. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 1996; 58 (2): 82–86.
28. Bernstein J.M., Ballou M., Rich G., et al. Lymphocyte subpopulations and cytokines in nasal polyps: is there a local immune system in the nasal polyp? *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004; 130 (5): 526–535.
29. Chong L.Y., Head K., Hopkins C., et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 4 (4): CD011995.
30. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Smith T.L., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2021; 11 (3): 213–739.
31. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., et al. European Position Paper on Nasal Polyps 2007. *Rhinology.* 2007; 20: 1–139.
32. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., et al. European Position Paper on Nasal Polyps 2012. *Rhinology.* 2012; 23: 1–298.
33. Park D.Y., Choi J.H., Kim D.K., et al. Clinical practice guideline: nasal irrigation for chronic rhinosinusitis in adults. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2022; 15 (1): 5–23.
34. Nikakhlagh S., Abshirini H., Lotfi M., et al. A comparison between the effects of nasal lavage with hypertonic, isotonic and hypotonic saline solutions for the treatment of chronic sinusitis. *J. Glob. Pharma Technol.* 2016; 8 (12): 68–73.
35. Sauvalle M., Alvo A. Effect of the temperature of nasal lavages on mucociliary clearance: a randomised controlled trial. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2018; 275 (9): 2403–2406.
36. Nimsakul S., Ruxruntham S., Chusakul S., et al. Does heating up saline for nasal irrigation improve mucociliary function in chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2018; 32 (2): 106–111.
37. Calvo-Henriquez C., Viera-Artiles J., Rodriguez-Iglesias M., et al. The role of corticosteroid nasal irrigations in the management of chronic rhinosinusitis: a state-of-the-art systematic review. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (10): 3605.
38. Craig J.R., Zhao K., Doan N., et al. Cadaveric validation study of computational fluid dynamics model of sinus irrigations before and after sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6 (4): 423–428.

39. Govindaraju R., Cherian L., Macias-Valle L., et al. Extent of maxillary sinus surgery and its effect on instrument access, irrigation penetration, and disease clearance. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9 (10): 1097–1104.
40. Grayson J.W., Cavada M., Wong E., et al. Effects of sphenoid surgery on nasal irrigation delivery. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9 (9): 971–976.
41. Inthavong K., Shang Y., Wong E., Singh N. Characterization of nasal irrigation flow from a squeeze bottle using computational fluid dynamics. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (1): 29–40.
42. Yoon H.Y., Lee H.S., Kim I.H., Hwang S.H. Post-operative corticosteroid irrigation for chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery: a meta-analysis. *Clin. Otolaryngol.* 2018; 43 (2): 525–532.
43. Harvey R.J., Snidvongs K., Kalish L.H., et al. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8 (4): 461–470.
44. Grayson J.W., Harvey R.J. Topical corticosteroid irrigations in chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9 (1): 9–15.
45. Tan N.C., Psaltis A.J. Latest developments on topical therapies in chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020; 28 (1): 25–30.
46. Mozzanica F., Preti A., Gera R., et al. Double-blind, randomised controlled trial on the efficacy of saline nasal irrigation with sodium hyaluronate after endoscopic sinus surgery. *J. Laryngol. Otol.* 2019; 133 (4): 300–308.
47. Lin L., Tang X., Wei J., et al. Xylitol nasal irrigation in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Am. J. Otolaryngol.* 2017; 38 (4): 383–389.
48. Kim D.H., Kim Y., Lim I.G., et al. Effect of postoperative xylitol nasal irrigation on patients with sinonasal diseases. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019; 160 (3): 550–555.
49. Meltzer E.O., Bensch G.W., Storms W.W. New intranasal formulations for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2014; 35 (Suppl 1): 11–19.
50. McDonnell J., Weller K., Pien L.C. Safety of intranasal steroids: an updated perspective. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020; 20 (11): 69.
51. Sastre J., Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012; 22 (1): 1–12.
52. Blaiss M.S., Benninger M.S., Fromer L., et al. Expanding choices in intranasal steroid therapy: summary of a roundtable meeting. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27 (3): 254–264.
53. Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (4 Pt 1): 144–149.
54. Daley-Yates P.T., Larenas-Linnemann D., Bhargave C., Verma M. Intranasal corticosteroids: topical potency, systemic activity and therapeutic index. *J. Asthma Allergy.* 2021; 14: 1093–1104.
55. Benninger M.S., Ahmad N., Marple B.F. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003; 129 (6): 739–750.
56. Оториноларингология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2022.
57. Wen W., Liu W., Zhang L., et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (6): 1522–1528.
58. Ishitoya J., Sakuma Y., Tsukuda M. Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergol. Int.* 2010; 59 (3): 239–245.
59. Bachert C., Zhang L., Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (6): 1431–1440.
60. Fokkens W.J., Viskens A.S., Backer V., et al. EPOS/EUFORA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology.* 2023; 61 (3): 194–202.

## Current View on the Diagnosis and Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps

A.Yu. Ovchinnikov, PhD, Prof., M.A. Edzhe, PhD, I.R. Israelyan, M.N. Potemkin

*Russian University of Medicine*

Contact person: Maya A. Edzhe, ayam75@mail.ru

*The article analyzes modern methods of diagnostics and treatment of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Despite the emergence of new surgical and therapeutic treatment strategies, there is still a high risk of recurrence of the disease, and therefore there is a need to create new evidence-based approaches to early diagnosis and personalized treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps, which is likely to improve the quality of life of this category of patients.*

**Keywords:** rhinosinusitis with nasal polyps, polyposis, nasal polyps, biomarkers, biologic therapy, monoclonal antibodies, inhaled corticosteroids, functional endoscopic sinus surgery



# Использование новых деконгестантов у пациентов с постимплантационным верхнечелюстным синуситом

А.Ю. Овчинников, д.м.н., проф., А.В. Бакотина, к.м.н., А.А. Кандрашина, Л.В. Набиева

Адрес для переписки: Анна Васильевна Бакотина, bakotina88@gmail.com

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Бакотина А.В., Кандрашина А.А., Набиева Л.В. Использование новых деконгестантов у пациентов с постимплантационным верхнечелюстным синуситом. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 28–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-28-31

*Важной составляющей лечения постимплантационного синусита является применение деконгестантов – сосудосуживающих препаратов, устраняющих ряд симптомов синусита, а также влияющих на патогенез заболевания. Представлен клинический случай консервативного лечения постимплантационного синусита с использованием препарата Риномарис Адванс.*

**Ключевые слова:** *постимплантационный синусит, мукоцилиарный клиренс, Риномарис Адванс, осложнения*

## Введение

Нос и околоносовые пазухи образуют функциональную единицу, а также являются неотъемлемой частью дыхательных путей вместе с трахеобронхиальным деревом и легкими. Эпителий, выстилающий полость носа и околоносовых пазух, фильтрует, согревает и увлажняет вдыхаемый воздух, обеспечивая оптимальный обмен кислорода и углекислого газа в легких. Общая гомеостатическая и иммунная системы верхних и нижних дыхательных путей составляют основу относительно недавней концепции объединенных дыхательных путей [1]. Заболевания и лечение верхних дыхательных путей влияют на нижние дыхательные пути и наоборот. Наглядный пример – тесная связь между бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом.

Понимание роли верхнечелюстной пазухи требует глубоких знаний физиологии верхних дыхательных путей, а также клинической и визуализационной анатомии верхнечелюстной пазухи, особенно ее взаимосвязи с зубными рядами, полостью носа, решетчатой и лобной пазухами. Все передние околоносовые пазухи (верхнечелюстная, передняя решетчатая и лобная) впадают в остиомеатальный комплекс (ОМК). Блокада ОМК приводит к воспалению передних пазух.

Термин ОМК используется для описания общего дренажа передних пазух носа. ОМК – функциональный узел, а не четко определенный анатомический термин. ОМК включает в себя устье верхнечелюстной пазухи, решетчатую воронку, безымянный отросток, полулунное отверстие, средний проход, передние воздушные ячейки решетчатой кости и лобное углубление. Последнее является дренажным каналом лобной пазухи. Пораженная

слизистая оболочка решетчатой воронки ухудшает вентиляцию и мукоцилиарный клиренс (МЦК) всех трех передних пазух носа.

Полость носа и околоносовые пазухи выстланы псевдослоистым столбчато-реснитчатым эпителием с многочисленными бокаловидными клетками, поддерживаемыми собственной сосудистой пластинкой, содержащей серозные и слизистые железы и многочисленные тонкостенные венулы. Эпителий и собственная пластинка образуют слизистую оболочку. Слизистая оболочка, выстилающая нос и околоносовые пазухи, соединена с нижележащей надкостницей. Слизисто-надкостничную оболочку в области альвеолярного отростка верхней челюсти обычно называют шнайдеровой мембраной.

МЦК является основным защитным механизмом дыхательных путей, предохраняющим от вдыхаемых загрязняющих веществ, аллергенов и патогенных микроорганизмов [2–4]. Функциональные компоненты МЦК включают реснички и защитный слизистый слой, который секретруется бокаловидными клетками эпителия и слизистыми железами собственной пластинки. Слизь действует как липучка, задерживая частицы, попадающие в воздух через нос. Слизь состоит из двух слоев: тонкого водянистого слоя золь, который обволакивает реснички, позволяя им легко двигаться, и поверхностного толстого липкого слоя геля, отвечающего за удержание захваченных частиц. Реснички действуют координированно, перемещая слой геля и захваченные частицы (со скоростью около 6 мм/мин) к устью носовой пазухи, а оттуда в нос и кзади в носоглотку, прежде чем они будут проглочены.



Состояние носа и придаточных пазух носа прежде всего зависит от эффективного МЦК. При присоединении бактериальной или вирусной инфекции возникает вторичная дисфункция ресничек, появляется аномальная слизь и нарушается мукоцилиарная функция [2–5].

Верхнечелюстные пазухи были впервые описаны в 1489 г. Леонардо да Винчи, а позже, в 1651 г., задокументированы английским анатомом Натаниэлем Хаймором. Верхнечелюстная пазуха, или антрум Хаймора, находится в теле верхнечелюстной кости и является самой крупной и первой развивающейся из околоносовых пазух. Альвеолярный отросток верхней челюсти поддерживает зубной ряд и образует нижнюю границу пазухи [6]. Любой воспалительный процесс или вмешательство в области альвеолярного отростка приводит к воспалению верхнечелюстной пазухи. Одонтогенная причина верхнечелюстного синусита, особенно синусита с поражением передних околоносовых пазух, встречается чаще, чем считалось ранее. Синуситы с односторонним поражением передней группы пазух в 75% случаев имеют стоматологическую этиологию [7]. Увеличение в последние годы количества синуситов одонтогенной природы обусловлено активным развитием стоматологической реабилитации пациентов с адентией. При развитии постимплантационного синусита (ПИС) не всегда требуется хирургическое лечение. Терапия должна быть комплексной, направленной на все звенья патогенеза. Безусловно, базовой в лечении бактериального синусита любой этиологии считается системная антибактериальная терапия. При воспалении в верхнечелюстной пазухе возникает дисфункция системы МЦК, что приводит к перепроизводству слизи и нарушению функции ресничек. В результате снижается скорость МЦК и усиливается скопление слизи. Формируется порочный круг. Важным компонентом лечения верхнечелюстного синусита являются муколитики, стимулирующие восстановление поврежденного реснитчатого эпителия, а также разжижение слизи. Лечение ПИС направлено на устранение жалоб пациента, а также на сохранение костно-пластического стоматологического материала. Это возможно при восстановлении нормальной аэрации и дренажа верхнечелюстной пазухи. Необходимым компонентом алгоритма лечения ПИС является применение деконгестантов – сосудосуживающих препаратов, устраняющих ряд симптомов синусита, а также влияющих на патогенез заболевания. В основе фармакологического действия деконгестантов лежит повышение тонуса кровеносных сосудов полости носа, приводящее к уменьшению отека слизистой оболочки, что в свою очередь способствует более быстрому улучшению микроциркуляции в очаге воспаления и восстановлению проходимости естественных соустьев околоносовых пазух. Это играет ключевую роль в эвакуации патологического секрета.

Явными преимуществами обладают топические препараты, характеризующиеся доступностью и простотой введения непосредственно на слизистую оболочку полости носа. Побочные эффекты интраназальных вазоконстрикторов могут быть связаны с передозировкой, бесконтрольным введением и несоблюдением рекомендаций по применению, поэтому предпочтение следует отдавать препаратам в форме

спрея, не каплей. Все деконгестанты негативно воздействуют на мерцательный эпителий. Цилиотоксический эффект впервые был описан шведским ученым Т. Dalhamm [8]. Последствием данного эффекта является уменьшение активности реснитчатого эпителия, что приводит к большому нарушению транспортной функции МЦК.

Результаты исследования, проведенного в 2014 г. коллективом авторов под руководством профессора М.Р. Богомильского, показали, что применение назального спрея Риномарис (ксилометазолин) приводит к незначительному уменьшению транспортной функции мерцательного эпителия по сравнению с другими сосудосуживающими препаратами [9].

В последнее время в клинической практике появляется все больше комбинированных препаратов, содержащих помимо молекулы деконгестанта дополнительные компоненты с самостоятельным терапевтическим действием. Такие препараты имеют большое практическое значение, они помогают избежать полипрагмазии со стороны врача и облегчить лечение пациенту, а также избежать использования неофициальных комбинаций препаратов и назначения их вне показаний. Кроме того, разработка подобных комбинаций направлена на уменьшение нежелательных местных реакций основного действующего вещества. Таким лекарственным препаратом является Риномарис Адванс – идеальное сосудосуживающее средство, в состав которого помимо ксилометазолина входят гиалуроновая кислота (в качестве активного компонента) и морская вода. Гиалуроновая кислота помогает модулировать воспалительную реакцию и улучшать секрецию слизистых желез, обеспечивая более быстрое восстановление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Гиалуроновая кислота, связываясь с большим количеством молекул воды и оказывая длительный увлажняющий эффект, является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса. Помимо этого гиалуроновая кислота оказывает протективный и репаративный эффекты на слизистые оболочки. Гиалуроновая кислота принимает активное участие в процессах пролиферации и миграции клеток и улучшения мукоцилиарного клиренса за счет восстановления респираторного эпителия и стимулирования миграции здоровых клеток, заменяющих поврежденные. Согласно результатам исследований, гиалуронат натрия, введенный в состав назального спрея, содержащего ксилометазолин в качестве активного вещества, усиливает терапевтический эффект ксилометазолина, обеспечивает лучшую переносимость – снижает частоту побочных эффектов, связанных с длительным применением деконгестанта; улучшает профиль безопасности – сводит к минимуму негативное влияние ксилометазолина на функцию ресничек [9–11].

Применение гиалуроновой кислоты достаточно распространено в стоматологии. В пародонтологии гиалуроновую кислоту вводят непосредственно в мягкие ткани для их укрепления, например при лечении рецессии десен или для повышения привлекательности улыбки пациента. Ее также можно применять вокруг зубных имплантатов, чтобы повысить остеоинтеграцию, сти-



Рис. 1. Конусно-лучевая компьютерная томография околоносовых пазух (А – кософронтальная, Б – кососагиттальная, В – аксиальная реконструкции): тотальное затемнение правой верхнечелюстной пазухи с блоком естественного соустья, состояние после синус-лифтинга на верхней челюсти справа



Рис. 2. Конусно-лучевая компьютерная томография околоносовых пазух (А – кософронтальная, Б – кососагиттальная, В – аксиальная реконструкции): состояние после синус-лифтинга на верхней челюсти справа, соустье верхнечелюстной пазухи функционирует

мулировать регенерацию тканей и минимизировать воспаление. Гиалуроновую кислоту можно превратить в гель или пленку и вводить в пораженную область [12].

### Клинический случай

Пациенту Ф., 43 лет, выполнен синус-лифтинг на верхней челюсти справа. Послеоперационный период протекал без особенностей, однако через неделю пациент отметил дискомфорт в области правой щеки, заложенность носа и выделения из носа гнойного характера, небольшое повышение температуры тела – до 37,3 °С. Пациент связывал данное состояние с простудой: все домашние в тот момент находились на больничном по поводу острой респираторной вирусной инфекции. Пациент обратился к оториноларингологу. При осмотре отмечались легкая припухлость и болезненность при пальпации в области правой щеки. При эндоскопии полости носа обращали на себя внимание гиперемия и выраженный отек слизистой оболочки полости носа, задняя стенка полости носа не визуализировалась. При фарингоскопии наблюдалась полоска гноя, стекавшая

### Литература

1. Krouse J.H. The unified airway. *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* 2012; 20 (1): 55–60.
2. Cohen N.A. Sinonasal mucociliary clearance in health and disease. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2006; 115 (9 suppl): 20–26.
3. Bustamante-Marin X.M., Ostrowski L.E. Cilia and mucociliary clearance. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017; 9 (4): a028241.
4. Beule A.G. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2010; 9: Doc07.
5. Gudis D., Zhao K.-Q., Cohen N.A. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2012; 26 (1): 1–6.
6. Whyte A., Boeddinghaus R. The maxillary sinus: physiology, development and imaging anatomy. *Dentomaxillofac. Radiol.* 2019; 48 (8): 20190205.

по задней стенке глотки. При лучевом исследовании выявлено тотальное затемнение правой верхнечелюстной пазухи с блокадой естественного соустья, а также состояние после синус-лифтинга на верхней челюсти справа. Остальные околоносовые пазухи воздушны (рис. 1).

Пациенту установлен диагноз: правосторонний постимплантационный гнойный верхнечелюстной синусит. Назначено лечение: антибиотик из группы защищенных пенициллинов 1000 мг по одной капсуле два раза в день в течение десяти дней, муколитические препараты – две недели, а также Риномарис Адванс спрей назальный (0,1%) по одной дозе два раза в день на протяжении пяти дней.

При осмотре на третий день от начала лечения пациент отмечал выраженное уменьшение заложенности носа и усиление выделений. Осмотр полости носа: уменьшение отека слизистой оболочки, визуализировалась задняя стенка полости носа, дыхание восстановилось. Это позволило сделать вывод об эффективности назначенного лечения и улучшении работы МЦК.

Через месяц контрольная компьютерная томография подтвердила эффективность выбранной терапии: правая верхнечелюстная пазуха полностью очистилась, соустье функционировало, костно-пластический материал удалось сохранить полностью, миграции графта в полость пазухи не зафиксировано (рис. 2).

Новые формы деконгестантов, комбинации препаратов, их дозированное использование позволяют минимизировать местные побочные эффекты, повысить эффективность местного воздействия на назальную обструкцию и улучшить отток из пораженных пазух.

### Заключение

Риномарис Адванс, в состав которого входят два активных компонента – сосудосуживающее и гиалуроновая кислота, а также вспомогательный компонент вода Адриатического моря, является многообещающим средством для применения в составе комплексной терапии. Эффективность и безопасность лекарственной комбинации ксилометазолина и гиалуроновой кислоты и воды Адриатики бесспорна. При соблюдении режима дозирования и сроков применения возникновение побочных эффектов сводится к минимуму.

Препарат не содержит консервантов и доступен пациентам в безрецептурной форме. Учитывая уникальность состава, можно ожидать, что Риномарис Адванс (спрей назальный) займет основное место на отечественном фармацевтическом рынке среди интраназальных деконгестантов. ☺





7. Whyte A., Boeddinghaus R. Imaging of odontogenic sinusitis. Clin. Radiol. 2019; 74 (7): 503–516.
8. Dalhamn T. Mucous flow and ciliary activity in the trachea of healthy rats and rats exposed to respiratory irritant gases (SO<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>N, HCHO): a functional and morphologic (light microscopic and electron microscopic) study, with special reference to technique. Acta Physiol. Scand. Suppl. 1956; 36 (123): 1–161.
9. Лаберко Е.Л., Злобина Н.В., Радциг Е.Ю., Богомильский М.Р. Мерцательный эпителий и топические деконгестанты: как минимизировать нежелательные явления? Вестник оториноларингологии. 2014; 5: 76–79.
10. Westerveld G.J., Voss H.P., van der Hee R.M., et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. Eur. Respir. J. 2000; 16 (3): 437–444.
11. Sperrano C., Valero A., Bartra J., et al. Effects on nasal nitric oxide production of 2 mechanisms of vasoconstriction. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2007; 17 (5): 337–340.
12. Lambe S., Ghogare P., Sonawane S., et al. Isolation, purification and characterization of hyaluronic acid: a concise review. J. Pharmacogn. Phytochem. 2021, 10: 500–506.

### The Use of New Decongestants in Patients with Post-Implantation Maxillary Sinusitis

A. Yu. Ovchinnikov, PhD, Prof., A.V. Bakotina, PhD, A.A. Kandrashina, L.V. Nabieva

Russian University of Medicine

Contact person: Anna V. Bakotina, bakotina88@gmail.com

*An important component of the treatment of post-implantation sinusitis is the use of decongestants – vasoconstrictive drugs that eliminate a number of symptoms of sinusitis, as well as affecting the pathogenesis of the disease. A clinical case of conservative treatment of post-implantation sinusitis using the drug Rhinomar Advance is presented.*

**Keywords:** post-implantation sinusitis, mucociliary clearance, Rhinomar Advance, complications

# РИНОМАРИС® АДВАНС

- Надолго устраняет заложенность носа
- Обеспечивает глубокое увлажнение
- Восстанавливает слизистую оболочку
- Не содержит консервантов

**КСИЛОМЕТАЗОЛИН**  
уменьшение отека

**ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА**  
глубокое увлажнение

**МОРСКАЯ ВОДА**  
защита слизистой

Источник: розничный аудит DSM Group, апрель 2023 г  
\* Морская вода является вспомогательным ингредиентом  
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Единственный деконгестант,  
содержащий два активных компонента:  
**КСИЛОМЕТАЗОЛИН**  
и **ГИАЛУРОНОВУЮ КИСЛОТУ**,  
а также **ВОДУ АДРИАТИЧЕСКОГО МОРЯ\***



РУ: ЛП -008527

Реглама



<sup>1</sup> Российский университет медицины

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

# Роль междисциплинарного взаимодействия в профилактике постимплантационных осложнений

А.В. Бакотина, к.м.н.<sup>1</sup>, М.О. Доброхотова, к.м.н.<sup>1</sup>, Д.А. Лежнев, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, О.С. Донская, к.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Анна Васильевна Бакотина, bakotina88@gmail.com

Для цитирования: Бакотина А.В., Доброхотова М.О., Лежнев Д.А., Донская О.С. Роль междисциплинарного взаимодействия в профилактике постимплантационных осложнений. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 32–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-32-34

*Повышение эффективности стоматологической реабилитации пациентов с адентией и минимизация осложнений остаются актуальной междисциплинарной проблемой. Важными аспектами являются дооперационное обследование и консультации смежных специалистов. Представлен клинический случай постимплантационного синусита у пациента с аденомой гипофиза. Данная патология, будучи основной, осталась недиагностированной в ходе предоперационного лучевого обследования пациента перед дентальной имплантацией.*

**Ключевые слова:** постимплантационные синуситы, компьютерная томография, осложнения, дентальная имплантация

## Введение

Каждая эпоха характеризуется определенным вектором развития медицины. В конце XX – начале XXI в. особое внимание ученые и врачи уделяли и уделяют реабилитации пациентов, повышению качества их жизни. Большой популярностью у пациентов пользуются косметология, пластическая хирургия, направленная на устранение эстетических и возрастных изменений, а также функциональная челюстно-лицевая хирургия. Восстановление зубных рядов с помощью дентальной имплантации стало рутинной процедурой в процессе оказания помощи населению и относится к наиболее часто выполняемым операциям в мире. Таким образом, значительный спрос и старение населения способствуют увеличению, с одной стороны, количества реабилитированных пациентов с адентией, с другой – осложнений после субантральной пластики и дентальной имплантации [1].

Повышение эффективности стоматологической реабилитации пациентов с адентией и минимизация осложнений остаются актуальной междисциплинарной проблемой, что находит отражение в многочисленных публикациях, указывающих на необходимость соблюдения предоперационного алгоритма обследования данной категории больных с выполнением компьютерной томографии челюстно-лицевой области с включением всех групп околоносовых пазух и консультаций оториноларинголога [2–6].

## Клинический случай

Пациент А., 65 лет, обратился к врачу-оториноларингологу с жалобами на выраженные боли в правой половине

лица, затруднение носового дыхания, преимущественно через правую половину носа. Появление жалоб пациент связывал с проведением полгода назад дентальной имплантации на верхней правой челюсти. Со слов пациента, затруднение носового дыхания возникло сразу после операции. Хирург-стоматолог назначил консервативное лечение. Носовое дыхание не восстановилось, однако спустя несколько месяцев появилась выраженная головная боль, не купируемая анальгетиками, что и послужило поводом для обращения к врачу.

При пальпации передних стенок правой лобной и верхнечелюстной пазух отмечалась умеренная болезненность. Эндоскопия полости носа показала выраженный отек и гиперемию слизистой оболочки правой половины полости носа. Перегородка носа расположена ближе к средней линии, гнойное отделяемое в правой половине полости носа (рис. 1).

При анализе изображений конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ), выполненной до дентальной имплантации, выявлены признаки хронического генерализованного пародонтита 3-й степени с наличием глубоких пародонтальных карманов, точечным нарушением целостности нижней стенки правой верхнечелюстной пазухи и гиперплазией ее слизистой оболочки. Кроме того, определены полипозные разрастания в полости носа, пролабирующие в общие носовые ходы (больше справа), утолщение слизистой оболочки клеток решетчатого лабиринта и левой лобной пазухи, деструкция всех стенок клиновидной пазухи и турецкого седла с субтотальным заполнением ее просвета, за исключением переднего отдела справа,



за счет объемного образования, выходящего за пределы пазухи и распространяющегося кзади на скат затылочной кости (рис. 2). Однако данная патология, будучи основной, осталась недиагностированной.

КЛКТ после дентальной имплантации в области удаленных зубов: на верхней челюсти справа два дентальных имплантата, дистальный с проникновением в правую верхнечелюстную пазуху. Просветы верхнечелюстной, лобной пазух и клеток решетчатого лабиринта справа тотально заполнены мягкотканым компонентом с блокированием естественных соустьев, в левой лобной пазухе и некоторых клетках решетчатой кости утолщена слизистая оболочка. Деструкция всех стенок клиновидной пазухи за счет образования прежнего объема (рис. 3).

Для уточнения локализации, определения распространенности и характера процесса пациенту выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием (Гадовист 7,5 мл). При анализе изображений МРТ в клиновидной пазухе выявлено мягкотканое образование с распространением преимущественно на левый отдел ската затылочной кости, большое крыло клиновидной кости слева, базальные отделы средней черепной ямки слева с признаками инвазии кости. Образование распространилось в левую крылонебную ямку, деформировало дно турецкого седла, левый кавернозный синус, охватив сифон левой внутренней сонной артерии (рис. 4).

Пациенту установлен диагноз: правосторонний гнойный постимплантационный гемисинусит, последствия дентальной имплантации на верхней челюсти справа, новообразование левой клиновидной пазухи. Рекомендованы

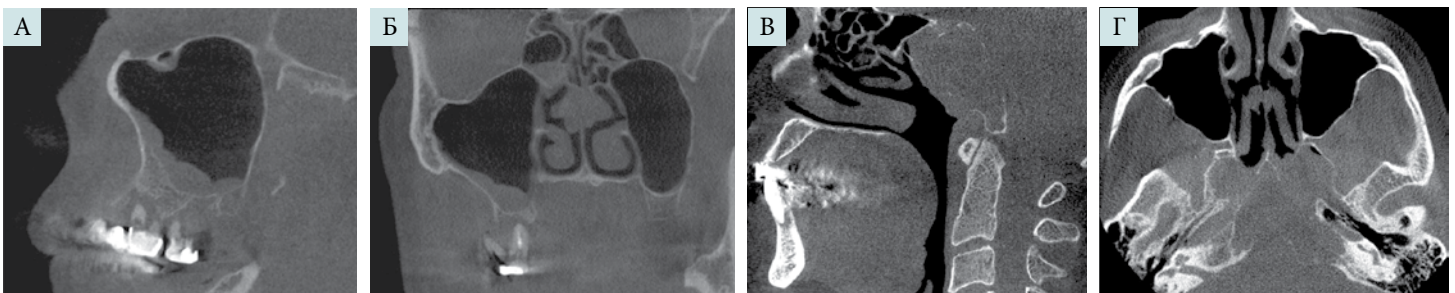


*Рис. 1. Эндоназальная фотография правой половины полости носа. Полоска гноя в правом среднем носовом ходу*

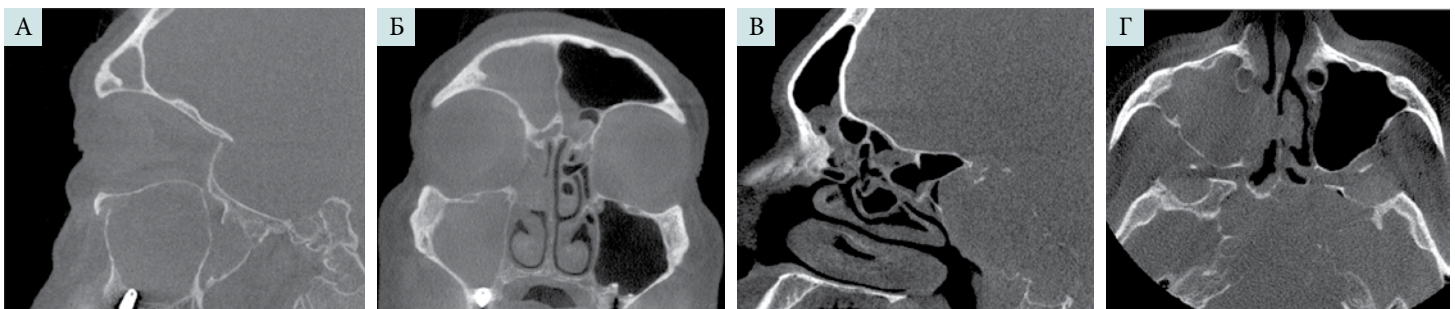
хирургическое лечение в объеме правосторонней эндоскопической гемисинусотомии с целью дренирования всех околоносовых пазух, вовлеченных в воспалительный процесс, а также биопсия новообразования левой клиновидной пазухи.

В послеоперационном периоде пациент отметил регресс боли в правой половине лица и восстановление носового дыхания. Результаты патогистологического исследования № 40909/23 от 28 декабря 2023 г.: в готовом препарате кусочки опухоли, имеющей строение аденомы гипофиза. В клетках опухоли положительная экспрессия маркеров хромогранина, синаптофизина. Индекс пролиферации Ki67 2%. Морфоиммуногистохимическая картина опухоли не противоречит эозинофильной аденоме гипофиза.

Для дальнейшего обследования и лечения пациент направлен к нейрохирургу.



*Рис. 2. КЛКТ: кососагиттальные (А, В), кософронтальная (Б), аксиальная реконструкции (Г). Глубокие пародонтальные карманы на верхней челюсти справа. Правосторонний хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит. Полипы полости носа. Объемное образование клиновидной пазухи с деструкцией ее стенок*



*Рис. 3. КЛКТ: кососагиттальные (А, В), кософронтальная (Б), аксиальная реконструкции (Г). Правосторонний постимплантационный гемисинусит. Объемное образование клиновидной пазухи с деструкцией ее стенок*

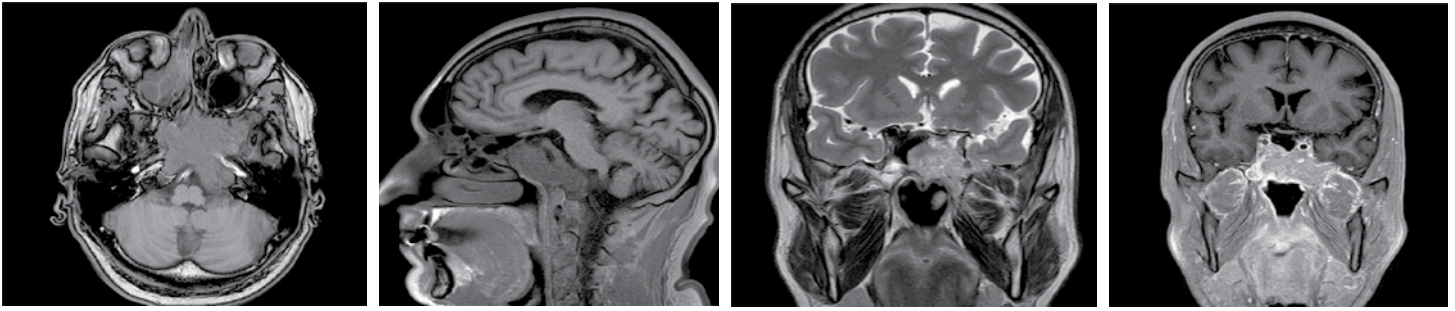


Рис. 4. МРТ: T1-взвешенное изображение (ВИ), аксиальная реконструкция (А), T1-ВИ, сагиттальная реконструкция (Б), T2-ВИ (В), T1-ВИ с контрастным усилением (Г), фронтальные реконструкции. Образование клиновидной пазухи представлено изо-гипоинтенсивным МР-сигналом на T1-ВИ и T2-ВИ, неравномерно накапливает контрастное вещество на T1-ВИ

### Обсуждение

Компьютерная томография верхней и нижней челюсти, проведенная перед дентальной имплантацией, продемонстрировала, что на тот момент уже имели место деструктивные изменения клиновидной пазухи, не замеченные врачом-стоматологом. Кроме того, отмечались полипозные образования в области клеток решетчатого лабиринта и полости носа, что скорее всего привело к блокированию естественного соустья правой верхнечелюстной пазухи после дентальной имплантации на верхней челюсти и развитию сначала постимплантационного верхнечелюстного синусита, а затем гемисинусита. При выполнении КЛКТ челюстно-лицевой области и МРТ головного мозга значимой динамики роста образований не зафиксировано.

### Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует важность полного предоперационного обследования пациентов, планирующих синус-лифтинг и дентальную имплантацию с вовлечением всех околоносовых пазух, необходимость описания компьютерной томограммы специалистом лучевой диагностики, а также знания на высоком уровне анатомической области места предполагаемой хирургии. Междисциплинарное сотрудничество, в том числе с врачами-рентгенологами, грамотное описание лучевых исследований помогают клиницистам устанавливать верные диагнозы и расставлять приоритеты в стадийности лечения. Своевременно оказанная высококвалифицированная медицинская помощь позволит сохранить жизнь и здоровье пациента, минимизировать осложнения, а также избежать судебных разбирательств. ☺

### Литература

1. Alghamdi H.S., Jansen J.A. The development and future of dental implants. Dent. Mater J. 2020; 39 (2): 167–172.
2. Ортопедическая стоматология. Национальное руководство в 2 т. / под ред. И.Ю. Лебедева, С.Д. Арутюнова, А.Н. Ряховского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
3. Аржанцев А.П., Арутюнов А.С., Абрамян С.В. Челюстно-лицевая область. Рентгенологические исследования. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
4. Бакотина А.В., Овчинников А.Ю., Вишняков В.В., Панин А.М. Взгляд оториноларинголога на одонтогенный постимплантационный верхнечелюстной синусит. Материалы XX Съезда оториноларингологов России с международным участием. 2021.
5. Лежнев Д.А., Петровская В.В. Современные тенденции лучевой диагностики в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (лекция). Радиология – практика. 2019; 5 (77): 57–73.
6. Bromberg N., Brizuela M. Dental cone beam computed tomography. 2023.

### The Role of Interdisciplinary Interaction in the Prevention of Post-Implantation Complications

A.V. Bakotina, PhD<sup>1</sup>, M.O. Dobrokhotova, PhD<sup>1</sup>, D.A. Lezhnev, PhD, Prof.<sup>1</sup>, O.S. Donskaya, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Anna V. Bakotina, bakotina88@gmail.com

*Improving the effectiveness of dental rehabilitation of patients with adentia and minimizing complications remains an urgent interdisciplinary problem. An important aspect is the preoperative examination and preparation of the patient, as well as consultations with related specialists. The article describes a clinical example of post-implantation sinusitis in a patient with pituitary adenoma. However, this pathology, which is undoubtedly the main one, remained undiagnosed during the preoperative radiation examination of the patient before dental implantation.*

**Keywords:** post-implantation sinusitis, computed tomography, complications, dental implantation

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



[umedp.ru/magazines](http://umedp.ru/magazines)



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

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





# Клинико-лучевая мультимодальная диагностика хронического сфеноидита

Д.А. Лежнев, д.м.н., проф., Н.А. Мирошниченко, д.м.н., проф.,  
А.В. Бакотина, к.м.н., С.Р. Кабардиев

Адрес для переписки: Нина Александровна Мирошниченко, [mirnino@yandex.ru](mailto:mirnino@yandex.ru)

Для цитирования: Лежнев Д.А., Мирошниченко Н.А., Бакотина А.В., Кабардиев С.Р. Клинико-лучевая мультимодальная диагностика хронического сфеноидита. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 36–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-36-40

*Патологические процессы, возникающие в клиновидной пазухе, весьма переменны. Более 60% в структуре патологии клиновидной пазухи занимают воспалительные заболевания. Помимо них встречаются новообразования. Разнообразие заболеваний обусловлено расположением основного синуса: поражение связано как с патологией полости носа, так и с патологическими изменениями в полости черепа. Современная диагностика заболеваний клиновидной пазухи основана на жалобах пациента, данных анамнеза, эндоскопического осмотра сфеноэтмоидального кармана, а также результатах лучевой диагностики. Дифференциальный диагноз в основном проводится между воспалительной патологией и новообразованиями. Клинические проявления часто схожи, а методы хирургических вмешательств, прогноз и исход разные. Предоперационная лучевая диагностика должна быть максимально направлена на определение локализации патологического процесса, инвазии в окружающие ткани, интенсивности кровоснабжения интересующей области и состояния костных стенок клиновидной пазухи, от чего будет зависеть дальнейшая тактика ведения пациента. Проведение компьютерной томографии (КТ) считается обязательным для диагностики поражений клиновидной пазухи. Однако при различных деструктивных процессах в пазухе, инвазивном распространении по данным КТ не всегда удается определить вовлеченность соседних сосудисто-нервных структур, тканей головного мозга в патологический процесс. В таких случаях обследование дополняется выполнением магнитно-резонансной томографии головного мозга, которая более детально определяет границы, вовлеченность соседних анатомических образований в патологический процесс. При планировании хирургического вмешательства врач-оториноларинголог, опираясь на полученные данные, сможет избежать непредвиденных ситуаций и осложнений, при необходимости привлечь смежных специалистов, что в конечном итоге повысит качество лечения.*

**Ключевые слова:** клиновидная пазуха, хронический сфеноидит, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография



## Введение

В структуре всех патологий околоносовых пазух на долю изолированного заболевания клиновидной пазухи приходится 1–3%. При развитии полисинусита показатель намного выше [1].

Патология клиновидной пазухи часто остается без должного внимания специалистов по ряду причин, прежде всего из-за анатомо-топографических особенностей, изолированного расположения, труднодоступности.

Низкая частота своевременного диагностирования заболеваний клиновидной пазухи объясняется еще и тем, что проявления поражения неспецифичны. Основными симптомами, с которыми пациенты обычно обращаются к специалисту, являются головная боль различной локализации, чаще в затылочной области, зрительные нарушения, стекание слизи по задней стенке глотки [2].

Изолированное поражение клиновидной пазухи в большинстве случаев имеет воспалительное происхождение. Опухолевое поражение встречается реже (до 10%).

Современная диагностика заболеваний клиновидной пазухи основана на жалобах пациента, данных анамнеза, эндоскопического осмотра сфеноэтмоидального кармана, результатах компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3–5].

Несвоевременная диагностика и лечение могут привести к серьезным осложнениям: менингиту, энцефалиту, субдуральному и субпериостальному абсцессам, абсцессу гипофиза, слепоте, тромбозу кавернозного синуса. Это обусловлено топографическими особенностями пазухи. Верхняя стенка пазухи служит дном передней и средней черепных ямок, в непосредственной близости от которой проходит перекрест зрительных нервов. Латеральная стенка прилежит к кавернозному синусу, рядом проходят зрительные нервы, внутренние сонные артерии и черепно-мозговые нервы [6].

Клинический осмотр пациента и эндоскопическое исследование при острых воспалительных заболеваниях пазухи в большинстве случаев позволяют выявить специфические изменения в области сфеноэтмоидального кармана и установить клинический диагноз. Нередко при хронических воспалительных процессах, новообразованиях эндоскопические изменения в области соустьев отсутствуют. Только лучевая визуализация позволяет диагностировать поражение клиновидной пазухи [3, 7]. Дифференциальная диагностика патологий клиновидной пазухи затруднена, когда специфические рентгенологические признаки, характерные для определенной природы поражения, сочетаются с признаками, в большей степени характерными для другой группы заболеваний. Исходя из этого, предоперационная лучевая диагностика должна быть максимально направлена на определение предполагаемой природы поражения пазухи, оценку распространенности патологического процесса, характера роста, наличия костно-деструктив-

ных изменений, кровоснабжения очага изменений. Это поможет подобрать адекватную тактику ведения пациента и при планировании хирургического вмешательства избежать непредвиденных ситуаций и осложнений, которые могут поставить хирурга в затруднительное положение во время операции [8, 9]. Рассмотрим на клиническом примере особенности мультимодальной клиничко-лучевой диагностики воспалительных поражений клиновидной пазухи.

## Клинический случай

В феврале 2023 г. в Клинический центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (КЦСиЧЛХ) Российского университета медицины поступила пациентка А., 57 лет, с жалобами на головную боль височно-затылочной локализации, периодическое головокружение.

Со слов пациентки, жалобы беспокоят в течение последних семи месяцев. В сентябре 2022 г. с жалобами на шаткость при ходьбе и головокружение бригадой скорой медицинской помощи была доставлена в отделение нейрореанимации Городской клинической больницы им. М.П. Кончаловского.

При клиническом и инструментальном обследовании установлен диагноз: ишемический инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне, лакунарный подтип по TOAST, вестибуло-атактический синдром. При инструментальном обследовании пациентки КТ головного мозга от 15 сентября 2022 г. показала изменения со стороны клиновидной пазухи: просвет клиновидной пазухи субтотально заполнен мягкотканым содержимым плотностью 48 HU, что необходимо дифференцировать между патологией воспалительного генеза или новообразованием (рис. 1). По поводу основного заболевания пациентка получила лечение в отделениях нейрореанимации



Рис. 1. КТ головного мозга. Аксиальная плоскость. Режим brain

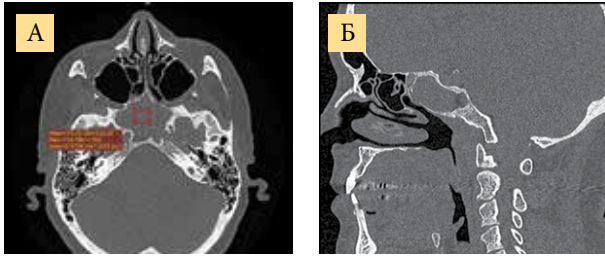


Рис. 2. КТ ОНП: аксиальная (А) и сагиттальная (Б) плоскости. Смешанный режим

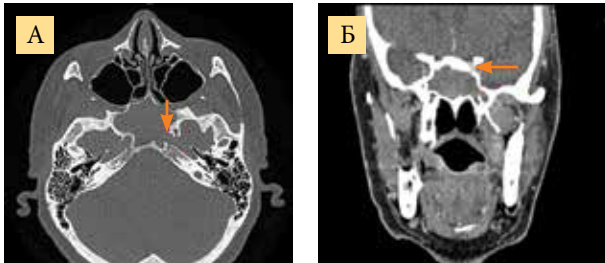


Рис. 3. КТ ОНП: аксиальная плоскость, смешанный режим (А) и корональная плоскость с искусственным внутривенным контрастированием (Б). Стрелками указаны участки зоны деструкции стенки пазухи

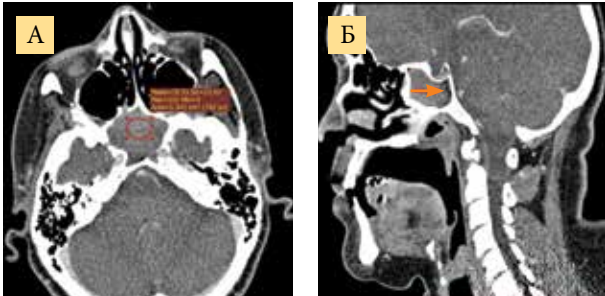


Рис. 4. КТ ОНП с искусственным внутривенным контрастированием: аксиальная (А) и сагиттальная (Б) плоскости

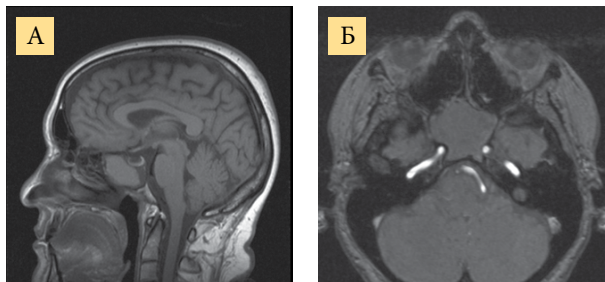


Рис. 5. МРТ головного мозга. T1 в сагиттальной плоскости (А): визуализируется гипоинтенсивное образование в проекции клиновидной пазухи, со снижением интенсивности сигнала в ее задних отделах, книзу от турецкого седла. Бесконтрастная МР-ангиография на уровне турецкого седла в аксиальной плоскости (Б): определяются базилярная и обе внутренние сонные артерии: слева внутренняя сонная артерия тесно прилежит к образованию клиновидной пазухи, которая охватывает ее полукольцом, без признаков инвазии

и неврологии с 15 по 27 сентября 2022 г. Выписана домой в удовлетворительном состоянии. Рекомендована консультация оториноларинголога. Из анамнеза жизни пациентки известно, что длительное время страдает гипертонической болезнью, дорсопатией шейного отдела позвоночника. Из перенесенных хирургических операций – холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни в 2004 г. В декабре 2022 г. пациентка амбулаторно в поликлинике по месту жительства прошла дообследование по направлению оториноларинголога, онколога. Выполнены КТ околоносовых пазух (ОНП) в динамике, МРТ головного мозга.

На серии КТ ОНП (декабрь 2022 г.) выявлено тотальное заполнение клиновидной пазухи мягкотканым содержимым плотностью до 71 HU с единичными включениями воздуха (рис. 2).

Частичный локальный дефект латеральной стенки левой клиновидной пазухи визуализируется в проекции внутренней сонной артерии (рис. 3).

При внутривенном искусственном контрастном усилении достоверного накопления рентгеноконтрастного вещества не получено (рис. 4).

На контрольной КТ ОНП достоверного накопления контрастного вещества в содержимом пазухи не обнаружено, что скорее всего говорит о воспалительной природе поражения с наличием застойного субстрата. Однако с учетом деструкции костной стенки в области внутренней сонной артерии слева для более детальной оценки распространения, выявления инвазии в сосуды пациентке рекомендовано проведение МРТ головного мозга.

Согласно результатам МРТ (рис. 5), данных о новообразовании, инвазивном распространении содержимого пазух в окружающие сосудистые структуры нет. После обследования пациентку с диагнозом хронического сфеноидита направили на хирургическое лечение в КЦСиЧЛХ Российского университета медицины. Проведен полный оториноларингологический осмотр с эндоскопическим исследованием.

Эндоскопическое исследование полости носа: слизистая оболочка умеренной влажности, перегородка носа незначительно искривлена, верхние носовые ходы умеренно отечные, гипертрофия слизистой оболочки в проекции естественного соустья клиновидной пазухи (рис. 6).

Исходя из результатов обследования и данных инструментальных методов, пациентке установлен диагноз хронического сфеноидита. Предложено хирургическое лечение. Пациентка осмотрена анестезиологом, противопоказаний к оперативному лечению не установлено.

Операция выполнялась под эндотрахеальным наркозом. Под контролем эндоскопа Karl Storz (0 градусов) осмотрены левая и правая половины полости носа. Визуализированы верхние носовые ходы. С помощью щипцов Блэксли удалены гипертрофированные участки слизистой оболочки, визуализированы естественные соустья клиновидной



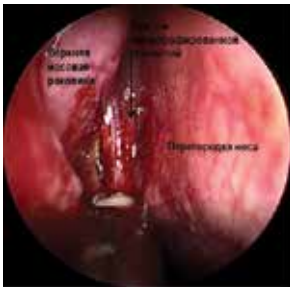


Рис. 6. Эндоскопическое фото правой половины полости носа

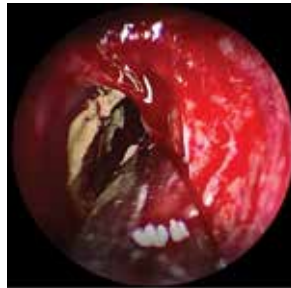


Рис. 7. Эндоскопическое интраоперационное фото: видна полость правой половины клиновидной пазухи, заполненная патологическим содержимым



Рис. 8. Эндоскопическое интраоперационное фото: инструментальное удаление патологического содержимого из полости пазухи



Рис. 9. Эндоскопическое интраоперационное фото: полость пазухи после полного удаления патологического содержимого

пазухи. При осмотре полость пазухи заполнена большим количеством патологического содержимого гнойного характера пластинчатой консистенции (рис. 7). Вскрытие передней стенки клиновидной пазухи выполнено с использованием выкусывателя. Патологические массы частично удалены с помощью отсоса. Из латеральных карманов пазухи изогнутым зондом и ложкой удалены патологические массы (рис. 8). Полость пазухи промыта. Патологическое содержимое пазухи полностью удалено. Слизистая оболочка пазухи незначительно гипертрофирована (рис. 9). Операция сопровождалась минимальным кровотечением, объем кровопотери – 50 мл, гемостаз в ходе операции осуществлен с использованием электрокоагулятора и местного прижигания турунд, пропитанных 0,1%-ным раствором адреналина. В верхние носовые ходы установлены гемостатические губки.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Интенсивность и длительность головной боли значительно снизились. Пациентка на третьи сутки была выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Для окончательной верификации природы поражения пазухи содержимое направлено на гистологическое исследование. Получены комплексы бесклеточного эозинофильного вещества, окруженного клетками воспалительного ряда, что подтверждает воспалительный генез поражения.

### Обсуждение

Диагностика заболеваний клиновидной пазухи основана прежде всего на данных клинического осмотра и результатах лучевых методов обследования. Золотым стандартом диагностики патологии клиновидной пазухи считается КТ ОНП, которая позволяет установить объем распространения патологического процесса, степень вовлечения в него сосудистых и внутричерепных структур, определить толщину костных границ пазухи, а также возможные доступы к синусу при необходимости хирургического лечения.

В представленном клиническом случае при первичной КТ головного мозга выявлено мягкотканное содержимое в пазухе с деструктивными изменениями латеральной стенки пазухи, что расценено как новообразование с инвазивным распространением. Контрольная КТ ОНП выполнена с контрастным усилением, однако накопления контраста в пазухе не получено, что подтверждает отсутствие активного кровоснабжения в мягкотканном содержимом пазухи. МРТ не входит в алгоритм стандартного обследования пациентов перед эндоскопической риносинусохирургией, поскольку не обеспечивает визуализации костной ткани. МРТ-исследование выполняется всем пациентам с подозрением на синоназальную опухоль. В этих случаях специалистов прежде всего интересует, чем заполнена затемненная пазуха – опухолевой тканью или застойным содержимым, а также нарушена ли целостность твердой мозговой оболочки. Данной пациентке в связи с деструкцией костной стенки проведена МРТ головного мозга, которая показала отсутствие инвазивного роста содержимого пазухи в стенку внутренней сонной артерии. Это очень важно для интраоперационного контроля, при манипуляциях в данной области.

Таким образом, в диагностике заболеваний клиновидной пазухи решающее значение имеют детальный анализ данных КТ, определение характера патологического процесса, границ распространения. Для более точной дифференцировки патологии пазухи дополнительно выполняется МРТ. Это позволяет подобрать метод и объем хирургического вмешательства, привлечь смежных специалистов, минимизировать риск осложнений и улучшить прогноз.

### Вывод

Специфические клинические симптомы, характерные для хронического сфеноидита, и данные оториноларингологического осмотра нередко отсутствуют. В связи с этим решающее значение имеют данные КТ ОНП. Для выбора оптимальной



тактики лечения важно на основании результатов КТ ОНП дифференцировать природу поражения пазухи, при необходимости провести дополнительное обследование в объеме МРТ пазух носа. Это особенно важно при наличии рентгенологических признаков поражения пазухи, характерных

для разных нозологий. Исходя из результатов лучевых методов обследования и данных клинического осмотра, выбирают оптимальную тактику лечения. Принимая решение о хирургическом лечении, необходимо учесть все риски интра- и послеоперационных осложнений. ☺

## Литература

1. Кокорина О.В., Голованов А.Е., Козадаев Ю.Ю. Хронический сфеноидит и особенности пневматизации клиновидной пазухи. Российская ринология. 2017; 25 (4): 37–39.
2. Krishniya P., Rajpurohit P., Sharma V.K., et al. A prospective correlation study between computerized tomography of paranasal sinuses and nasal endoscopy findings in patients of chronic rhinosinusitis undergoing functional endoscopic sinus surgery. Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2022; 74 (Suppl 3): 4706–4712.
3. Hildenbrand T., Krahe A., Ketterer M.C., Offergeld C. Objective and subjective assessment of a structured approach to computed tomography scans of the paranasal sinuses. HNO. 2021; 69 (7): 562–567.
4. Ларин Р.А. Изолированные поражения клиновидной пазухи: особенности диагностики и комбинированного лечения. Ремедиум Приволжье. 2018; 3 (163).
5. Frączek M., Masalski M., Guziński M. Reliability of computed tomography scans in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. Adv. Clin. Exp. Med. 2018; 27 (4): 541–545.
6. Tavelli L., Borgonovo A.E., Re D., Maiorana C. Sinus presurgical evaluation: a literature review and a new classification proposal. Minerva Stomatol. 2017; 66 (3): 115–131.
7. Jaworek-Troć J., Zarzecki M., Zamojska I., et al. The dimensions of the sphenoid sinuses: evaluation before the functional endoscopic sinus surgery. Folia Morphol. (Warsz.). 2021; 80 (2): 275–282.
8. Gotlib T., Kuźmińska M., Sokołowski J., et al. The supreme turbinate and the drainage of the posterior ethmoids: a computed tomographic study. Folia Morphol. (Warsz.). 2018; 77 (1): 110–115.
9. Singh P., Hung K., Ajmera D.H., et al. Morphometric characteristics of the sphenoid sinus and potential influencing factors: a retrospective assessment using cone beam computed tomography (CBCT). Anat. Sci. Int. 2021; 96 (4): 544–555.

## Clinical and Radiological Multimodal Diagnosis of Chronic Sphenoiditis

D.A. Lezhnev, PhD, Prof., N.A. Miroshnichenko, PhD, Prof., A.V. Bakotina, PhD, S.R. Kabardiyev

Russian University of Medicine

Contact person: Nina A. Miroshnichenko, mirnino@yandex.ru

*Pathological processes occurring in the sphenoid sinus are very variable. The majority (more than 60%) of the pathology of the sphenoid sinus is inflammatory diseases. In addition to inflammatory diseases, neoplasms occur from lesions of the sphenoid sinus. The variety of diseases is due to the location of the main sinus so that the lesion is associated both with the pathology of the nasal cavity and with pathological changes occurring in the cranial cavity. Modern diagnosis of diseases of the sphenoid sinus is based on patient complaints, medical history, endoscopic examination of the sphenoid recess, as well as radiological data. Differential diagnosis is mainly made between inflammatory pathology and neoplasms. Clinical manifestations are often similar, but surgical techniques, prognosis and outcome differ. Preoperative radiation diagnostics should be aimed as much as possible at determining the localization of the pathological process, invasion into surrounding tissues, the intensity of blood supply to the area of interest and determining the condition of the bone walls of the sphenoid sinus, on which further treatment tactics for the patient will depend. Computed tomography is mandatory for diagnosing lesions of the sphenoid sinus. However, with various destructive processes in the sinus, invasive spread, CT data cannot always determine the involvement of neighboring neurovascular structures and brain tissue in the pathological process. In such cases, the examination of the patient must be supplemented by an MRI of the brain, which will determine in more detail the boundaries and the involvement of neighboring anatomical formations in the pathological process. When planning a surgical intervention, the otolaryngologist, based on the data obtained, will be able to avoid unforeseen situations and complications, and, if necessary, involve related specialists, which will ultimately improve the quality of treatment for the patient.*

**Keywords:** sphenoid sinus, chronic sphenoiditis, computed tomography, magnetic resonance imaging



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?  
Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!  
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ  
И УБЕДИТЕСЬ  
САМИ!**





# Оптимальный объем обследования для подбора эффективного лечения пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

Н.А. Мирошниченко, д.м.н., проф., Ю.О. Николаева, к.м.н.,  
К.О. Кешишева

Адрес для переписки: Юлия Олеговна Николаева, yu.o.nikolaeva@gmail.com

Для цитирования: Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О., Кешишева К.О. Оптимальный объем обследования для подбора эффективного лечения пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 42–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-42-47

*Нередко храп становится социальной проблемой, ухудшая отношения в семье, а синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) представляет угрозу здоровью и жизни самого человека. Эпидемиологические исследования показали, что частота СОАС среди населения в возрасте 30–60 лет достигает 24% у мужчин и 9% у женщин. В мире насчитывается около 1 млрд человек с СОАС. Важно провести эффективную диагностику, оценить риск развития осложнений и выбрать адекватную терапию – консервативную, хирургическую или комбинированную. Изучив различные методы исследования данной категории пациентов и соотношение сложности выполнения и значимости полученных данных, мы пришли к выводу, что анкетирование в сочетании с физикальным обследованием и скринингом дыхательных расстройств методом РАТ-технологий в большинстве случаев является оптимальным объемом для обследования и определения дальнейшей тактики лечения. В случае недостаточности полученной информации планируют дальнейшее дообследование. В статье представлен клинический случай обследования пациента с подозрением на СОАС с помощью РАТ-технологий.*

**Ключевые слова:** храп, дыхательные расстройства сна, синдром обструктивного апноэ сна, опросники, РАТ-технологии, компьютерная сомнография

## Актуальность

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – широко распространенное расстройство дыхания во сне, характеризующееся гипопноэ и апноэ. Нарушения дыхания вызывают времен-

ную гипоксию, которая в свою очередь приводит к гипоксемии и гиперкапнии, фрагментированному беспокойному сну, периодическим ночным пробуждениям с ощущением удушья и повышенного сердцебиения, форсированию



дыхательных усилий и увеличению активности симпатических нервов, разбитости и головной боли по утрам, сонливости и раздражительности в течение дня, ухудшению памяти и внимания. Кроме того, храп и СОАС считаются факторами риска развития ожирения, инфаркта, инсульта, неконтролируемой гипертонической болезни, депрессии, атеросклероза, головокружения, шума в ушах и внезапной глухоты [1, 2]. Это подтверждает постулат о том, что храп и СОАС – не только неприятный для окружающих звук, но и серьезная проблема.

Как показывают данные эпидемиологических исследований, частота СОАС среди населения в возрасте 30–60 лет составляет 24% у мужчин и 9% у женщин [3, 4]. В мире насчитывается около 1 млрд человек с СОАС [5], что обуславливает несомненную актуальность данной темы. Ожирение, возраст и пол рассматриваются в качестве факторов риска СОАС. Следует помнить и о факторах, связанных с этнической принадлежностью, семейным анамнезом и образом жизни (алкоголизм и курение) [6, 7].

Риск СОАС коррелирует с индексом массы тела (ИМТ). СОАС прогрессивно возрастает с увеличением ИМТ, что скорее всего обусловлено сужением верхних дыхательных путей из-за избытка жировой ткани [8].

Как и любое другое заболевание, СОАС при более раннем выявлении и постановке верного диагноза легче контролировать, чем лечить.

## Диагностика

Диагностические мероприятия включают в себя:

- анкетирование;
- физикальное обследование (стадирование по Фридману);
- назофарингоскопию (с маневром Мюллера);
- ночную компьютерную пульсоксиметрию, скрининг дыхательных расстройств сна методом РАТ-технологий, кардиореспираторный мониторинг, полисомнографию;
- слип-эндоскопию;
- латеральную цефалометрию.

### Анкетный скрининг

1. Правило четырех признаков [9]: положительный ответ на четыре пункта-симптома (от 1 до 8) свидетельствует о высокой вероятности дыхательных расстройств сна (СОАС). Анкета включает в себя вопросы, касающиеся:

- увеличения массы тела за 3–5 лет;
- избыточной дневной сонливости и засыпания в определенных ситуациях;
- громкого ночного храпа и остановок дыхания во сне, на которые жалуются близкие родственники пациента;
- явлений ночной полиурии, частых ночных просыпаний, ночной изжоги;

- утренних головных болей или ощущения неосвежающего сна по утрам;
  - изменений уровня артериального давления (АД) или нарушений сердечной деятельности;
  - изменений потенции или других сексуальных расстройств.
2. Правило двух признаков [9]: ИМТ > 29 кг/м<sup>2</sup> и уровень АД утром > 140/90 мм рт. ст.
3. Правило > 9 баллов. Используется Шкала сонливости Эпфорта (ESS) (0–24). Проводится опрос о склонности пациента к засыпанию в различных ситуациях с градацией ответа от 0 до 3. Диапазон сонливости 9–14 баллов высоко коррелирует с наличием дыхательных расстройств сна (СОАС).
4. Анкета STOP-BANG. Опросник состоит из восьми вопросов, на которые пациент должен ответить «да» (1 балл) или «нет» (0 баллов). Первая часть отражает симптомы СОАС и содержит вопросы о наличии громкого храпа, высокого уровня АД (или назначении терапии по этому поводу), чувстве усталости и сонливости, а также вопрос, не замечают ли окружающие у пациента остановки дыхания во сне. Вторая часть отражает клинические маркеры, которые являются предрасполагающими факторами к развитию заболевания: ИМТ, возраст, окружность шеи, пол.

Если результаты заполненных анкет свидетельствуют о возможном развитии СОАС, требуется дальнейшее физикальное и инструментальное обследование.

### Физикальное обследование

Физикальное обследование предусматривает осмотр полости рта и ротоглотки и включает в себя стадирование по Фридману – оценку видимости велофарингеальных структур в соответствии с положением языка (FTP I–IV) и размера небных миндалин (оценка 0–1, класс 2–3, степень 4), а также оценку высоты стояния языка (Mallampati) (класс I–IV). Результаты данного вида обследования также вносят свой вклад в определение риска СОАС [10]. Кроме того, важна оценка анатомии полости носа и околоносовых пазух, поскольку изменения в этой области влияют на планирование лечения и перспективы коррекции СОАС. Данное обследование в полном объеме может быть выполнено в рамках рутинного осмотра лор-органов и не требует подготовки пациента или наличия специального оборудования.

### Назофарингоскопия с маневром Мюллера

Исследование позволяет выявить коллапс на уровне мягкого неба: под контролем гибкой оптики пациент в положении лежа или сидя после форсированного выдоха делает вдох при закрытом носе и рте [11]. Важность маневра Мюллера у пациентов с апноэ подвергается сомнению, поскольку существуют разногласия относительно того, насколько результаты такого обследования коррелируют с прогнозом успеха увулопалатофарингопластики в лечении СОАС,



локализацией обструкции верхних дыхательных путей и тяжестью заболевания [12]. Кроме того, метод требует наличия оборудования, которое доступно не во всех регионах страны.

### Полисомнография

Для более полной диагностики сна у пациентов с СОАС используют различные методики, в частности полисомнографию (ПСГ), которая считается золотым стандартом диагностики СОАС.

Метод включает в себя одномоментную регистрацию электроэнцефалограммы, электрокардиограммы, электроокулограммы, электромиограммы, уровня АД, двигательной активности, дыхательных движений грудной клетки и брюшной стенки, носового потока воздуха, уровня сатурации, представленности храпа с последующим построением на основании показателей датчиков сомнограммы. Последняя позволяет оценить динамику стадий и фаз сна [13–18].

Согласно рекомендациям Американской академии медицины сна (2023), ПСГ дополняется синхронной видеозаписью, что демонстрирует тенденцию к усложнению процесса организации сомнологической лаборатории и работы медицинского персонала [19].

На сегодняшний день ПСГ – наиболее полный метод обследования указанной категории пациентов. Однако необходимо отметить недоступность ПСГ во многих населенных пунктах, необходимость госпитализации для ее проведения, а также высокую стоимость. Именно этим обусловлены низкая комплаентность пациентов к данному исследованию и постоянный поиск новых диагностических возможностей врачами-исследователями.

### Скрининг дыхательных расстройств сна методом РАТ-технологий

На наш взгляд, наиболее удобным и значимым методом диагностики СОАС является скрининг дыхательных расстройств сна методом РАТ-технологий. Суть технологии состоит в том, что с помощью РАТ-сенсора, размещенного на фаланге пальца, измеряют тонус кровеносных сосудов. На основании полученных данных с помощью специальных алгоритмов программного обеспечения оценивают активность симпатической и парасимпатической нервных систем и выявляют фазы (стадии) сна. Кроме того, существует специальный датчик храпа и положения тела, который фиксирует дополнительную информацию, необходимую для более всесторонней оценки сна пациента. Такое исследование может выполняться самим пациентом амбулаторно (в домашних условиях). Исследование является простым, неинтервенционным и при этом достаточным для формирования полной картины качества сна при подозрении на СОАС.

Таким образом, анкетирование в сочетании с физикальным обследованием и скринингом дыхательных

расстройств сна методом РАТ-технологий в большинстве случаев оптимально для определения дальнейшей тактики лечения. Только в случае недостаточности полученной информации определяют план дальнейшего дообследования.

### Слип-эндоскопия

Еще один метод исследования, который может дополнить картину диагностики пациентов с СОАС, – слип-эндоскопия. Она позволяет оценить анатомию и физиологию верхних дыхательных путей в состоянии медикаментозного сна. Кроме того, данный вид исследования важен для лор-врача, поскольку помогает провести и оценить результаты исследования самостоятельно. И хотя имеющиеся данные свидетельствуют о высокой корреляции результатов, полученных при ПСГ и слип-эндоскопии [20], и этот метод более доступен, процедура инвазивна, сложна и требует специального оснащения и участия в исследовании специалистов смежных областей.

### Латеральная цефалометрия

Это простой и недорогостоящий метод с малой лучевой нагрузкой, используемый для скрининга краниофациального дисморфизма и выбора метода хирургического лечения СОАС. Латеральная цефалометрия является дополнительным методом исследования, проводимого совместно с челюстно-лицевым хирургом и стоматологом-ортопедом.

### Лечение

По мнению руководства Европейского респираторного общества по терапии обструктивного апноэ во сне без CPAP, для применения челюстно-нижнечелюстной остеотомии, ингибиторов карбоангидразы, позиционной терапии, изготовленных на заказ двухблочных устройств для выдвижения нижней челюсти существуют доказательства только очень низкого качества или достоверности. Кроме того, комиссия решила не рекомендовать хирургию мягкого неба из-за отсутствия существенных разработок [21, 22]. Исходя из теории о том, что значительная степень сопротивления верхних дыхательных путей обусловлена обструкцией носа, вероятно, имеет смысл рассмотреть возможность включения назальной хирургии в состав многоуровневой операции СОАС для пациентов с СОАС. Показано, что операция на носу сама по себе для лечения СОАС неэффективна. Тем не менее уместно отметить, что операция на носу считается ключевой, но не первичной в лечении СОАС [22].

Лечение СОАС направлено на уменьшение симптомов и осложнений, улучшение качества жизни пациентов и снижение смертности. Эффективное лечение СОАС предполагает консервативные (поведенческую терапию, применение медицинских изделий и фармакотерапию) [23–25] и хирургические вмешательства [26–34].



### Клинический случай

Пациент Ф., 1979 года рождения, обратился с жалобами на громкий ночной храп в течение последних нескольких лет. Пациент указывает на ежедневное употребление алкоголя перед сном.

Развитие соответственно возрасту. ИМТ – 31,4 кг/м<sup>2</sup> (ожирение первой степени). Окружность шеи – 42 см. ESS – 6 баллов.

**Результаты обследования.** Передняя риноскопия: перегородка носа значительно искривлена влево. Мезофарингоскопия: FTP IIa, небные миндалины – 1, язычок удлиннен, Mallampati – класс II (рис. 1).

Проведен скрининг дыхательных расстройств во время сна методом РАТ-технологий (рис. 2). Обследование начато в 23.30.16 и окончено в 08.02.52. Общее время, включенное в анализ, – 7 часов 38 минут (истинное время сна).

Установлены следующие индексы: респираторных расстройств (RDI) – 23,3 соб/ч, апноэ – гипопноэ (АНИ) – 14,3 соб/ч (норма – до 5 в час), obstructивного типа. Из них клинически значимые средний взвешенный индекс десатурации (ODI) –



Рис. 1. Мезофарингоскопия со стадированием по Фридману и оценкой высоты стояния языка (Mallampati)

13,9 соб/ч, в положении тела на спине – 25,2 соб/ч; индекс центральных апноэ – гипопноэ (pAHIC) – 1,2 соб/ч. Средний уровень SaO<sub>2</sub> – 94% (норма более 93%), минимальное снижение SaO<sub>2</sub> – 87%. Выявлены изменения сердечного ритма на высоте развития остановок дыхания, коррелирующие со степенью снижения насыщения артериальной крови кислородом (BPM<sub>min</sub> – 42, BPM<sub>max</sub> – 91).



Рис. 2. Результаты скринингового обследования пациента методом РАТ-технологий



Средняя громкость храпа > 60 дБ отмечается 27,1% времени сна (123,9 минуты), среднее значение громкости звука – 50 дБ. Эффективность сна не снижена – 89,35% (норма > 85%), латентность ко сну – 5 минут (норма – до 30 минут). Структура сна не нарушена (соответствует возрастной норме).

**Заключение.** Синдром обструктивного апноэ – гипопноэ сна среднетяжелого течения, позиционно-зависимая форма. Храп. Искривление перегородки носа. Рекомендованы:

- септопластика; через два месяца после операции – контрольная компьютерная сомнография;
- дообследование – слипвидеоэндоскопия;
- коррекция дыхательных расстройств методом неинвазивной респираторной поддержки (CPAP-терапия) через носовую маску;
- консультация стоматолога-ортопеда (изготовление индивидуальной капы для сна);
- позиционное лечение – сон на боку с использованием позиционера;

- исключение приема снотворных и миорелаксирующих препаратов, алкоголя в вечернее и ночное время;
- диета с ограничением углеводистой и жировой нагрузки, дозированные физические нагрузки (снижение веса на 5–10% от исходного долгосрочно);
- миофункциональная терапия в течение трех-четырех месяцев.

## Выводы

Для первичного оптимального обследования пациента с подозрением на наличие СОАС проводится анкетирование, физикальное обследование лор-врачом и скрининг дыхательных расстройств сна методом РАТ-технологий. В большинстве случаев исследования в этом объеме позволяют определить дальнейшую тактику ведения данной категории пациентов и схему их лечения. В случае недостаточности полученной информации методы дальнейшего обследования подбирают строго индивидуально. 🌐

## Литература

1. Lévy P., Kohler M., McNicholas W.T., et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15015.
2. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – revisited – the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med. Rev.* 2015; 20: 27–45.
3. Salzano G., Maglitto F., Bisogno A., et al. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: relationship with obesity and management in obese patients. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2021; 41 (2): 120–130.
4. Senaratna C.V., Perret J.L., Lodge C.J., et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med. Rev.* 2017; 34: 70–81.
5. Benjafield A.V., Ayas N.T., Eastwood P.R., et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (8): 687–698.
6. Yaggi H.K., Strohl K.P. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors, and pathogenesis. *Clin. Chest. Med.* 2010; 31 (2): 179–186.
7. Chen X., Wang R., Zee P., et al. Racial/ethnic differences in sleep disturbances: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep.* 2015; 38 (6): 877–888.
8. Young T., Skatrud J., Peppard P.E. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004; 291 (16): 2013–2016.
9. Малявин А.Г., Бабак С.Л., Горбунова М.В., Шашенков И.В. Клиническая и функциональная диагностика расстройств дыхания в период сна в клинической практике. М., 2012.
10. Yu J.L., Rosen I. Utility of the modified Mallampati grade and Friedman tongue position in the assessment of obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2020; 16 (2): 303–308.
11. Hormann K., Maurer J.T. Klinische Untersuchungen (Nase, Nasennebenhöhlen, Naso-, Oro-, Hypopharynx, Larynx). In: Schulz H. (Ed). *Kompendium Schlafmedizin.* Ecomed, Landsberg/Lench. 1997; 1–3; XIV–7.1.2.
12. Soares M.C., Sallum A.C., Gonçalves M.T., et al. Use of Muller's maneuver in the evaluation of patients with sleep apnea – literature review. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2009; 75 (3): 463–466.
13. Бузунов Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. *Практическое руководство для врачей.* М., 2013.
14. Полуэктов М.Г. Синдром обструктивного апноэ во сне: современные представления и роль. *Ожирение и метаболизм.* 2005; 2 (1): 2–7.
15. Pang K.P., Rotenberg B., Woodson B.T. *Advanced surgical techniques in snoring and obstructive sleep apnea.* Plural Publishing, 2013.
16. De Vito A., Carrasco Llatas M., Vanni A., et al. European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). *Sleep Breath.* 2014; 18 (3): 453–465.
17. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981; 317 (8225): 862–865.





18. Дорохов В.Б. Применение компьютерных полисомнографических полиграфов в психофизиологии и для клинических исследований. Физиология человека. 2002; 28 (2): 105–112.
19. Головатюк А.О., Полуэктов М.Г. Эволюция рекомендаций по оценке сна и ассоциированных с ним событий. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (41): 102–107.
20. Джафарова М.З., Авербух В.М., Кузнецов А.О. и др. Исследование верхних дыхательных путей во время медикаментозного сна. Российская ринология. 2018; 26 (3): 30–36.
21. European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. Eur. Respir. Rev. 2021; 30 (162): 210–200.
22. Pang K.P., Montecvecchi F., Vicini C., et al. Does nasal surgery improve multilevel surgical outcome in obstructive sleep apnea: a multicenter study on 735 patients. Laryngoscope Investig. Otolaryngol. 2020; 5 (6): 1233–1239.
23. Mokhlesi B., Masa J.F., Brozek J.L., et al. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019; 200 (3): e6–e24.
24. St-Onge M.P., Tasali E. Weight loss is integral to obstructive sleep apnea management. Ten-year follow-up in sleep AHEAD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2021; 203 (2): 161–162.
25. Carneiro-Barrera A., Díaz-Román A., Guillén-Riquelme A., Buela-Casal G. Weight loss and lifestyle interventions for obstructive sleep apnoea in adults: systematic review and meta-analysis. Obes. Rev. 2019; 20 (5): 750–762.
26. Sheen D., Abdulateef S. Uvulopalatopharyngoplasty. Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am. 2021; 33 (2): 295–303.
27. Zaghi S., Holtz J.E., Certal V., et al. Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. 2016; 142 (1): 58–66.
28. Rocha N.S., de França A.J.B., Niño-Sandoval T.C., et al. Efficiency of maxillomandibular advancement for the treatment of obstructive apnea syndrome: a comprehensive overview of systematic reviews. Clin. Oral. Investig. 2022; 26 (6): 4291–4305.
29. Mickelson S.A. Nasal surgery for obstructive sleep apnea syndrome. Otolaryngol. Clin. North Am. 2016; 49 (6): 1373–1381.
30. Camacho M., Zaghi S., Chang E.T., et al. Mini tracheostomy for obstructive sleep apnea: an evidence based proposal. Int. J. Otolaryngol. 2016; 2016: 7195349.
31. De Raaff C.A.L., de Vries N., van Wagenveld B.A. Obstructive sleep apnea and bariatric surgical guidelines: summary and update. Curr. Opin. Anaesthesiol. 2018; 31 (1): 104–109.
32. Ming X., Yang M., Chen X. Metabolic bariatric surgery as a treatment for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: review of the literature and potential mechanisms. Surg. Obes. Relat. Dis. 2021; 17 (1): 215–220.
33. Olson M.D., Junna M.R. Hypoglossal nerve stimulation therapy for the treatment of obstructive sleep apnea. Neurotherapeutics. 2021; 18 (1): 91–99.
34. Mashaqi S., Patel S.I., Combs D., et al. The hypoglossal nerve stimulation as a novel therapy for treating obstructive sleep apnea – a literature review. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18 (4): 1642.

### The Optimal Scope of Examination for the Selection of Effective Treatment for Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

N.A. Miroshnichenko, PhD, Prof., Yu.O. Nikolaeva, PhD, K.O. Keshisheva

*Russian University of Medicine*

Contact person: Yulia O. Nikolaeva, yu.o.nikolaeva@gmail.com

*Snoring often becomes a social problem, worsening family relationships, and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) poses a threat to the health and life of the person himself. Epidemiological studies have shown that the incidence of OSAS among the population aged 30–60 years reaches 24% in men and 9% in women. There are about 1 billion people with OSAS in the world. It is important to carry out an effective diagnosis, assess the risk of complications and choose an adequate therapy – conservative, surgical or combined. Having studied various research methods for this category of patients and the ratio of the complexity of the implementation and the significance of the data obtained, we came to the conclusion that the questionnaire in combination with physical examination and screening of respiratory disorders using PAT technologies is in most cases the optimal volume for examination and determination of further treatment tactics. In case of insufficient information received, further follow-up is planned. The article presents a clinical case of examination of a patient with suspected OSAS using PAT technologies.*

**Keywords:** snoring, respiratory sleep disorders, obstructive sleep apnea syndrome, questionnaires, PAT technologies, computer somnography



# Синоназальная гломангиоперицитомы

А.Ю. Овчинников, д.м.н., проф., М.А. Эдже, к.м.н., М.Н. Потемкин,  
А.А. Швыдун

Адрес для переписки: Максим Николаевич Потемкин, maxpotem@mail.ru

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Потемкин М.Н., Швыдун А.А. Синоназальная гломангиоперицитомы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 48–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-48-51

*Синоназальная гломангиоперицитомы – редко встречающаяся доброкачественная мягкотканная сосудистая опухоль полости носа и околоносовых пазух (ОНП). На ее долю в структуре всех опухолей ОНП приходится до 0,5%. Синоназальная гломангиоперицитомы относится к гломусным опухолям с низким или пограничным потенциалом злокачественности. Лечение включает в себя полное хирургическое удаление. Однако не исключена вероятность возникновения местных рецидивов (до 17%). Представлен клинический случай пациента с предварительным диагнозом полипозного риносинусита, поступившего в стационар для планового хирургического лечения. На основании результатов гистологического исследования операционного материала установлен диагноз синоназальной гломангиоперицитомы.*

**Ключевые слова:** гломангиоперицитомы, доброкачественная опухоль, полость носа, околоносовые пазухи, редкие синоназальные новообразования, полипозный риносинусит

## Введение

Синоназальная гломангиоперицитомы – редко встречающаяся доброкачественная мягкотканная сосудистая опухоль полости носа (ПН) и околоносовых пазух (ОНП). На ее долю в структуре всех опухолей ОНП приходится до 0,5%. Синоназальная гломангиоперицитомы гистологически принадлежит к гломусным опухолям с низким или пограничным потенциалом злокачественности [1].

Гломангиоперицитомы в основном обнаруживается у пожилых пациентов (60–70 лет), несколько чаще у женщин.

Точная причина возникновения синоназальной гломангиоперицитомы неясна, но предполагается связь с усиленным ростом кровеносных сосудов, потенциально вызванным такими факторами, как травма, беременность, гипертония или применение глюкокортикостероидов [2]. В аспекте этиологии рассматривается также генетическая теория возникновения гломангиоперицитомы. В литературе встречаются описания применения генетического анализа с использованием секвенирования по Сэнгеру, при проведении которого выявляется миссенс-мутация в гене CTNNB1 (с.110С > G, р.S37С) [3]. Согласно данным литературы, секве-

нирование всего экзона выявило соматические мутации в гене PIK3CA [4].

Первоначальное обследование включает в себя эндоскопическое исследование полости носа, компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) ОНП. Окончательный диагноз устанавливают после гистологической верификации удаленной ткани [2]. Лечение предполагает полное хирургическое удаление. Тем не менее не исключена вероятность возникновения местных рецидивов (до 17%) [5]. Большинство рецидивов отмечают в течение пяти лет после хирургического лечения. Считается, что рецидив связан с неполным хирургическим удалением [6]. В такой ситуации необходима повторная операция [3].

Гломангиоперицитомы следует дифференцировать с различными веретенноклеточными и сосудистыми новообразованиями, возникающими в синоназальном тракте. Речь, в частности, идет о долевым капиллярной гемангиоме (пиогенной гранулема), солитарной фиброзной опухоли, лейомиоме и ангиофиброме [7].

Долевая капиллярная гемангиома (ДКГ), называемая также пиогенной гранулемой, в отличие от гломангиоперицитомы чаще встречается в по-



лости носа. В большинстве случаев ДКГ возникает на перегородке носа. ДКГ характеризуется меньшими размерами (средний размер – 1,7 см, диапазон – 1–8 см). В ряде случаев клиническая картина ДКГ схожа с таковой гломангиоперицитомы. ДКГ свойствен широкий возрастной диапазон встречаемости – от восьми до 82 лет (в среднем – 37 лет). В возрастной группе до 18 лет преобладают мужчины (соотношение мужчин и женщин – 4:1), старше 18 лет – женщины (соотношение мужчин и женщин – 1:4). Как и гломангиоперицитомы, ДКГ обычно представляет собой полиповидную сосудистую опухоль. Это клеточная опухоль с выраженной сосудистой сетью, включая крупные сосуды неправильной формы. Архитектура отличается от архитектуры гломангиоперицитомы тем, что ДКГ дольчатая, часто с идентифицируемым крупным центральным питающим сосудом, дающим начало разветвляющимся, постепенно уменьшающимся и в конечном итоге приобретающим щелевидную форму сосудистым пространствам. Как правило, клетки более дезорганизованы, с неправильными контурами ядер, фактически выстилают сосудистые пространства. Кроме того, отличительной особенностью является большее количество митозов. Единственное лечение – хирургическое. Рецидивирование отмечается редко [7].

Синоназальная солитарная фиброзная опухоль (СФО) встречается редко, на ее долю приходится менее 1% всех синоназальных новообразований, при этом полость носа поражается чаще, чем околоносовые пазухи. Средний возраст пациентов с СФО – 52 года, прямой зависимости от половой принадлежности не выявлено. Клиническими проявлениями являются затруднение носового дыхания, носовые кровотечения, ринорея. Синоназальная СФО имеет меньший потенциал малигнизации, низкую частоту рецидивирования. В отличие от гломангиоперицитомы макроскопически размер больше (в среднем – 5,25 см, диапазон – 1,7–8 см) [8], но гистологически картина схожая. Отличительной особенностью гистологической картины СФО является более бессистемное расположение клеток, без отчетливого характера роста. Присутствуют заметные грубые коллагеновые пучки, не наблюдаемые при гломангиоперицитоме, а неопластические веретенообразные клетки тесно связаны со стромальным коллагеном [9].

Лейомиомы синоназального тракта встречаются очень редко (менее 1%) [3], наблюдаются у пациентов широкого возрастного диапазона (20–67 лет), но чаще поражают пациентов среднего возраста (40 лет) с небольшим преобладанием у женщин (соотношение мужчин и женщин – 1:1,5) [9]. При микроскопическом исследовании лейомиомы выглядят более эозинофильными и часто имеют выраженный пучковый рост. Клинически они имеют благоприятный прогноз и редко рецидивируют после полного удаления [9].

Точная причина возникновения синоназальной гломангиоперицитомы неясна, но предполагается связь с усиленным ростом кровеносных сосудов, потенциально вызванным такими факторами, как травма, беременность, гипертония или применение глюкокортикостероидов. В аспекте этиологии рассматривается также генетическая теория возникновения гломангиоперицитомы

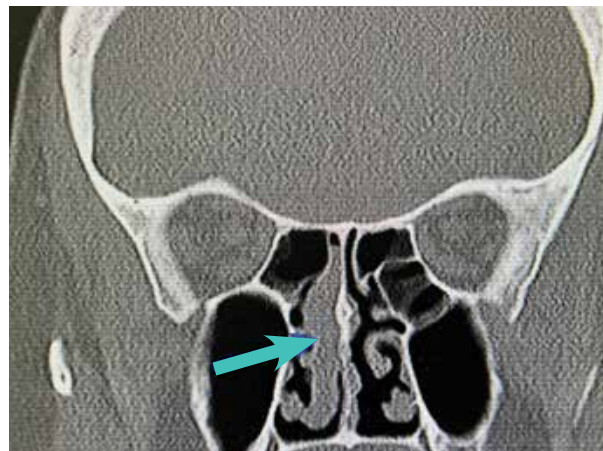


Рис. 1. Компьютерная томография околоносовых пазух в коронарной проекции (стрелка указывает на новообразование)

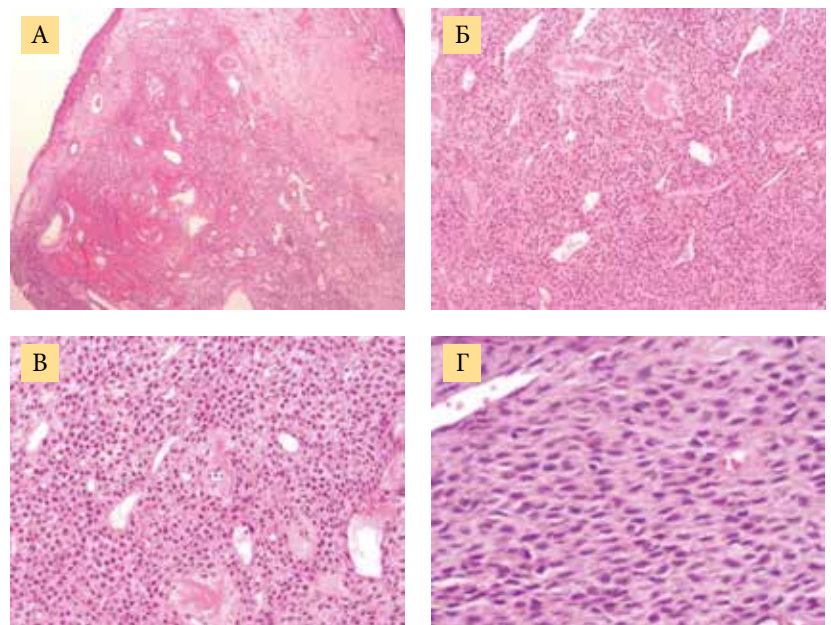


Рис. 2. Микрофотографии препаратов синоназальной гломангиоперицитомы (А – 50-кратное увеличение, Б – 100-кратное, В – 200-кратное, Г – 400-кратное)

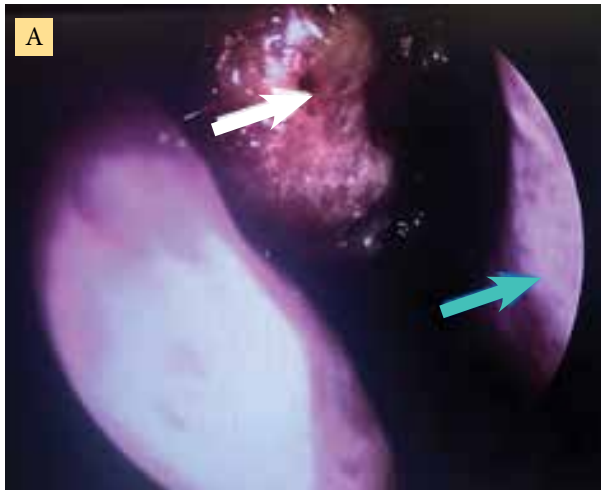


Рис. 3. Эндоскопическая картина правой половины полости носа в раннем послеоперационном периоде (белая стрелка – средняя носовая раковина, голубая стрелка – перегородка носа, оранжевая стрелка – соустье клиновидной пазухи)

Ангиофибромы (ранее ювенильные ангиофибромы носоглотки) чаще наблюдаются у подростков мужского пола, однако иногда встречаются у взрослых. Это доброкачественные сосудистые мезенхимальные новообразования, возникающие в заднебоковых отделах полости носа. Они способны достигать больших размеров, сопровождаться эрозией кости, внутричерепным распространением. Гистологически это сосудистые опухоли с крупными эктатическими сосудами. При увеличении вид более эозинофильный, чем при гломангиоперцитоме. Клетки ангиофибромы представляют собой мягкие, равномерно расположенные звездчатые клетки с везикулярным хроматином и тесно связаны с коллагеновыми фибриллами [7].

### Клинический случай

Пациентка Р., 1970 года рождения, поступила в оториноларингологическое отделение Университетской клиники Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко с жалобами на затруднение носового дыхания, больше справа, затекание слизи по задней стенке глотки. Симптомы отмечает в течение трех лет. На протяжении указанного периода использовала деконгестанты.

Клиническое обследование при эндоскопическом осмотре правой половины полости носа: полиповидное новообразование сероватого цвета, плотно-эластической консистенции, распространяющееся в области верхнего и среднего носовых ходов. КТ околоносовых пазух: гиперэхогенное образование правой половины полости носа, преимущественно распространяющееся в области верхнего и среднего носовых ходов, без признаков костной деструкции стенок орбиты, основания черепа (рис. 1).

Установлен диагноз: полипозный риносинусит. Искривление перегородки носа.

1 марта 2024 г. выполнено хирургическое лечение в объеме септопластики (в связи с клинически значимым искривлением перегородки носа и затрудненным доступом к образованию) и эндоскопического трансназального удаления полипозной ткани правой половины полости носа с последующей гистологической верификацией. Интраоперационно умеренная кровоточивость тканей, кровопотеря – 100 мл. После хирургического лечения пациентка отмечала выраженное улучшение носового дыхания. В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная, инфузионная, симптоматическая, местная ирригационная терапия. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана на третий день после операции.

Результаты гистологического исследования операционного материала от 13 марта 2024 г.:

- макроскопическое описание: полиповидные фрагменты слизистой оболочки серовато-бурого цвета размером 2,5 × 1,5 × 0,3 см;



- микроскопическое описание: фрагменты слизистой оболочки, покрытые респираторным эпителием, в подслизистом слое опухоль, состоящая из солидных полей эпителиоидных веретеновидных клеток, образующих пучки, завитковые структуры с единичными митозами, в строме – выраженный ангиоматоз (рис. 2).

Заключение: синоназальная гломангиоперицитомы. В послеоперационном периоде выполнено эндоскопическое исследование правой половины полости носа (рис. 3). Визуализировались умеренные послеоперационные явления в области среднего и верхнего носовых ходов. Пациентка отметила выраженное улучшение самочувствия.

### Заключение

При наличии у пациента новообразования полости носа с одной стороны необходимо проведение

биопсии для уточнения диагноза и выбора тактики лечения.

Гломангиоперицитомы встречается редко и недостаточно широко представлена в медицинской литературе. Каждый зарегистрированный случай гломангиоперицитомы помогает разработать рекомендации по визуализации и лечению. Кроме того, важно распознать гломангиоперицитому, поскольку лечение данной нозологии исключительно хирургическое, и полное удаление новообразования означает благоприятный прогноз для пациента. Послеоперационное ведение должно включать долгосрочное наблюдение с регулярной назальной эндоскопией с учетом локального рецидива опухоли на МРТ и/или КТ. ☺

*Источник финансирования отсутствует.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Барышев В.В., Андреев В.Г., Севрюков Ф.Е. и др. Гломангиоперицитомы полости носа. Клинический случай. Голова и шея – Head and neck. 2018; 6 (2): 42–44.
2. Hoch C.C., Knoedler L., Knoedler S., et al. Integrated molecular and histological insights for targeted therapies in mesenchymal sinonasal tract tumors. *Curr. Oncol. Rep.* 2024; 26 (3): 272–291.
3. Kono M., Bando N., Matsuoka R., et al. Glomangiopericytoma of the nasal cavity with CTNNB1 p.S37C mutation: a case report and literature review. *Head Neck Pathol.* 2019; 13 (3): 298–303.
4. Hong C.S., Khan M., Sukys J.M., et al. PIK3CA mutation in a case of CTNNB1-mutant sinonasal glomangiopericytoma. *Cold Spring Harb. Mol. Case Stud.* 2022; 8 (1): a006120.
5. Al-Jobory Y.M., Pan Z., Manes R.P., et al. Sinonasal glomangiopericytoma: review of imaging appearance and clinical management update for a rare sinonasal neoplasm. *Yale J. Biol. Med.* 2021; 94 (4): 593–597.
6. Saito Y., Ohta N., Konosu-Fukaya S., et al. Endoscopic treatment of sinonasal glomangiopericytoma: a case report in light of the literature. *Yonago Acta Med.* 2019; 62 (2): 236–239.
7. Dandekar M., McHugh J.B. Sinonasal glomangiopericytoma: case report with emphasis on the differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (10): 1444–1449.
8. Morales-Cadena M., Zubiaur F.M., Alvarez R., et al. Solitary fibrous tumor of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2016; 35 (6): 980–982.
9. Huang H.-Y., Antonescu C.R. Sinonasal smooth muscle cell tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 12 cases with emphasis on the low-grade end of the spectrum. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003; 127 (3): 297–304.

## Sinonasal Glomangiopericytoma

A.Yu. Ovchinnikov, PhD, Prof., M.A. Edzhe, PhD, M.N. Potemkin, A.A. Shvydun

*Russian University of Medicine*

Contact person: Maksim N. Potemkin, maxpotem@mail.ru

*Sinonasal glomangiopericytoma is a rare benign soft tissue vascular tumor of the nasal cavity and paranasal sinuses (PS), with a prevalence of up to 0.5% of all PS tumors, and belongs to glomus tumors with low or borderline malignant potential. Treatment includes complete surgical removal, but there is a risk of local recurrence (up to 17%). A clinical case of a patient with a preliminary diagnosis of polypous rhinosinusitis who was admitted to the hospital for planned surgical treatment is presented. Based on the results of histological examination of the surgical material, a diagnosis of sinonasal glomangiopericytoma was established.*

**Keywords:** *glomangiopericytoma, benign tumor, nasal cavity, paranasal sinus, rare sinonasal neoplasms, polypous rhinosinusitis*



# Актуальное состояние и перспективы антибактериальной терапии инфекций верхних дыхательных путей

А.Ю. Овчинников, д.м.н., проф., Н.А. Мирошниченко, д.м.н., проф.,  
Ю.О. Николаева, к.м.н.

Адрес для переписки: Юлия Олеговна Николаева, yu.o.nikolaeva@gmail.com

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О. Актуальное состояние и перспективы антибактериальной терапии инфекций верхних дыхательных путей. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 52–62.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-52-62

*Осложнения на фоне острых респираторных вирусных инфекций – явление не редкое. Частые осложнения, например бактериальные (риносинусит, средний отит), требуют от врача адекватного назначения лекарственных средств как в терапевтических, так и в профилактических целях. Главные принципы антибиотикотерапии в сложных клинических случаях сводятся к следующему: назначение антибиотика, *in vitro* высокоактивного в отношении основных возбудителей, отсутствие клинически значимой антибиотикорезистентности, подтвержденные эффективность и безопасность препарата. Клиническое применение пероральных цефалоспоринов третьего поколения (в частности, цефиксима, цефподоксима) определяется спектром их антимикробной активности в отношении основных респираторных патогенов, а также положительным клиническим опытом, описанным в многочисленных международных исследованиях, определяющих антимикробные препараты как клинически и микробиологически эффективные, хорошо переносимые в легких и среднетяжелых клинических ситуациях. В то же время моксифлоксацин с учетом его профиля безопасности и широкого спектра действия представляется разумным терапевтическим вариантом в сложных клинических случаях. Таким образом, широкий арсенал антимикробных препаратов позволяет специалистам осуществлять грамотный пациент-ориентированный подход к терапии инфекций верхних дыхательных путей в разных клинических ситуациях.*

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, бактериальный риносинусит, средний отит, антибиотикорезистентность, фторхинолоны, моксифлоксацин, цефалоспорины, цефиксим, цефподоксим, Панцеф, Доксеф, Кимокс

**Н**а протяжении всей истории развития человечество сталкивается с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ). Формы ее распространения различны: единичные

случаи, сезонный подъем заболеваемости, эпидемии и даже пандемии.

Пандемия SARS-CoV-2, которая официально считается завершённой, внесла существенные из-



менения в сознание людей, подходы к терапии вирусной инфекции, течение ОРВИ, микробный пейзаж слизистых оболочек, повлияла на рост антибиотикорезистентности. Одни изменения (явные) изучаются специалистами, другие еще предстоит осознать.

Задача врача двойка: с одной стороны – борьба с вирусным воспалением, с другой – своевременная эффективная терапия бактериальных осложнений. Развитие медицины и фармакологии привело к резкому снижению летальности при ОРВИ и гриппе, однако уровень заболеваемости остается высоким

Таблица 1. Эффективность антибиотиков (*in vitro*) против бета-лактамазопозитивных и бета-лактамазонегативных штаммов *H. influenzae*, выделенных в 2004–2005 гг. [5]

Штаммы	Антибиотик	Диапазон МПК, мг/л	МПК <sub>50</sub> <sup>*</sup> , мг/л	МПК <sub>90</sub> <sup>*</sup> , мг/л	Чувствительные, %	Промежуточные, %	Резистентные, %
Всего (n = 578)	Амоксициллин*	0,12– > 8	0,5	4	83,6	6,4	10,0
	Амоксициллина клавуланат	0,12–8	0,5	1	99,8	–	0,2
	Цефуроксим	0,12–16	0,5	2	98,1	1,6	0,3
	Цефиксим	≤ 0,015–0,5	0,03	0,06	100,0	–	–
	Кларитромицин	0,12–64	8	16	86,2	12,8	1,0
	Азитромицин	≤ 0,03– > 8	1	2	99,7	–	–
	Левифлоксацин	0,03–0,25	≤ 0,03	≤ 0,03	100,0	–	–
	Моксифлоксацин	≤ 0,015–0,25	≤ 0,015	0,03	100,0	–	–
Бета-лактамазо- позитивные (n = 44)	Амоксициллин*	2– > 8	> 8	> 8	0	2,3	97,7
	Амоксициллина клавуланат	0,5–4	1	2	100,0	–	–
	Цефуроксим	0,5–4	0,5	2	100,0	–	–
	Цефиксим	≤ 0,015–0,06	≤ 0,015	0,03	100,0	–	–
	Кларитромицин	2–64	8	16	88,6	9,1	2,3
	Азитромицин	0,25–2	0,5	1	100,0	–	–
	Левифлоксацин	≤ 0,03–0,25	≤ 0,03	≤ 0,03	100,0	–	–
	Моксифлоксацин	≤ 0,015–0,03	≤ 0,015	0,03	100,0	–	–
Бета- лактамазонегативные амоксициллин- чувствительные (n = 483)	Амоксициллин*	0,12–1	0,25	0,5	100,0	–	–
	Амоксициллина клавуланат	0,12–4	0,25	0,5	100,0	–	–
	Цефуроксим	0,12–8	0,5	2	99,2	0,8	–
	Цефиксим	≤ 0,015–0,5	0,03	0,03	100,0	–	–
	Кларитромицин	0,12–64	8	16	86,5	12,4	1,0
	Азитромицин	≤ 0,03–8	1	2	99,6	–	–
	Левифлоксацин	≤ 0,03–0,25	≤ 0,03	≤ 0,03	100,0	–	–
	Моксифлоксацин	≤ 0,015–0,25	≤ 0,015	0,03	100,0	–	–
Бета- лактамазонегативные амоксициллин- резистентные (n = 51)	Амоксициллин*	2–8	2	4	0	70,6	29,4
	Амоксициллина клавуланат	1–8	2	4	98,0	–	2,0
	Цефуроксим	1–16	2	8	86,3	9,8	3,9
	Цефиксим	0,03–0,5	0,03	0,06	100,0	–	–
	Кларитромицин	2–16	8	16	80,4	19,6	–
	Азитромицин	0,25–2	1	2	100,0	–	–
	Левифлоксацин	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03	100,0	–	–
	Моксифлоксацин	≤ 0,015–0,06	≤ 0,015	0,03	100,0	–	–

\* Точки отсечения по амоксициллину: чувствительные ≤ 1, промежуточные = 2, резистентные ≥ 4.



Таблица 2. МПК<sub>50</sub>, МПК<sub>90</sub> и процент чувствительности согласно стандартам CLSI и/или фармакокинетики (ФК)/фармакодинамике (ФД) для *H. influenzae* (n = 143); 60 продуцирующих бета-лактамазу [6]

Препарат	ФД		CLSI
	чувствительные	резистентные	чувствительные
Амоксициллин (стандартная доза)*	≤ 0,5	≥ 1	≤ 2
Амоксициллин (высокая доза)*	≤ 4	≥ 8	≤ 4
Амоксициллина клавуланат (стандартная доза)*	≤ 0,5/0,25	≥ 1/0,5	≤ 2/1
Амоксициллина клавуланат (высокая доза)*	≤ 4/2	≥ 8/4	≤ 4/2
Азитромицин	≤ 0,12	≥ 0,25	≤ 4
Цефиксим	≤ 1	≥ 2	–
Цефтриаксон	≤ 2	≥ 4	≤ 2
Цефуросима аксетил	≤ 1	≥ 2	≤ 4
Триметоприм-сульфаметоксазол	≤ 0,5	≥ 1	≤ 0,5

\* Стандартная доза – 45 мг/кг/сут, высокая доза – 90 мг/кг/сут, разделенные на два приема.

и не демонстрирует тенденции к снижению. Это обусловлено множеством факторов, в том числе нерациональным лечением.

Устойчивость бактерий к антимикробным препаратам и их персистенция относятся к важным факторам роста заболеваемости и смертности, поскольку связаны с повышенным риском неэффективности лечения и рецидивов инфекций и приводят к росту расходов на здравоохранение. Бактериальная резистентность легко определяется с помощью стандартных микробиологических анализов, поэтому угроза очевидна [1].

Как правило, при респираторных инфекциях именно вирусы запускают каскад патологических изменений, приводящих к развитию бактериальных воспалительных процессов в верхних и нижних дыхательных путях. Крайне важна дифференциальная диагностика вирусного и бактериального процесса. Конечно, первостепенное значение имеют правильная оценка клинической картины врачом, анализ состояния организма в целом и лор-органов. В помощь клиницистам – экспресс-методы диагности-

ки этиологии воспаления, например гриппа А и В, SARS-CoV-2, стрептатест для экспресс-определения бета-гемолитического стрептококка группы А.

ОРВИ – банальная инфекция, но развитие осложнений, прежде всего бактериальных, нередко ухудшает течение заболевания и затягивает выздоровление пациента. По данным литературы, самое частое осложнение ОРВИ – острый риносинусит, который обычно носит вирусный характер, но иногда имеет бактериальную этиологию [2].

Согласно результатам многочисленных современных исследований, основными возбудителями острого бактериального риносинусита являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, выявляемые у взрослых пациентов в 20–43, 22–35 и 2–10% случаев соответственно [3, 4].

Постоянно проводится мониторинг чувствительности основных патогенов к разным группам антибактериальных препаратов. По данным D.J. Biedenbach и соавт., чувствительность пневмококка, выделенного у пациентов с респираторными инфекциями

Таблица 3. МПК<sub>50</sub>, МПК<sub>90</sub> и процент чувствительности согласно стандартам CLSI и/или фармакокинетики (ФК)/фармакодинамике (ФД) для *M. catarrhalis* (n = 62); 59 продуцирующих бета-лактамазу [6]

Препарат	ФД		CLSI
	чувствительные	резистентные	чувствительные
Амоксициллин (стандартная доза)*	≤ 0,5	≥ 1	–
Амоксициллин (высокая доза)*	≤ 2	≥ 8	–
Амоксициллина клавуланат (стандартная доза)*	≤ 0,5/0,25	≥ 1/0,5	–
Амоксициллина клавуланат (высокая доза)*	≤ 2/1	≥ 8/4	≤ 4/2
Азитромицин	≤ 0,12	≥ 0,25	≤ 2
Цефиксим	≤ 1	≥ 2	–
Цефтриаксон	≤ 2	≥ 4	≤ 2
Цефуросима аксетил	≤ 1	2	≤ 4

\* Стандартная доза – 45 мг/кг/сут, высокая доза – 90 мг/кг/сут, разделенные на два приема.





	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	ФК/ФД	CLSI
резистентные			доля чувствительных, %	доля чувствительных, %
≥ 4	0,5	16	55,2	58,0
≥ 8	0,5	16	58,0	58,0
≥ 4/2	0,5	1	91,6	100,0
≥ 8/4	0,5	1	100,0	100,0
–	2	8	0	87,4
–	0,03	0,06	100,0	100,0
–	0,03	0,06	100,0	100,0
≥ 16	0,5	2	88,1	99,3
≥ 4	0,25	8	73,4	73,4

верхних дыхательных путей, к амоксициллина клавуланату и цефуроксиму в России составляет 83,8/- и 67,6/65,6% по критериям CLSI/EUCAST соответственно (табл. 1) [2].

В исследовании W.T. Jansen и соавт. из 578 протестированных штаммов цефиксим (МПК<sub>90</sub> (минимальная подавляющая концентрация) 0,06 мг/л) был одним из препаратов с наибольшей активностью против бета-лактамазопродуцирующих и бета-лактамазо-негативных амоксициллин-резистентных изолятов. К цефиксиму оказались чувствительны 578 штаммов. По сравнению с другими цефалоспорины цефиксим в 32 раза активнее цефуроксима и в 128 раз активнее цефаклора. Согласно рекомендациям CLSI (международные стандарты эффективности тестирования чувствительности к противомикробным препаратам), бета-лактамазо-негативные амоксициллин-резистентные штаммы гемофильной палочки следует считать устойчивыми к амоксициллина клавуланату, цефаклору и цефуроксиму, несмотря на описанную выше некоторую восприимчивость *in vitro* [6].

Следует отметить, что цефиксим эффективен против всех штаммов гемофильной палочки независимо от продукции бета-лактамаз и наличия чувствительности к амоксициллину (табл. 2) [5, 6].

Чувствительность гемофильной палочки к амоксициллину, амоксициллина клавуланату, азитромицину, цефиксиму и цефуроксиму, по данным С. J. Harrison и соавт., достигает 55,2, 91,6, 0, 100 и 88,1% соответственно [6].

Чувствительность моракселлы к амоксициллину, амоксициллина клавуланату, азитромицину, цефиксиму и цефуроксиму составляет 4,8, 88,7, 98,4, 100 и 37,1% соответственно (табл. 3) [6].

С начала пандемии системные антибиотики вошли в тройку самых быстрорастущих в аспекте продаж групп препаратов, имеющих отношение к лечению коронавирусной инфекции: «противомикробные препараты для системного использования» (+39,9%) (основание – данные розничного аудита фармацевтического рынка РФ DSM Group, система менеджмента качества соответствует требованиям ISO 9001:2015).

	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	ФК/ФД	CLSI
резистентные			доля чувствительных, %	доля чувствительных, %
–	8	≥16	4,8	4,8
–	8	≥ 16	11,2	4,8
–	0,25	1	88,7	–
≥ 8/4	0,25	1	100,0	–
≥ 8	0,06	0,06	98,4	100,0
–	0,25	0,25	100,0	–
–	0,25	2	96,8	96,8
≥ 16	2	4	37,1	98,4



Таблица 4. Клинический исход: улучшение или излечение, абс. (%) [8]

Диагноз	Дети		Взрослые	
	Острый	Хронический	Острый	Хронический
Средний отит	1726 (98,1)	96 (98,0)	637 (98,4)	50 (98,0)
Синусит	403 (98,3)	53 (100,0)	1208 (98,5)	190 (98,4)
Тонзиллит	964 (98,8)	51 (96,2)	928 (98,0)	63 (98,4)
Бронхит	1235 (98,4)	90 (97,8)	2007 (99,2)	610 (98,7)

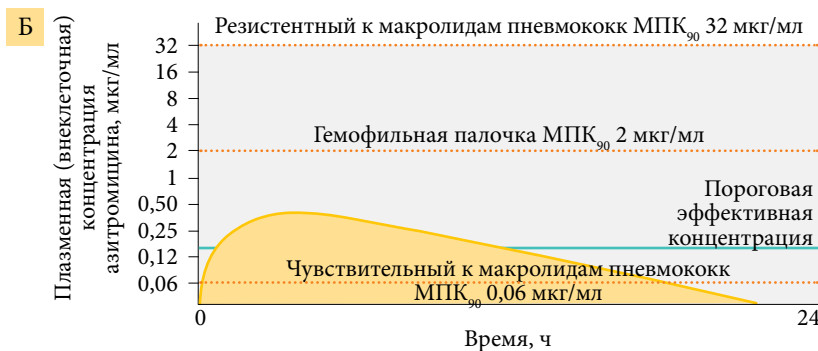
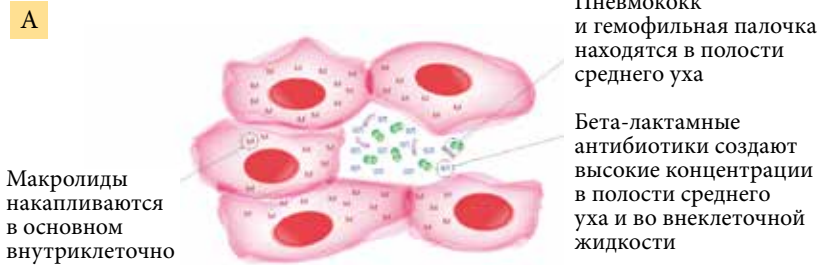


Рис. 1. Связь фармакокинетических и фармакодинамических показателей азитромицина с его способностью уничтожить *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в отделяемом среднего уха при остром среднем отите: А – схематическое изображение внутриклеточных и внеклеточных отделов ткани. Во время острого среднего отита большинство микроорганизмов *S. pneumoniae* и *H. influenzae* обнаруживаются во внеклеточном пространстве. Бета-лактамы обнаруживаются в основном во внеклеточном пространстве, в то время как азитромицин в основном находится внутри клеток, что приводит к очень низким внеклеточным концентрациям; Б – внеклеточные концентрации азитромицина в свободном виде в течение 24-часового интервала [9]

Таблица 5. Частота персистенции *H. influenzae* в полости среднего уха на фоне лечения различными антибактериальными препаратами [9, 10]

Препарат	Частота персистенции <i>H. influenzae</i> в полости среднего уха	Количество пациентов
Плацебо	52%	13/25
Азитромицин	61%	28/46
Амоксициллин	30,4%	14/46
Амоксицилина клавуланат	23%	9/39
Цефиксим	0%	0/10
Цефуроксима аксетил	15%	7/46
Кларитромицин	78%	11/14

Самый большой прирост по продажам показали макролиды. К сожалению, чаще всего не было показаний для их применения. Не стоит забывать, что макролиды могут не только приводить к росту перекрестной резистентности пневмококка к препаратам своего класса, но и потенцировать рост его устойчивости к аминопенициллинам [7].

Стартовая терапия представлена бета-лактамыми антибиотиками. Аминопенициллины и цефалоспорины являются лидерами в терапии воспалительной патологии респираторного тракта. В немецком исследовании применение цефиксима у детей и взрослых с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей характеризовалось высокой клинической эффективностью, близкой к 100% (табл. 4) [8].

Кроме того, к частым осложнениям ОРВИ относятся острые средние отиты, которые в большинстве случаев лечатся местными препаратами. В тех ситуациях, когда необходима системная терапия, бета-лактамы, включая цефиксим, в отличие от макролидов создают в полости среднего уха высокие концентрации, достаточные для эрадикации основных респираторных патогенов. Концентрация макролидов в полости среднего уха недостаточна для эрадикации гемофильной палочки и резистентного пневмококка (рис. 1) [9].

Благоприятный клинический исход независимо от бактериологического эффекта препарата может привести к ложному оптимизму при использовании менее эффективных антибиотиков. Только эрадикация патогена гарантирует полное излечение и профилактику рецидивирования процесса. Микробиологическая эффективность цефиксима в исследовании, посвященном лечению острого среднего отита, ассоциированного с гемофильной палочкой, в отличие от других антибиотиков составила 100% (табл. 5) [9, 10].

Острый тонзиллофарингит может быть одним из симптомов ОРВИ или протекать как самостоятельное заболевание. Воспаление, вызванное бета-гемолитическим стрептококком группы А, необходимо купировать системными антибиотиками. Очень важно провести дифференциальную диагностику для определения этиологии заболевания. В метаанализе J.R. Casey и M.E. Pichicho эффективность цефиксима и пероральных пенициллинов при лечении стрептококкового тонзиллита у детей в течение десяти дней составила: микробиологическая – 93,8 и 76,6%, клиническая – 97,9 и 83,0% соответственно [11]. По данным H.D. Davies и соавт., клиническая эффективность цефиксима по сравнению с амоксициллина клавуланатом в ряде медицинских центров США при стрептококковом тонзиллите у взрослых составила 94% [12].

Необходимо помнить об одном из важнейших фармакокинетических свойств цефиксима – способности создавать высокие концентрации в очагах инфекции и сохранять их на достаточном уровне в течение



суток даже после однократного приема дозы 400 мг (рис. 2) [13].

На фоне приема системных антибиотиков возможны нежелательные реакции. Самые частые побочные явления встречаются при использовании клавулановой кислоты. Частота нежелательных реакций (диарея, жидкий стул, рвота) при приеме цефиксима в 2–4 раза ниже, чем при использовании амоксициллина клавуланата (рис. 3) [14].

Международная научно-практическая конференция (1<sup>st</sup> Cefixime Alkaloid Global Meeting), состоявшаяся 14–16 марта 2024 г. в Стамбуле (Турция), была посвящена вопросам применения антибиотиков при респираторных и урогенитальных инфекциях в разных странах, развития антибиотикорезистентности, стандартам и алгоритмам лечения респираторных и урологических инфекций, изменению чувствительности к антибиотикам после новой коронавирусной инфекции COVID-19, роли рациональной антибиотикотерапии в профилактике антибиотикорезистентности. Особое внимание было уделено международному опыту применения препарата цефиксим (в России представлен под торговым названием Панцеф®) производства компании Alkaloid в различных терапевтических областях. Мировые фармацевтические и медицинские эксперты, присутствовавшие на мероприятии, твердо убеждены в том, что многолетнее и успешное профессиональное и научное сотрудничество с компанией, часто охватывающее десятилетия, в первую очередь обусловлено качеством ее продукции.

На конференции прозвучали доклады ведущих экспертов медицинского сообщества в области клинической микробиологии, антимикробной химиотерапии, пульмонологии, оториноларингологии, терапии и урологии из 12 стран, включая Российскую Федерацию [15].

Появление на российском фармацевтическом рынке перорального цефалоспоринового третьего поколения – цефподоксима проксетила, высокоактивного против возбудителей инфекций дыхательных путей, представленного в РФ под торговым наименованием Доксеф, открывает клиницистам дополнительные возможности эффективной антибиотикотерапии респираторных инфекций.

В рекомендациях, разработанных в рамках Стэнфордской программы антимикробной безопасности и устойчивого развития (Stanford Antimicrobial Safety & Sustainability Program, 2021, США), предпочтительные режимы терапии острого синусита у взрослых амбулаторных пациентов предусматривают использование амоксициллина клавуланата, цефподоксима или цефуроксима аксетила [16].

Результаты исследования, проведенного в 2023 г. на базе НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, включавшего определение чувствительности 558 изолятов бактерий, в том числе 184 штам-

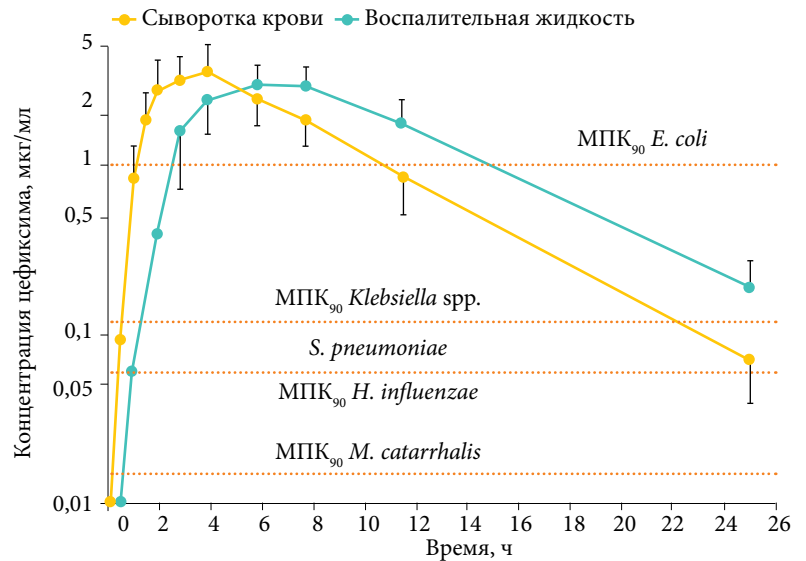


Рис. 2. Среднее содержание цефиксима в сыворотке крови и воспалительной жидкости после приема внутрь в дозе 400 мг (добавлены МПК<sub>90</sub> ряда ключевых патогенных микроорганизмов и стандартные отклонения) [13]

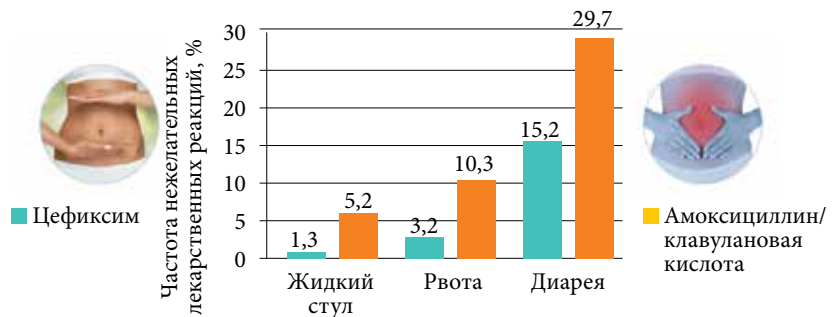


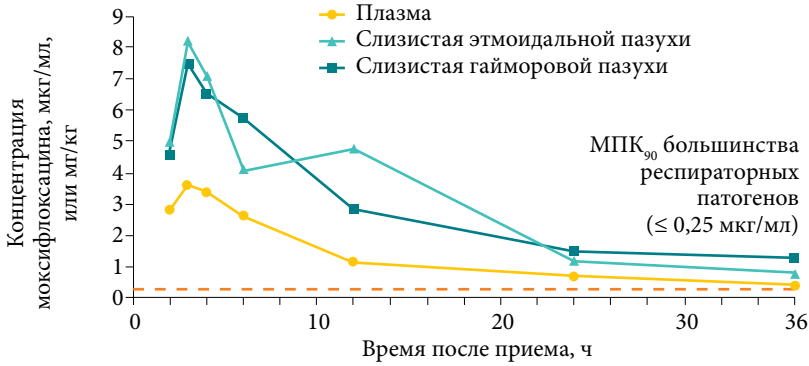
Рис. 3. Частота нежелательных реакций при приеме цефиксима и амоксициллина клавуланата [14]

мов гемофильной палочки, 186 штаммов пневмококков и 188 штаммов *S. pyogenes*, выделенных от пациентов с инфекциями дыхательных путей в различных регионах Российской Федерации, свидетельствуют о высокой активности *in vitro* цефподоксима в отношении указанных возбудителей [17]. К цефподоксиму оказались чувствительны все протестированные изоляты гемофильной палочки. В отношении данного возбудителя активность цефподоксима превосходила *in vitro* таковую других пероральных антибактериальных препаратов (амоксициллин, амоксициллина клавуланат, цефтибутен, тетрацилин, ко-тримоксазол, макролиды), кроме респираторных фторхинолонов – левофлоксацина и моксифлоксацина. Среди исследованных изолятов *S. pneumoniae* 81,7% были чувствительны к цефподоксиму. По активности против пневмококков цефподоксим несколько уступал респираторным фторхинолонам (левофлоксацину, моксифлоксацину), линезолиду, цеftarолину, хлорамфениколу, но был эквивалентен по микробиологической чувствительности

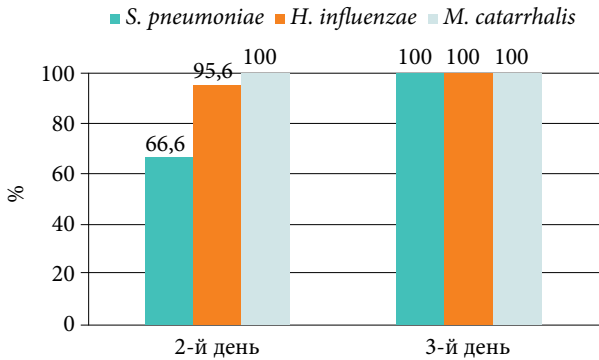


**Таблица 6. Корреляция чувствительности бактерий к цефтриаксону и цефподоксиму [19]**

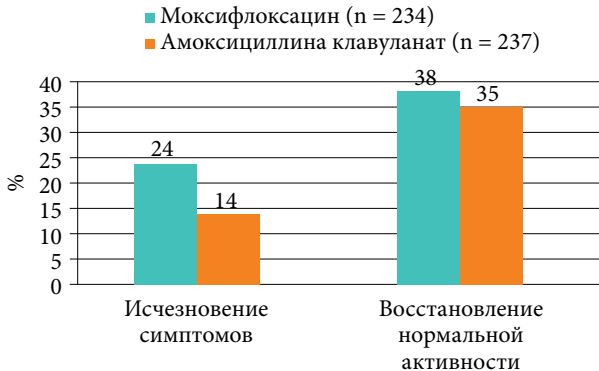
Возбудитель	Перекрестная чувствительность, %
Стрептококки	99
Стафилококки	96
<i>H. influenzae</i>	100
<i>M. catarrhalis</i>	100



**Рис. 4. Концентрация моксифлоксацина в зависимости от времени (пациенты (n = 48) получали моксифлоксацин в дозе 400 мг/сут в течение пяти дней) [23]**



**Рис. 5. Скорость эрадикации основных патогенов (исследование SPEED) [24]**



**Рис. 6. Эффективность моксифлоксацина и амоксициллина клавуланата на третий день [25]**

амоксициллину (81,7 против 83,9%) и цефтриаксону (81,7 против 82,9%). *In vitro* активность цефподоксима в отношении исследованных изолятов *S. pyogenes*, исходя из значений МПК<sub>50/90</sub> и диапазона значений МПК, составила 100%. Примечательно, что полученные данные свидетельствуют о том, что активность цефподоксима в отношении *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* сравнима с активностью амоксициллина и соответственно амоксициллина клавуланата. В то же время в отношении *H. influenzae* цефподоксим превосходил их активность *in vitro* [17].

Немаловажно также и то, что в отношении протестированных респираторных патогенов пероральный цефалоспорин третьего поколения цефподоксим не уступал по активности *in vitro* классическим парентеральным представителям данной группы – цефотаксиму и цефтриаксону. Это делает его оптимальной опцией при проведении ступенчатой терапии цефалоспоринами третьего поколения в стационаре, а также предоставляет возможность замены парентеральной терапии (в частности, цефтриаксоном), неоправданно широко используемой в амбулаторной отечественной практике и несущей в себе значительные неудобства и риски использования вне стационара, на пероральную цефподоксимом без угрозы потери эффективности [18].

Данное положение также подтверждается результатами исследования по прогнозированию чувствительности бактерий к цефподоксиму с использованием результата определения МПК цефтриаксона. В исследовании оценивали соответствие интерпретации результатов определения чувствительности к цефподоксиму и цефтриаксону для 3700 штаммов *Streptococcus* spp., *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, метициллин-чувствительных стафилококков и *Neisseria gonorrhoeae*. На основании результатов исследования был сделан вывод, что МПК цефтриаксона позволяет достаточно точно прогнозировать чувствительность (или резистентность) микроорганизмов к цефподоксиму с приемлемой частотой серьезных ошибок в интерпретации результатов (1,5%) и абсолютным соответствием в аспекте чувствительности > 92% (табл. 6) [19].

В проспективном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании подтверждена сравнимая клиническая эффективность пятидневного курсового лечения цефподоксимом и восьмидневного курса терапии амоксициллина клавуланатом у 512 взрослых пациентов с острым бактериальным риносинуситом. Показатели клинической эффективности составили 92,3 (215/233) и 93,6% (204/218) соответственно. Приверженность пациентов лечению оказалась значительно выше в группе цефподоксима по сравнению с группой амоксициллина клавуланата (99,2 против 95,5%;  $p = 0,011$ ). Цефподоксим также отличался значительно лучшей переносимостью. Только 1,2% (3/247) пациентов, получавших данный препарат, сообщили о нежелательных лекарствен-



ных реакциях (НЛР). В то же время в группе амоксицилина клавуланата НЛР отмечались в 10,7% случаев [20].

В масштабном проспективном многоцентровом обсервационном исследовании оценивали эффективность и безопасность терапии цефподоксимом в дозе 200 мг/сут в течение 5–10 дней (продолжительность курсового лечения определялась лечащим врачом) у 1425 взрослых пациентов с острым максиллярным синуситом или острым тонзиллофарингитом. Средняя продолжительность курса лечения составила  $5,87 \pm 1,73$  дня. В целом клиническое выздоровление наблюдалось у 83,3% больных, еще у 16,2% пациентов отмечалось клиническое улучшение. Эффективность терапии у пациентов с острым тонзиллофарингитом была достоверно выше, чем у больных острым синуситом (86,3 против 77,4%;  $p < 0,001$ ). НЛР зарегистрированы у 0,8% пациентов. Все НЛР были легкими или умеренными по тяжести и разрешились по окончании лечения [21].

В другом многоцентровом международном проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием взрослых амбулаторных пациентов с острым синуситом эффективность и переносимость цефподоксима проксетила сравнивали с эффективностью и переносимостью цефаклора. В конце лечения цефподоксим проксетил был более эффективен, чем цефаклор, и обеспечил полное клиническое излечение в 84% случаев (102/122). В группе цефаклора этот показатель составил 68% (77/114) ( $p = 0,01$ ) [22].

В ситуациях, когда стартовая терапия неэффективна, используются антибиотики резерва – респираторные фторхинолоны. К сожалению, широкое применение левофлоксацина при пандемии коронавируса, не всегда оправданное, привело к снижению его эффективности и необходимости увеличения дозы.

Основными принципами антибиотикотерапии в сложных клинических случаях являются назначение препарата с высокой активностью антибиотика *in vitro* в отношении основных возбудителей острого риносинусита, отсутствие клинически значимой антибиотикорезистентности, подтвержденные эффективность и безопасность препарата. К таким препаратам относится моксифлоксацин, который быстро создает высокие концентрации в тканях придаточных пазух (рис. 4) [23].

В проспективном открытом многоцентровом исследовании SPEED продемонстрирована высокая скорость эрадикации основных респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*) на фоне применения моксифлоксацина взрослыми пациентами с подтвержденным острым бактериальным риносинуситом (ОБРС). Моксифлоксацин в дозе 400 мг один раз в сутки в течение десяти дней приводил к эрадикации исходных бактерий у 83,3% пациентов на второй день, у 100% – на третий день и у 97,6% – на четвертый день. Клинический успех

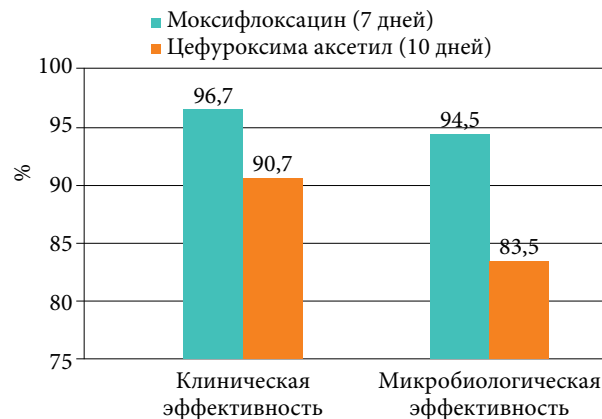


Рис. 7. Эффективность моксифлоксацина и цефуросима аксетила [26]

Таблица 7. Профиль антибиотиков, назначаемых пациентам в популяции согласно протоколу для лечения текущего эпизода синусита перед включением в исследование [28]

Антибиотик	Количество, абс. (%)
<b>Пенициллины</b>	90 (48,1)
Амоксицилина клавуланат	47 (25,1)
Амоксициллин	40 (21,4)
Бакампициллин	2 (1,1)
Оксациллин	1 (0,5)
<b>Цефалоспорины третьего поколения</b>	27 (14,4)
Цефотиам гексетил	14 (7,5)
Цефподоксим проксетил	10 (5,3)
Цефиксим	3 (1,6)
<b>Макролиды</b>	27 (14,4)
Кларитромицин	12 (6,4)
Рокситромицин	6 (3,2)
Джозамицин	5 (2,7)
Спирамицин	4 (2,1)
<b>Пристинамицин</b>	25 (13,4)
Цефуросима аксетил	14 (7,5)
<b>Цефалоспорины первого поколения</b>	4 (2,1)
Цефаклор	2 (1,1)
Цефадроксил	1 (0,5)
Цефатризин	1 (0,5)

на контрольном визите отмечался у 94,7% пациентов (рис. 5) [24].

В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании среди 475 пациентов, проходивших десятидневный курс терапии по поводу ОБРС, установлена эквивалентность терапии моксифлок-



сацином и амоксициллина клавуланатом при более быстром исчезновении симптомов и восстановлении нормальной активности (рис. 6) [25].

В проспективном рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивали эффективность и безопасность моксифлоксацина и цефуроксима у пациентов с ОБРС. Продемонстрирована более высокая эффективность моксифлоксацина: микробиологическая – 94,5 против 83,5%, клиническая – 96,7 против 90,7% (рис. 7) [26].

Моксифлоксацин обеспечивает высокую клиническую и микробиологическую эффективность в сложных клинических случаях. Микробиологическая эффективность моксифлоксацина у пациентов с неэффективной стартовой терапией ОБРС, а также у пациентов с неэффективной стартовой терапией и факторами риска составила 97,2 и 95,2% соответственно. Большинство пациентов с неэффективной стартовой терапией исходно принимали амоксициллин (21,4%) и амоксициллина клавуланат (25,1%) (табл. 7) [27].

Применение моксифлоксацина у пациентов с ОБРС по сравнению с использованием левофлоксацина сопровождалось более короткой продолжительностью терапии –  $10,4 \pm 4,7$  дня на моксифлоксацине против  $12,4 \pm 5,4$  на левофлоксацине, или на 16,1% меньше; более низкой вероятностью клинической неудачи те-

рапии – 10,0 против 13,9%, а также на 30–35% меньшим риском рецидива заболевания. Группу моксифлоксацина представляли 3358 пациентов, группу левофлоксацина – 1522 пациента. Все назначения были первичны, без предшествующей антибиотикотерапии другими препаратами [28].

Клиническое применение пероральных цефалоспоринов третьего поколения (в частности, цефиксима, цефподоксима) при инфекциях верхних дыхательных путей определяется прежде всего спектром их высокой антимикробной активности против основных респираторных патогенов. Положительный клинический опыт применения, описанный в многочисленных международных исследованиях, обосновывает место антимикробных препаратов в терапии указанных инфекций как клинически и микробиологически эффективных и хорошо переносимых в легких и средне-тяжелых клинических ситуациях. В то же время моксифлоксацин с учетом профиля его безопасности и широкого спектра действия представляется разумным терапевтическим вариантом в сложных клинических случаях.

Таким образом, широкий арсенал антимикробных препаратов позволяет специалистам осуществлять грамотный пациент-ориентированный подход к терапии инфекций верхних дыхательных путей в различных клинических ситуациях.

## Литература

1. Huemer M., Mairpady Shambat S., Brugger S.D., Zinkernagel A.S. Antibiotic resistance and persistence – implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020; 21 (12): e51034.
2. Biedenbach D.J., Badal R.E., Huang M.Y., et al. In vitro activity of oral antimicrobial agents against pathogens associated with community-acquired upper respiratory tract and urinary tract infections: a five-country surveillance study. *Infect. Dis. Ther.* 2016; 5 (2): 139–153.
3. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального риносинусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2005; 7 (4): 337–349.
4. Hansen J.G., Schmidt H., Rosborg J., Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ.* 1995; 311: 233–236.
5. Jansen W.T., Verel A., Beitsma M., et al. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 58 (4): 873–877.
6. Harrison C.J., Woods C., Stout G., et al. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 63 (3): 511–519.
7. Vanderkooi O.G., Low D.E., Green K., et al. Predicting antimicrobial assistance in invasive pneumococcal infections. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40 (9): 1288–1297.
8. Hausen T., Weidlich G., Schmitt J. Safety and efficacy of cefixime in treatment of respiratory tract infections in Germany. *Infection.* 1995; 23 Suppl 2: S65–S69.
9. Dagan R., Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media. *Lancet Infect. Dis.* 2002; 2 (10): 593–604.
10. Dagan R., Leibovitz E. Achieving bacterial eradication using pharmacokinetics pharmacodynamics principles. *Int. J. Infect. Dis.* 2003; 7 Suppl 1: S21–S26.
11. Casey J.R., Pichichero M.E. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics.* 2004; 113 (4): 866–882.
12. Davies H.D., Low D.E., Schwartz B., et al. Evaluation of short-course therapy with cefixime or rifampin for eradication of pharyngeally carried group A streptococci. The Ontario GAS Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21 (5): 1294–1299.
13. Stone J.W., Iinong G., Andrews J.M., Wise R. Cefixime, in-vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; 23 (2): 221–228.

# Очевидная линия терапии

# Панцеф®



- Высокая клиническая и микробиологическая эффективность в отношении основных респираторных и урологических патогенов<sup>1-10</sup>
- Рекомендован взрослым и детям с 6 месяцев<sup>11</sup>
- Прием 1 раз в день<sup>11</sup>



1. Козлов Р. С. и соавт. Динамика антибиотикорезистентности Streptococcus pneumoniae в России Клинико-микробиологический химиотерапевтический журнал 2010, №4: 329–341; 2. Гучев И. А. и соавт. Роль цефиксима в терапии обострений ХОБЛ. Клинико-микробиологический химиотерапевтический журнал, 2008, Том 10, №3: 271–289; 3. Панякина М. А., Овчинников А. Ю., Мирошниченко Н. А. О целесообразности применения цефиксима для лечения больных острым бактериальным риносинуситом. Фарматека. 2013; 4: 69–73; 4. Белов Б. С. Цефиксим в терапии бактериальных инфекций: вопросы эффективности и безопасности. РМЖ, 2013, №3: 147–153; 5. Свистушкин В. М., Гадалева С. В. Принципы антибактериальной терапии у пациентов с острой инфекцией верхних отделов дыхательных путей. Медицинский совет, 2018, №8: 16–18; 6. Гончарова С. А. Антибактериальная терапия острого среднего отита в амбулаторных условиях. Терапия. 2019; 8 [34]: 167–172; 7. Рафальский В. В. и соавт. Эффективность и безопасность цефиксима и амоксициллина/клавуланата при лечении бессимптомной бактериурии у беременных: многоцентровое рандомизированное проспективное исследование. Урология, 2013, №5: 24–28; 8. Гаджиева З. К., Казилев Ю. Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Урология. 2016;3(Приложение 3): 65–76; 9. Рафальский В. В., Довгань Е. В. Резистентность возбудителей инфекций мочевыводящих путей и выбор антимикробной терапии: обманчивая простота. Урология. 2017; 3:104–110; 10. Палагин И. С. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 134–146; 11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Панцеф® таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ЛП-№1(000246)-(PF-RU)-250521), гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь (ЛП-№(000250)-(PF-RU)-260521). RU/CEF/230601

ООО «АЛКАЛОИД-РУС». 115114, Москва, Летниковская д. 2, стр. 1, этаж 10, пом. I, ком. 1А.  
Тел.: (495) 502-92-97. [www.alkaloid.ru](http://www.alkaloid.ru)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ  
С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

  
**ALKALOID**



14. Gooch W.M., Philips A., Rhoades R., et al. Comparison of the efficacy, safety and acceptability of cefixime and amoxicillin/clavulanate in acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16 (2): S21–S22.
15. <http://alkaloid.com.mk/1st-cefixime-global-meeting-in-istanbul-supported-by-alkaloid> (дата обращения 21.05.2024).
16. Stanford Antimicrobial Safety & Sustainability Program. SHC ABX Guidelines: Acute Rhinosinusitis in Adults // [med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/outpatientASP/SHC-Outpatient-Sinusitis-Guide.pdf](http://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/outpatientASP/SHC-Outpatient-Sinusitis-Guide.pdf).
17. Козлов П.С., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю. и др. In vitro активность цефподоксима в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023; 25 (4): 372–378.
18. Стецюк О.У., Андреева И.В., Шевчик И.А. Пероральный цефалоспорин III поколения цефподоксим в терапии респираторных инфекций. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023; 25 (3): 266–276.
19. Jones R.N., Zurenko G.E. Prediction of bacterial susceptibility to cefpodoxime by using the ceftriaxone minimum inhibitory concentration result. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1993; 17 (4): 313–316.
20. Polonovski J.M., El Mellah M. Treatment of acute maxillary sinusitis in adults. Comparison of cefpodoxime-proxetil and amoxicillin-clavulanic acid. *Presse Med.* 2006; 35 (1 Pt 1): 33–38.
21. Hamid O.A., Dokhan M.A.A.A., El Gamea A., et al. Effectiveness and safety of cefpodoxime in upper respiratory tract infections in adult Egyptian population a report from the Egyptian STAR registry. *Egyptian Journal Ear Nose, Throat and Allied Sciences.* 2017; 8 (2): 131–135.
22. Gehanno P., Depondt J., Barry B., et al. Comparison of cefpodoxime proxetil with cefaclor in the treatment of sinusitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990; 26 Suppl E: 87–91.
23. Gehanno P., Darantière S., Dubreuil C., et al. A prospective, multicentre study of moxifloxacin concentrations in the sinus mucosa tissue of patients undergoing elective surgery of the sinus. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 49 (5): 821–826.
24. Ariza H., Rojas R., Johnson P., et al. Eradication of common pathogens at days 2, 3 and 4 of moxifloxacin therapy in patients with acute bacterial sinusitis. *BMC Ear Nose Throat Dis.* 2006; 6: 8.
25. Rakkar S., Roberts K., Towe B.F., et al. Moxifloxacin versus amoxicillin clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis: a primary care experience. *Int. J. Clin. Pract.* 2001; 55 (5): 309–315.
26. Siegert R., Gehanno P., Nikolaidis P., et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group. *Respir. Med.* 2000; 94 (4): 337–344.
27. Gehanno P., Berche P., Perrin A. Moxifloxacin in the treatment of acute maxillary sinusitis after first-line treatment failure and acute sinusitis with high risk of complications. *J. Intern. Med. Res.* 2003; 31: 434–447.
28. Keating K.N., Friedman H.S., Peretto E.M. Moxifloxacin versus levofloxacin for treatment of acute rhinosinusitis: a retrospective database analysis of treatment duration, outcomes, and charges. *Curr. Med. Res. Opinion.* 2006; 22 (2): 327–333.

## The Current State and Prospects of Antibacterial Therapy of Upper Respiratory Tract Infections

A.Yu. Ovchinnikov, PhD, Prof., N.A. Miroshnichenko, PhD, Prof., Yu.O. Nikolaeva, PhD

*Russian University of Medicine*

Contact person: Yuliya O. Nikolaeva, [yu.o.nikolaeva@gmail.com](mailto:yu.o.nikolaeva@gmail.com)

*Complications due to acute respiratory viral infections are not uncommon. Frequent complications, such as bacterial (rhinosinusitis, otitis media), require the doctor to adequately prescribe medications for both therapy and prevention. The main principles of antibiotic therapy in complex clinical cases are as follows: the appointment of an in vitro antibiotic, highly active against the main pathogens, the absence of clinically significant antibiotic resistance, confirmed efficacy and safety of the drug. The clinical use of third-generation oral cephalosporins (in particular, cefixime, cefpodoxime) is determined by the spectrum of their antimicrobial activity against major respiratory pathogens, as well as positive clinical experience described in numerous international studies defining them as clinically and microbiologically effective, well-tolerated antimicrobials in mild and moderate clinical situations. At the same time, moxifloxacin, taking into account its safety profile and wide spectrum of action, seems to be a reasonable therapeutic option in complex clinical cases. Thus, a wide arsenal of antimicrobial drugs allows specialists to implement a competent patient-oriented approach to the treatment of upper respiratory tract infections in various clinical situations.*

**Keywords:** acute respiratory viral infections, bacterial rhinosinusitis, otitis media, antibiotic resistance, fluoroquinolones, moxifloxacin, cephalosporins, cefixime, cefpodoxime, Pancef, Doxef, Kimox





# Эпидемиология и патогенез патологии, сопутствующей хронической обструктивной болезни легких

Н.М. Абдуллаева<sup>1</sup>, О.В. Фесенко, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, А.С. Белоусов<sup>1</sup>,  
К.И. Сироткина<sup>1</sup>, Е.А. Золотова<sup>2</sup>, С.В. Мичурина<sup>2</sup>, Ю.А. Персова<sup>2</sup>,  
М.Ю. Персов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. В.П. Демикова, Москва

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы

Адрес для переписки: Нуржиган Магомедзапировна Абдуллаева, nurishka.bibishka@mail.ru

Для цитирования: Абдуллаева Н.М., Фесенко О.В., Белоусов А.С. и др. Эпидемиология и патогенез патологии, сопутствующей хронической обструктивной болезни легких. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 63–67.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-63-67

*Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется персистирующим и, как правило, прогрессирующим ограничением воздушного потока, обусловленным различными факторами риска, главным из которых является табакокурение. В основе патогенеза лежат воспалительные изменения дыхательных путей. Однако ХОБЛ в большинстве случаев не является изолированным заболеванием, а сопровождается рядом других состояний. Наиболее значимыми из них считаются сердечно-сосудистая патология и рак легкого. Действительно, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ средней степени выше, чем смертность от причин, связанных с дыхательной недостаточностью, а рак легкого – основная причина смерти от злокачественных новообразований.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, сопутствующие заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, рак легкого

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – необратимое, но поддающееся лечению заболевание, характеризующееся преимущественно одышкой, кашлем и выделением мокроты [1]. ХОБЛ отличается системным поражением и множественными сопутствующими заболеваниями. Их частота с возрастом увеличивается, что приводит к снижению качества жизни пациентов с ХОБЛ и усложняет ее лечение. В литературе среди сопутствующих ХОБЛ заболеваний описаны, в частности, атрофия скелетных мышц, кахексия, нормоцитарная анемия, диабет, легочная гипертензия, метаболический синдром, остеопороз, депрессия, артрит, гиперлипидемия. Тем не менее наибольшее прогностическое значение имеют рак легкого (мелкоклеточный или немелкоклеточный) и сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца (ИБС), застойная сердечная недостаточность (СН), фибрилляция предсердий (ФП)) [2].

## ХОБЛ и сердечно-сосудистая патология

Оценка глобальной распространенности ХОБЛ имеет решающее значение для понимания ее масштабов и снижения бремени связанных с ней заболеваний. Данные ряда систематических обзоров и метаанализов глобальных оценок распространенности ХОБЛ позволяют сделать вывод, что показатели распространенности ХОБЛ существенно различаются в зависимости от используемых диагностических критериев.

По мнению экспертов, общая распространенность ХОБЛ у лиц в возрасте 40 лет и старше достигает 12,64% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 10,75–14,65) и 12,16% (95% ДИ 10,91–13,4) исходя из FR (фиксированное соотношение) и 7,38% (95% ДИ 5,47–9,55) в соответствии с LLN (нижняя граница нормы). Кроме того, при сравнении показателей распространенности ХОБЛ в периоды 2016–2019 гг. и 2020–2022 гг. было установлено небольшое снижение с 7,88 до 6,46% за два периода соответственно. У больных ХОБЛ риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в среднем в два-три



раза выше, чем у лиц сопоставимого возраста в общей популяции, даже с учетом риска табакокурения [2, 3].

Сердечно-сосудистая коморбидность практически с одинаковой частотой встречается при ХОБЛ различной тяжести, но часто не диагностируется и не лечится. Около 40% больных с легкой и среднетяжелой ХОБЛ умирают от сердечно-сосудистой патологии. Этот показатель почти в десять раз выше показателя летальности вследствие дыхательной недостаточности [2, 4–9]. В течение последующего пятилетнего наблюдения у больных ХОБЛ отмечается более высокая частота госпитализаций и смертельных исходов, обусловленных ИБС, инсультом и СН.

В большинстве исследований выявлено статистически значимое увеличение частоты ИБС у пациентов с ХОБЛ [10, 11]. Распространенность ИБС у больных ХОБЛ колеблется от 16,1 до 53% [12, 13].

Распространенность СН среди больных ХОБЛ значительно выше (10–30%), чем в общей популяции (1–2%), при оценочной годовой заболеваемости – 3,7% (отношение шансов (ОШ) 2,57; 95% ДИ 1,90–3,47;  $p < 0,0001$ ) [3, 14]. Кроме того, ХОБЛ является частым сопутствующим заболеванием у больных СН – 13–39% [15, 16]. По данным недавно проведенного метаанализа, ХОБЛ увеличивает риск смертности у больных СН (ОШ 1,24–1,7). Тщательное изучение сопутствующих заболеваний и их лечение способны потенциально предотвратить 60% летальных исходов, вызванных другими факторами [17–19].

Масштабы проблемы сочетания ХОБЛ и ССЗ во многом определяются распространенностью каждой патологии в отдельности и тем, что между этими заболеваниями много общего. Известны общие для ХОБЛ и ССЗ факторы риска, например возраст, нарушение здорового образа жизни (физическая активность, питание). Но главным является табакокурение [20]. Постоянное длительное воздействие сигаретного дыма, других вредных газов и частиц приводит к уменьшению воздушного потока и легочной гиперинфляции из-за различной степени обструкции дыхательных путей и эмфиземы, а также к системному воспалению. В итоге возникают дисфункция скелетных мышц, дыхательная недостаточность, снижается периферический кровоток. Повышенный уровень воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок и различные цитокины, играет значимую роль в развитии атеросклероза, ИБС, СН и ФП [21].

Как и ХОБЛ, ИБС проявляется системным воспалением, окислительным стрессом и коагулопатией. Основным маркером воспаления признан С-реактивный белок. На фоне повышения его уровня увеличиваются бронхиальное сопротивление и риск развития ИБС [22, 23]. В то же время активация иммунных клеток в атероматозных бляшках, имеющая место при ИБС, стимулирует продукцию цитокинов – интерферона гамма, интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли альфа, а также воспалительных белков острой фазы (фибриногена, С-реактивного белка), участвующих в воспалительной реакции бронхов при ХОБЛ [24, 25]. В свою очередь среди пациентов с ИБС отмечается высокая распространенность ХОБЛ. Но, как и у пациентов с СН, у пациентов

с ИБС уровень диагностики ХОБЛ недостаточно высокий [26–28]. Ограничение воздушного потока отмечается у 30,5% пациентов с подтвержденной ИБС [29].

Для пациентов с ХОБЛ и ИБС характерны преклонный возраст, мужской пол, повышенный индекс курения, более низкое качество жизни и переносимость физической нагрузки, повышенная интенсивность одышки и более длительный восстановительный период после перенесенного обострения [30, 31].

Наличие сопутствующей ХОБЛ ассоциируется с повышением заболеваемости и смертности среди больных ИБС. Признаки повреждения миокарда и эндотелия при ХОБЛ не всегда выявляются, что приводит к гиподиагностике ИБС. В ряде случаев ХОБЛ затрудняет распознавание инфаркта миокарда и способствует более поздней его диагностике [32].

Фибрилляция предсердий – часто встречающееся суправентрикулярное нарушение ритма как в общей популяции, так и среди больных ХОБЛ. Несмотря на то что наибольшее количество публикаций посвящено сочетанию ХОБЛ и ФП, в некоторых исследованиях изучали сочетание ХОБЛ с другими нарушениями ритма: предсердной тахикардией, трепетанием предсердий, желудочковой тахикардией и нарушением проводимости. Распространенность ФП у пациентов со стабильной ХОБЛ составляет от 4,7 до 15%, у больных с ХОБЛ очень тяжелой степени – 20–30%. Более того, частота ФП тесно связана с основным спирометрическим показателем степени бронхиальной обструкции – объемом форсированного выдоха за первую секунду [20]. В то же время распространенность ХОБЛ среди пациентов с ФП колеблется в пределах 10–15%, достигая 65% у больных старше 65 лет [33, 34]. Обострение ХОБЛ нередко служит триггером развития ФП, и, наоборот, ФП может вызывать обострение ХОБЛ. Последняя является фактором риска внезапной кардиальной смерти как в когортах пациентов с ССЗ, так и в общей популяции. ФП в различных исследованиях рассматривалась как негативный прогностический фактор у больных ХОБЛ в отношении качества жизни, статуса здоровья [35] и смертности от всех причин [36–38].

Фибрилляция предсердий при ХОБЛ с отсутствием контроля частоты сокращения желудочков иногда сопровождается одышкой, отеком легких и зачастую принимается за обострение ХОБЛ [39]. Напротив, нарушение газообмена, гипоксия и гиперкапния, а также окислительный стресс при обострении ХОБЛ могут стать причинами нарушения ритма [40].

В соответствии с определением Европейского общества кардиологов, СН клинически определяется как синдром, при котором пациенты имеют типичные симптомы (одышка, отеки лодыжек, усталость) и признаки (повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки), вызванные нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое либо во время нагрузки [41].

Сердечная недостаточность и ХОБЛ – две важные причины заболеваемости и смертности в мире. Сочетание этих состояний ассоциируется с системными проявле-



ниями и хроническим прогрессирующим развитием, влияющим на толерантность к физической нагрузке и качество жизни. Как уже отмечалось, оба заболевания имеют общие факторы риска: курение, пожилой возраст и слабовыраженное системное воспаление. Большинство симптомов и физических признаков, таких как одышка, ортопноэ, ночной кашель, непереносимость физической нагрузки, мышечная слабость, могут сосуществовать при обеих патологиях. Таким образом, дифференциальный клинический диагноз обострения ХОБЛ и декомпенсации СН может быть затруднен. Натрийуретические пептиды являются чувствительными биомаркерами СН и используются в основном для исключения СН (уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP) менее 100 пг/мл, N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-проБНП) – менее 300 пг/мл). Натрийуретические пептиды в качестве биомаркеров полезны в экстренных случаях для дифференциальной диагностики острой одышки.

### ХОБЛ и рак легкого

Рак легкого является основной причиной смерти от злокачественных новообразований в мире (25% всех случаев смерти от рака). Несмотря на имеющиеся достижения в диагностике и лечении, пятилетняя выживаемость остается низкой – 22%. Рак легкого характеризуется различной этиологией, факторами риска и геномными вариантами, связанными с началом заболевания [42, 43]. Так, у 40–70% больных раком легкого наблюдаются признаки обструкции дыхательных путей, указывающие на ХОБЛ [44]. У пациентов с ХОБЛ наблюдается постоянное воспаление легочной ткани, которое увеличивает риск развития рака легкого в 3–7 раз независимо от истории курения [45–47]. Механизмы, объясняющие повышенный риск, до конца не изучены.

Генетические изменения, а также нарушение регуляции экспрессии кодирующих и не кодирующих белков РНК-генов широко описаны при подтипах рака легкого. Хотя генетический вклад в развитие ХОБЛ до конца не ясен, исследователи связывают сопутствующую забо-

леваемость раком легкого и ХОБЛ. Например, дефицит альфа-1-антитрипсина (А1АТ), наблюдаемый у 2% пациентов с ХОБЛ, приводит к беспрепятственной протеолитической активности нейтрофильной эластазы (NE). Это связано с ускоренным прогрессирующим раком легкого и метастазированием. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) также выявили несколько генетических вариантов, повышающих предрасположенность к развитию как ХОБЛ, так и рака легкого [48]. В свою очередь понимание общих механизмов развития рака легкого и ХОБЛ позволяет предположить, что своевременная диагностика и длительное эффективное лечение хронического воспаления в дыхательных путях, ассоциированного с бронхообструкцией у больных ХОБЛ, на фоне прекращения воздействия альтертирующих факторов способны предотвратить и снизить риск развития рака легкого [49–51].

Именно ХОБЛ чаще всего приводит к снижению показателей функции внешнего дыхания и является фактором, определяющим частоту осложнений и риск летального исхода у онкологических больных. По данным R. Kondo и соавт., пятилетняя выживаемость у больных раком легкого и ХОБЛ составляет 38%, а без ХОБЛ – 54%. При этом показатель смертности у пациентов с ХОБЛ достигает 63%, а в группе без ХОБЛ – 45% [50].

### Заключение

Подход к ведению пациентов с ХОБЛ должен быть комплексным и включать лечение не только основного, но и сопутствующих заболеваний. Важно своевременное диагностирование и эффективное лечение потенциальных осложнений. Это позволяет улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Имея представление о взаимосвязи между ХОБЛ и сопутствующими заболеваниями, врачи могут разработать индивидуальные алгоритмы лечения, уделив особое внимание комплексному управлению всеми аспектами заболевания. Только такой подход поможет достичь оптимальных результатов и повысить качество жизни пациентов с ХОБЛ. ☺

### Литература

1. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (5): 557–582.
2. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta analysis. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (8): 631–639.
3. Onishi K., Yoshimoto D., Hagan G.W., Jones P.W. Prevalence of airflow limitation in outpatients with cardiovascular diseases in Japan. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 563–568.
4. Vanfleteren L.E.G.W., Spruit M.A., Wouters E.F.M., Franssen F.M.E. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (11): 911–924.
5. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал «Сердечная недостаточность». 2014; 15 (1): 23–32.
6. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. Журнал «Сердечная недостаточность». 2014; 15 (2): 67–75.



7. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015; 5: 12–21.
8. Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П., Синопальников А.И. и др. Согласованная позиция экспертов по лечению пневмонии у пациентов с декомпенсацией кровообращения. Журнал «Сердечная недостаточность». 2016; 17 (3): 212–228.
9. Симбирцева А.С. Внегоспитальная пневмония у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Терапия. 2017; 2: 43–51.
10. Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K., et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16 (1): 63–70.
11. Finkelstein J., Cha E., Scharf S.M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 337–349.
12. Mapel D.W., Dedrick D., Davis K. Trends and cardiovascular comorbidities of COPD patients in the Veterans Administration medical system, 1991–1999. *COPD.* 2005; 2 (1): 35–41.
13. Mapel D.W., Picchi M.A., Hurley J.S., et al. Utilization in COPD: patient characteristics and diagnostic evaluation. *Chest.* 2000; 117 (5 Suppl 2): 346S–353S.
14. Müllerova H., Agusti A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD. *Chest.* 2013; 144 (4): 1163–1178.
15. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–2200.
16. Mentz R.J., Kelly J.P., von Lueder T.G., et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (21): 2281–2293.
17. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D., et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10030): 1817–1826.
18. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A., et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax.* 2007; 62 (5): 411–415.
19. Sidney S., Sorel M., Quesenberry C.P.Jr., et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest.* 2005; 128 (4): 2068–2075.
20. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. *Кардиология.* 2019; 59 (8S): 24–36.
21. Pai J.K., Pischon T., Ma J., et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (25): 2599–2610.
22. Almagro P., López García F., Cabrera F., et al. Comorbidity and gender related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir. Med.* 2010; 104 (2): 253–259.
23. Antonelli-Incalzi R., Imperiale C., Bellia V., et al. Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (3): 444–449.
24. Huang B., Yang Y., Zhu J., et al. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014; 15 (8): 576–581.
25. Brusselle G.G., Joos G.F., Bracke K.R. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2011; 378 (9795): 1015–1026.
26. Reed R.M., Eberlein M., Girgis R.E., et al. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease. *Am. J. Med.* 2012; 125 (12): 1228.e13–1228.e22.
27. Arnett D.K., Goodman R.A., Halperin J.L., et al. AHA/ACC/HHS strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions: from the American Heart Association, American College of Cardiology, and US Department of Health and Human Services. *Circulation.* 2014; 130 (18): 1662–1667.
28. Козлова Л.И., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения β-блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2005; 77 (3): 18–23.
29. Симбирцева А.С., Арутюнов Г.П., Джандарова В.Т. и др. Сравнение микробиологического состава мокроты и биоптатов главных бронхов у пациентов с пневмонией на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Журнал «Сердечная недостаточность». 2016; 17 (4): 250–258.
30. Franssen F.M.E., Soriano J.B., Roche N., et al. Lung function abnormalities in smokers with ischemic heart disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (5): 568–576.
31. Garcia Rodríguez L.A., Wallander M.A., Martín-Merino E., Johansson S. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: a UK primary care study. *Respir. Med.* 2010; 104 (11): 1691–1699.
32. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *J. Cardiol.* 2017; 70 (2): 128–134.



33. Buch P., Friberg J., Scharling H., et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (6): 1012–1016.
34. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (21): e1–e76.
35. Knuiman M., Briffa T., Divitini M., et al. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton Health Study. *Eur. J. Epidemiol.* 2014; 29 (3): 181–190.
36. Miyazaki M., Nakamura H., Chubachi S., et al. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 13.
37. Atzema C.L., Lam K., Young C., Kester-Greene N. Patients with atrial fibrillation and an alternative primary diagnosis in the emergency department: a description of their characteristics and outcomes. *Acad. Emerg. Med.* 2013; 20 (2): 193–199.
38. Steer J., Gibson J., Bourke S.C. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012; 67 (11): 970–976.
39. Roca M., Verduri A., Corbetta L., et al. Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2013; 43 (5): 510–521.
40. Ekström M.P., Jøgréus C., Ström K.E. Comorbidity and sex-related differences in mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e35806.
41. Terzano C., Romani S., Conti V., et al. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (19): 2908–2917.
42. Zhang T., Joubert P., Ansari-Pour N., et al. Genomic and evolutionary classification of lung cancer in never smokers. *Nat. Genet.* 2021; 53 (9): 1348–1359.
43. Adib E., Nassar A.H., Abou Alaiwi S., et al. Variation in targetable genomic alterations in non-small cell lung cancer by genetic ancestry, sex, smoking history, and histology. *Genome Med.* 2022; 14: 39.
44. Congleton J., Muers M.F. The incidence of airflow obstruction in bronchial carcinoma, its relation to breathlessness, and response to bronchodilator therapy. *Respir. Med.* 1995; 89: 291–296.
45. Young R.P., Hopkins R.J., Christmas T., et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (2): 380–386.
46. Young R.P., Duan F., Chiles C., et al. Airflow limitation and histology shift in the National Lung Screening Trial. The NLST-ACRIN Cohort Substudy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (9): 1060–1067.
47. Takiguchi Y., Sekine I., Iwasawa S., et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for lung cancer. *World J. Clin. Oncol.* 2014; 5 (4): 660–666.
48. Forder A., Zhuang R., Souza V.G.P., et al. Mechanisms contributing to the comorbidity of COPD and lung cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (3): 2859.
49. Adcock I.M., Caramori G., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration.* 2011; 81 (4): 265–284.
50. Kondo R., Yoshida K., Eguchi T., et al. Clinical features of lung cancer smokers with light and mild chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of Japanese surgical cases. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40 (6): 1439–1443.
51. Чиссов В.И., Давыдов М.И. Онкология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

## Epidemiology and Pathogenesis of Pathology Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

N.M. Abdullaeva<sup>1</sup>, O.V. Fesenko, PhD, Prof.<sup>1</sup>, A.S. Belousov<sup>1</sup>, K.I. Sirotkina<sup>1</sup>, E.A. Zolotova<sup>2</sup>, S.V. Michurina<sup>2</sup>, Yu.A. Persova<sup>2</sup>, M.Yu. Persov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>2</sup> V.P. Demikhov City Clinical Hospital, Moscow

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Nurzhigan M. Abdullaeva, nurishka.bibishka@mail.ru

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent and usually progressive airflow limitation associated with various risk factors, the main one being tobacco smoking. It is characterized by progressive airflow limitation and inflammatory changes in the airways. However, COPD is often not an isolated disease, but is accompanied by a number of other conditions, including cardiovascular disease and lung cancer. Indeed, mortality from cardiovascular disease in patients with moderate COPD is higher than mortality from causes related to respiratory failure, and lung cancer is the leading cause of cancer mortality worldwide.*

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, concomitant diseases, cardiovascular diseases, lung cancer



<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы

<sup>3</sup> Городская клиническая больница им. В.П. Демикова, Москва

# Особенности приверженности лечению пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

А.С. Белоусов<sup>1</sup>, О.В. Фесенко, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, Н.М. Абдуллаева<sup>1</sup>, К.И. Сироткина<sup>1</sup>, Е.А. Золотова<sup>3</sup>, С.В. Мичурина<sup>3</sup>, Ю.А. Персова<sup>3</sup>, М.Ю. Персов<sup>2</sup>, Н.В. Стуров<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Александр Сергеевич Белоусов, sasha.belousov1997.belousov@mail.ru

Для цитирования: Белоусов А.С., Фесенко О.В., Абдуллаева Н.М. и др. Особенности приверженности лечению пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 68–71.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-68-71

*Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается значительным социально-экономическим бременем в мире. В прогрессировании заболевания важную роль играет обострение, приводящее к увеличению частоты госпитализаций и смертности. Согласно статистическим данным, около 50–80% пациентов умирают во время обострения ХОБЛ. Обострения провоцируются в основном респираторными инфекциями, неблагоприятными факторами окружающей среды и недостаточной приверженностью пациентов назначенной терапии. Приверженность лечению – важная составляющая лечения любого хронического заболевания. В частности, низкая приверженность лечению является одной из причин плохого контроля ХОБЛ и высокого риска обострений, а также влияет на эмоциональное состояние, способность к физической активности и социальную адаптацию пациентов. Несоблюдение предписаний врача в отношении терапии ХОБЛ напрямую коррелирует с увеличением частоты обострений, смертности, продолжительности пребывания в стационаре и неудовлетворенностью лечением со стороны пациентов и врачей.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, приверженность терапии, респираторные инфекции, неблагоприятные факторы окружающей среды

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин возрастающего социально-экономического бремени хронических неинфекционных заболеваний, связанных с потреблением табака [1]. Россия занимает одно из первых мест по распространенности курения. По данным выборочного федерального статистического наблюдения состояния здоровья населения, в 2019 г. распространенность курения табака среди взрослого населения составила 24,2%, в 2020 г. – 21,5%,

в 2021 г. – 20,3%, в 2022 г. – 19,2%, в 2023 г. – 18,7% [2]. В настоящее время ХОБЛ занимает третье место среди причин смерти в мире. Ежегодно от ХОБЛ умирает 2,8 млн человек (около 5% всех причин смерти) [3]. В ряде европейских стран (Испания, Италия) затраты на лечение ХОБЛ эквивалентны 0,2% внутреннего валового продукта [4]. Негативные тенденции прежде всего связаны с низкой приверженностью пациентов терапии, а также с неправильной техникой использования устройств доставки базисных лекарственных средств.



### Приверженность лечению

Под приверженностью лечению понимают степень соответствия поведения пациента согласованным рекомендациям, соблюдению диеты, принятию мер по изменению образа жизни [5, 6]. Первостепенное значение приверженность лечению имеет при долгосрочной терапии хронических заболеваний, основными характеристиками которых являются продолжительное течение, временная или постоянная нетрудоспособность, необходимость реабилитационных мероприятий [7].

Доказано, что долгосрочная приверженность при хроническом заболевании не превышает 50% теоретически возможной и со временем снижается у большинства пациентов [8]. Недостаточная приверженность лечению напрямую коррелирует с неблагоприятным прогнозом и увеличением затрат на лечение [9, 10].

Основными предикторами недостаточной приверженности лечению служат полипрагмазия, сложные схемы приема лекарственных препаратов, низкий уровень образования пациента, злоупотребление алкоголем, ограниченность финансовых средств, психические расстройства, одиночество, недооценка тяжести состояния [11, 12].

### Приверженность терапии у пациентов с ХОБЛ

Проведено несколько крупных исследований оценки приверженности пациентов терапии при обструктивных заболеваниях легких. Во многих работах данный показатель оценивали с помощью теста на приверженность ингаляторам (TAI). Этот метод позволяет проанализировать уровень приверженности терапии (низкий, средний, высокий), а также определить потенциальные механизмы несоблюдения режима лечения (спорадические, преднамеренные, бессознательные). Преднамеренная неприверженность формируется под влиянием убеждений, эмоций, предпочтений, так называемых воображаемых барьеров [13, 14]. Бессознательная неприверженность связана с практическими барьерами, прежде всего с ограниченными возможностями и ресурсами [13, 14].

В крупное исследование приверженности пациентов терапии при обструктивных заболеваниях легких, проведенное под руководством E. Vařja-Martinez в 2018 г., были включены 62 женщины и 62 мужчины (средний возраст – 63 года). У 51% пациентов была диагностирована ХОБЛ, у 48,4% – бронхиальная астма [15]. Высокую приверженность терапии продемонстрировали 38,7% пациентов, среднюю – 37,9%, низкую – 23,4%. Кроме того, оценивались основные механизмы несоблюдения режима терапии на основании TAI: в 13,7% случаев имели место хаотичные механизмы, в 4,8% – преднамеренные и в 28,2% –

непреднамеренные [15]. Пациенты с высшим образованием продемонстрировали лучшую приверженность лечению ( $p = 0,05$ ). Пациенты с ХОБЛ в отличие от пациентов с бронхиальной астмой также показали более высокую приверженность лечению ( $p = 0,02$ ) [15]. При этом анализ популяции по возрастной и гендерной структуре не выявил существенных статистических различий. Эксперты пришли к выводу, что среди 38,7% пациентов с обструктивными нарушениями и высокой приверженностью ингаляционной терапии основную долю составляют пациенты с ХОБЛ [15].

В ретроспективном многоцентровом исследовании, проведенном J. Darba и соавт. в 2015 г., по выявлению факторов, ассоциируемых с низкой приверженностью пациентов терапии ХОБЛ, вероятность соблюдения режима лечения ХОБЛ снижалась у курящих мужчин по сравнению с курящими женщинами, а также некурящими пациентами [16]. Однако такие потенциальные факторы, как пол и возраст в отдельности, не были статистически значимыми для объяснения приверженности терапии [16].

Аналогичные результаты получены в исследовании A. Vanoverschelde и соавт. (2020). Показано, что несоблюдение предписанного режима лечения значительно выше среди курящих пациентов независимо от пола ( $p = 0,95\%$ ) [17]. В то же время среди более молодых пациентов, как среди мужчин, так и среди женщин, приверженность терапии ХОБЛ значительно ниже по сравнению с пациентами старшего возраста [16]. Кроме того, пациенты с ХОБЛ, использующие в качестве базисной терапии ингаляторы сухого порошка (DAI), демонстрируют более низкую приверженность лечению, чем пациенты, применяющие ингаляторы с дозированной подачей воздуха под давлением (pMDI) [16]. В данном исследовании установлены и другие взаимосвязи: наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, депрессия, ишемическая болезнь сердца, ожирение, артриты), а также обострения ХОБЛ ассоциируются с низкой степенью соблюдения режима лечения, назначенного врачом. С большей вероятностью придерживаются режима терапии пациенты, посещающие своего лечащего врача в амбулаторной сети не реже одного раза в месяц [16]. Однако более низкие показатели приверженности терапии получены в группе пациентов, обращающихся за медицинской помощью более трех раз в месяц [16].

Исследования приверженности терапии ХОБЛ проводились и в нашей стране. В 2017 г. было опубликовано исследование, результаты которого подтвердили низкую приверженность базисной терапии среди больных ХОБЛ. Отмечалась также роль бесплатного обеспечения лекарственными препаратами льготной категории граждан



в повышении приверженности базисной терапии ХОБЛ [18].

В 2018 г. было завершено и опубликовано исследование с участием 42 пациентов с ХОБЛ, 37 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и 23 пациентов с сочетанной патологией (ХСН и ХОБЛ). Согласно результатам, лишь 46,08% пациентов были привержены лечению. Различия в уровне приверженности в зависимости от тяжести заболевания не выявлены ни в одной из групп [19].

В 2019 г. была опубликована работа А.А. Визеля и соавт. с обзором методов оценки и модификации преднамеренной и непреднамеренной неприверженности больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Как показали результаты, среди пациентов с ХОБЛ наибольшую приверженность имели лица с более выраженными нарушениями параметров форсированного выдоха, а среди больных бронхиальной астмой более приверженными оказались те, у кого была контролируемая форма заболевания [20].

В настоящее время активно изучается коморбидности ХОБЛ и депрессии. Наличие депрессивных изменений у больных ХОБЛ существенно влияет на течение и прогноз заболевания. Доказано, что наличие депрессивных расстройств у больных ХОБЛ влияет на течение заболевания и его исход: такие пациенты негативно относятся к врачебным инициативам по лечению, следовательно, приверженность терапии оказывается крайне низкой как среди мужчин, так и среди женщин всех возрастных групп ( $p = 0,05$ ) [21, 22].

Актуальность исследований гендерных особенностей приверженности терапии подчеркивается в исследовании К. Matthias и соавт. (2023) [23].

## Изучение приверженности терапии ХОБЛ на базе пульмонологического отделения Городской клинической больницы № 68 им. В.П. Демикова

Согласно результатам проведенного нами исследования приверженности терапии среди 78 пациентов с ХОБЛ (40 мужчин, 30 женщин) в возрасте 40–70 лет на базе пульмонологического отделения Городской клинической больницы № 68 им. В.П. Демикова, полная приверженность наблюдалась у  $40,2 \pm 5,4\%$  больных, промежуточная – у  $38,3 \pm 4,3\%$ , отсутствие приверженности – у  $19,5 \pm 4,4\%$  пациентов. Большой удельный вес в группе низкой приверженности терапии приходился на курящих мужчин в возрасте 60–70 лет ( $p = 0,05$ ). Приверженность лечению, как правило, снижалась вследствие того, что пациенты ( $47,8 \pm 8,9\%$ ) переставали использовать свои ингаляторы при улучшении самочувствия ( $72,2 \pm 8,9\%$ ). Непреднамеренная неприверженность по модулю врача выявлена у  $38,9 \pm 4,0\%$  пациентов из-за неправильной техники ингаляции.

## Заключение

Соблюдение режима лечения при ХОБЛ имеет решающее значение для оптимизации клинических исходов. На приверженность терапии при данном заболевании влияет ряд факторов: возраст и пол, уровень образования, сопутствующие заболевания, характеристики используемых ингаляционных устройств для доставки базисных лекарственных препаратов, факт курения, а также частота посещений лечебных учреждений.

Приверженность терапии пациентов с ХОБЛ способствует замедлению прогрессирования заболевания и снижению затрат на проводимое лечение. ☺

## Литература

1. Agusti A., Celli B.R., Criner G.J., et al. Global Initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207 (7): 819–837.
2. Российский статистический ежегодник. М.: Росстат, 2023.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество. М., 2021.
4. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M., et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch. Bronconeumol.* 2014; 50 Suppl 1: 1–16.
5. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и др. Управление лечением на основе приверженности. Согласительный документ – Междисциплинарные рекомендации РНМОТ, НОГР, НАТГ, ОДН, ГОРАН, РОО, РОФ. *Consilium Medicum.* 2020; 5: 9–18.
6. Kripalani S., Risser J., Gatti M.E., et al. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health.* 2009; 12 (1): 118–123.
7. Николаев Н.А. Доказательная гипертензиология: пациентоориентированная антигипертензивная терапия. М.: Издательский дом Академии естествознания, 2015.
8. Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Смирнова М.Д. Методы оценки, контроля и повышения приверженности терапии. *Сердечная недостаточность.* 2013; 7 (81): 380–381.
9. Senst B.L., Achusim L.E., Genest R.P., et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2001; 58 (12): 1126–1132.





10. Berra E., Azizi M., Capron A., et al. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment resistant hypertension. *Hypertension*. 2016; 68: 297–306.
11. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J*. 2021; 42 (34): 3227–3337.
12. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. *Качественная клиническая практика*. 2003; 4: 59–66.
13. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит. *Практическая пульмонология*. 2014; 1: 2–8.
14. Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю. и др. Оценка показателей качества жизни и роли приверженности в достижении контроля при бронхиальной астме тяжелого течения. *Медицинский совет*. 2021; 16: 45–51.
15. Barja-Martinez E., Casas-Gonzalez S., Simon-Lopez A.F., et al. Adherence to inhaled therapy in the outpatient setting. *Enferm. Clin*. 2019; 29 (1): 34–38.
16. Darba J., Ramirez G., Sicras A., et al. The importance of inhaler devices: the choice of inhaler device may lead to suboptimal adherence in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2015; 10: 2335–2345.
17. Vanoverschelde A., Putman B., Lahousse L. Determinants of poor inhaler technique and poor therapy adherence in obstructive lung diseases: a cross-sectional study in community pharmacies. *BMJ Open Respir. Res*. 2021; 8 (1): e000823.
18. Семенова К.А., Нагибин С.И., Авраменко Л.П. и др. Приверженность к терапии больных с хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторно-поликлинической практике. *Медицинская наука и образование Урала*. 2017; 18 (2): 178–181.
19. Халецкая А.И. Качество жизни и уровень приверженности к терапии у коморбидных больных с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018; 20 (30): 61–64.
20. Визель А.А., Визель И.Ю., Салахова И.Н. и др. Приверженность при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: от проблемы к решению. *Фарматека*. 2019; 26 (5): 122–126.
21. Абдуллаева Н.М., Фесенко О.В., Белоусов А.С. и др. Основные аспекты ведения больных ХОБЛ с депрессией: значение диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2023; 19 (49): 26–29.
22. Turan O., Yemez B., Itil O. The effects of anxiety and depression symptoms on treatment adherence in COPD patients. *Prim. Health Care Res. Dev*. 2014; 15 (3): 244–251.
23. Matthias K., Honekamp I., Heinrich M., et al. Consideration of sex, gender, or age on outcomes of digital technologies for treatment and monitoring of chronic obstructive pulmonary disease: overview of systematic reviews. *J. Med. Internet. Res*. 2023; 25.

### Features of Adherence to Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

A.S. Belousov<sup>1</sup>, O.V. Fesenko, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, N.M. Abdullaeva<sup>1</sup>, K.I. Sirotkina<sup>1</sup>, Ye.A. Zolotova<sup>3</sup>, S.V. Michurina<sup>3</sup>, Yu.A. Persova<sup>3</sup>, M.Yu. Persov<sup>2</sup>, N.V. Sturov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia

<sup>3</sup> V.P. Demikhov City Clinical Hospital, Moscow

Contact person: Aleksandr S. Belousov, sasha.belousov1997.belousov@mail.ru

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) currently remains a socioeconomic burden worldwide. Exacerbation plays a major role in the progression of this disease, leading to increased hospitalizations and increased mortality. According to existing statistical data, it has been established that about 50–80% of patients die during an exacerbation of COPD. Exacerbations are provoked mainly by respiratory infections, unfavorable environmental factors and lack of patient adherence to prescribed therapy. Patient adherence to treatment is an important issue in the treatment of any chronic disease. In particular, low adherence to treatment is one of the reasons for poor control of COPD and a high risk of exacerbations, as well as the impact on the emotional state, the ability to perform physical activity, and the patient's social adaptation. Non-adherence to prescribed treatment for COPD is directly associated with increased incidence of exacerbations, mortality, length of hospital stay, and patient and physician dissatisfaction.*

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, adherence to therapy, respiratory infections, adverse environmental factors



<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы

<sup>3</sup> Городская клиническая больница им. В.П. Демикова

# Хроническая обструктивная болезнь легких на фоне ожирения

К.И. Сироткина<sup>1</sup>, О.В. Фесенко, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, А.С. Белоусов<sup>1</sup>, Н.М. Абдуллаева<sup>1</sup>, Е.А. Золотова<sup>3</sup>, С.В. Мичурина<sup>3</sup>, Ю.А. Персова<sup>3</sup>, М.Ю. Персов<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ксения Игоревна Сироткина, sirotkina.ksusha-s-p@yandex.ru

Для цитирования: Сироткина К.И., Фесенко О.В., Белоусов А.С. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких на фоне ожирения. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 72–77.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-72-77

*Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ожирение являются инвалидизирующими хроническими заболеваниями, распространенность которых увеличивается во всем мире. Сочетание данных патологий у одного пациента представляет собой важнейшую медицинскую и социальную проблему. Так, исследования влияния ожирения на обострения ХОБЛ демонстрируют неоднозначные результаты. Предложенные подходы к лечению ХОБЛ у пациентов на фоне ожирения противоречивы, как и программы реабилитации, направленные на коррекцию веса и сохранение легочной функции у пациентов с ХОБЛ.*

*Изучение взаимосвязи между ХОБЛ и ожирением призвано помочь в выявлении факторов, влияющих на качество жизни и прогноз, а также в разработке персонализированных программ обследования и лечения.*

*В статье проанализированы вопросы эпидемиологии ожирения при ХОБЛ, влияние жировой ткани на системное воспаление, характер обострений, прогноз, подходы к лечению пациентов с сочетанной патологией.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, избыточная масса тела, воспаление, обострение

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – хроническое неинфекционное заболевание, приобретающее все большее глобальное значение [1]. ХОБЛ традиционно считается болезнью, связанной с дефицитом питания, низким весом тела и низкой мышечной массой. Однако ожирение становится все более распространенным сопутствующим заболеванием при ХОБЛ. Распространенность ожирения у пациентов с ХОБЛ выше, чем среди населения в целом [2–4].

На текущий момент взаимосвязь между ожирением и ХОБЛ изучена недостаточно. Исследования на данную тему единичны. Вследствие дефицита достоверной информации клиницисты сталкиваются с проблемой ведения полиморбидных пациентов, поскольку оптимальных программ лечения и реабилитации не существует.

В общей популяции ожирение ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, снижением легочной функции [5–8]. Между тем у пациентов с ХОБЛ и ожирением, как правило, более низкие показатели смертности, чем у пациентов с нормальным весом [9].

## Распространенность ожирения при ХОБЛ

Данные о распространенности ожирения у пациентов с ХОБЛ противоречивы.

В нидерландском перекрестном популяционном исследовании с участием больных ХОБЛ общая распространенность ожирения составила 18%. Наибольшая распространенность ожирения отмечалась у пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени. У 29 и 48% из них имело место ограничение воздушного потока легкой и умеренной степени в соответствии



с критериями GOLD (Глобальная инициатива по борьбе с хронической обструктивной болезнью легких) [4, 10].

Согласно результатам национального обследования состояния здоровья Канады за период с 1994 по 2007 г., распространенность ожирения среди пациентов с ХОБЛ была значительно выше, чем в популяции без ХОБЛ: в 2005 г. распространенность ожирения составила 24,6% у пациентов с ХОБЛ и 17,1% – у лиц без ХОБЛ [11].

О более высокой распространенности ожирения сообщают M.D. Eisner и соавт. в когорте пациентов с начальной стадией ХОБЛ в Северной Калифорнии. Индекс массы тела (ИМТ) у 54% пациентов с ХОБЛ превышает 30 кг/м<sup>2</sup>. Этот показатель значительно выше того, который приводят центры по контролю и профилактике заболеваний с использованием ежегодных данных системы эпидемиологического надзора за поведенческими факторами риска: 20–24% лиц с ожирением в том же штате США [2].

Результаты ряда исследований демонстрируют, что различия в госпитальной смертности и частоте обострений между пациентами с ожирением и нормальным весом при ХОБЛ недостоверны [12–14]. По мнению ряда авторов, смертность от ХОБЛ повышается у лиц с ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>, протективный эффект ожирения на легочную ткань отсутствует [15, 16]. Согласно дополнительным отчетам, ожирение у пациентов с ХОБЛ ухудшает их прогноз, в том числе качество жизни, результаты тестов с шестиминутной ходьбой и частоту обострений. Ожирение ассоциируется с ухудшением течения ХОБЛ пропорционально увеличению ИМТ [17–20].

Таким образом, результаты исследований распространенности ожирения при ХОБЛ неоднозначны. Необходимы дополнительные эпидемиологические данные. Возможная патофизиология взаимосвязи ожирения и ХОБЛ многогранна и определяется не только изменением легочных объемов, но и сложными механизмами вмешательства жировой ткани в процессы системного воспаления. Безусловно, необходимы глобальные эпидемиологические исследования для уточнения взаимосвязи между ожирением и ХОБЛ.

### **Жировая ткань как возможный источник воспаления**

Жировая ткань, ранее считавшаяся пассивным хранилищем жира, сегодня рассматривается как крупная эндокринная структура, играющая важную роль в гомеостазе [21]. Эндокринные функции жировой ткани выражаются в ее способности секретировать гормоны и сигнальные молекулы – адипокины. Лептин и адипонектин – два наиболее изученных гормона, вырабатываемых адипоцитами [22].

При ожирении дисфункция адипоцитов приводит к повышенному высвобождению адипокинов, оказывающих не только провоспалительный, но и противовоспалительный эффект на легочную ткань. Не случайно изучение взаимосвязи между ожирением и заболеваниями легких представляет особый интерес [23–26].

Для объединения различных компонентов патогенеза ожирения и ХОБЛ была выдвинута гипотеза о сосудистой сети, в которой легкие являются внешним сенсором, эндотелий – внутренним, а два ключевых элемента – костный мозг и жировая ткань продуцируют маркеры воспаления и репарации. Согласно этой модели, развитие ХОБЛ зависит от реакции сосудистой сети на действие сигнальных молекул [27].

Достоверно установлено, что при ожирении уровень лептина, оказывающего провоспалительное действие, повышается прямо пропорционально массе жировой ткани [28, 29]. Лептин и рецепторы к нему присутствуют на эпителиальных клетках бронхов, поэтому повышенные уровни лептина ассоциируются с модулированием иммунной реакции в дыхательных путях и смещением клеточного ответа в сторону фенотипа Th1 [30–34]. Лептин также может повышать гиперреактивность бронхов [35]. Описано множество других провоспалительных адипокинов: резистин, ретинол-связывающий белок 4, липокалин 2, интерлейкин (ИЛ) 6 и ИЛ-18, ангиопоэтин-подобный белок 2, лиганд СС хемокина 5, фактор некроза опухоли (ФНО), никотинамидфосфорибозилтрансфераза [36]. В то же время на моделях лабораторных животных продемонстрирована способность жировой ткани ослаблять иммунную реакцию [37, 38]. Отчасти это обусловлено присутствием адипонектина, который в норме оказывает противовоспалительный и антиатерогенный эффекты [39].

Результаты единичных исследований демонстрируют способность адипонектина улучшать показатели жизненной емкости легких и снижать выраженность одышки [40, 41]. Однако другие исследования не выявили аналогичных ассоциаций между уровнями адипонектина в сыворотке крови и параметрами функции легких у пациентов с ХОБЛ [42–44].

В отличие от других адипокинов уровень адипонектина у пациентов с ожирением и ХОБЛ снижен [45, 46]. Нарушение регуляции выработки адипонектина может рассматриваться как звено патогенеза системного воспаления, поскольку у пациентов с ХОБЛ и нормальным ИМТ адипонектин снижает уровень ФНО-альфа, С-реактивного белка, ИЛ-8 и ИЛ-6 [36, 40–43].

Жировая ткань в качестве гормонпродуцирующей системы, вероятно, влияет на степень выраженности системного воспаления, тяжесть бронхиальной обструкции дыхательных путей, в том числе во время обострения ХОБЛ, однако данное предположение требует дальнейшего изучения.



## Особенности обострений ХОБЛ на фоне ожирения

Как известно, наиболее распространенное осложнение при прогрессировании ХОБЛ – снижение веса. В зависимости от исследуемой популяции от 20 до 70% пациентов с ХОБЛ имеют недостаточный вес [47]. Низкий ИМТ и кахексия связаны с неблагоприятным исходом у пациентов с ХОБЛ независимо от степени ограничения воздушного потока [48, 49]. Однако влияние увеличения массы тела на прогноз ХОБЛ изучено не до конца.

К настоящему времени проведены единичные исследования, результаты которых демонстрируют тенденцию к снижению частоты обострений ХОБЛ у пациентов с избыточной массой тела или ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, а также более низкую частоту госпитализаций при обострении у пациентов с избыточной массой тела [50, 51]. В ряде исследований наличие ожирения у пациентов, госпитализированных по поводу обострений ХОБЛ, было связано со снижением частоты повторных госпитализаций в течение 30 дней [52]. Хотя представленные данные указывают на благоприятную роль ожирения в отношении выживаемости после обострения ХОБЛ и более низкого риска повторной госпитализации, все еще остается спорным вопрос, влияет ли ожирение на риск самого обострения.

В то же время в нескольких научных публикациях указано на отсутствие как негативного, так и позитивного влияния ожирения на риск обострений ХОБЛ [53].

В одном из исследований ожирение ассоциировалось с тяжелыми обострениями ХОБЛ [17]. Правда, авторы оценивали риски только в когорте пациентов с тяжелыми обострениями.

Противоречивость результатов может объясняться различиями в этнической принадлежности, степени ожирения, сопутствующих заболеваниях и типах обострений [54]. Доказано, что только генетически обусловленный, но не приобретенный высокий ИМТ связан с повышенным риском повторных обострений и пневмоний у лиц с ХОБЛ [55].

Таким образом, вопрос о роли ожирения в риске обострения ХОБЛ остается дискуссионным. Для понимания взаимосвязи между заболеваниями, а также для создания эффективных персонализированных рекомендаций по ведению полиморбидных пациентов необходимы проспективные исследования.

## Прогностические возможности лечебных программ по коррекции веса: нерешенные вопросы

В научной литературе упоминается о том, что ожирение легкой и умеренной степени, вероятно, оказывает протективное влияние на выживаемость и сопровождается более медленным снижением функции легких [56, 57]. Между тем D.E. O'Donnell и соавт. отмечают, что нарушения динамической механики дыхания вряд ли являются основной причиной одышки

и непереносимости физических нагрузок у здоровых в остальном людей или у пациентов с ХОБЛ с легким или умеренным ожирением [58]. В ходе исследования N.T. Vozoris и D.E. O'Donnell пришли к выводу, что наличие ожирения при ХОБЛ связано со значительно более высоким риском серьезного ограничения физической активности и более широким использованием медицинских услуг. Сочетание ожирения и ХОБЛ имеет серьезные последствия для оказания медицинской помощи, которые ранее не оценивались [11].

Клиницисты сталкиваются с дилеммой: рекомендовать ли пациентам с ХОБЛ и ожирением снижение веса, что может улучшить сердечно-сосудистые исходы, но способно ухудшить прогноз заболевания дыхательной системы и даже увеличить риск смерти от респираторных причин? Какие рекомендации врач должен дать пациенту в случае принятия решения о коррекции веса?

Оптимальные подходы к лечению ХОБЛ с ожирением неизвестны, доказательств высокого уровня достоверности, которые могли бы служить основанием для ведения пациентов с ХОБЛ и ожирением, нет [59, 60]. Несмотря на это, традиционно клиницисты советуют пациентам снижать вес. Это может иметь нежелательные последствия, поскольку неконтролируемые мероприятия по снижению веса уменьшают не только жировую, но и мышечную массу [61]. Пациентам с ХОБЛ важно не только сохранить, но и увеличить объем мышечной ткани, участвующей в дыхании. Следовательно, любое вмешательство у пациентов с ХОБЛ и ожирением должно быть направлено на сохранение мышечной массы.

В одном из недавних исследований низкоэнергетическая диета в комплексе с силовыми тренировками приводила к клинически значимому улучшению состояния здоровья, уменьшению симптомов со стороны дыхательной системы и повышению функционального резерва [62]. У всех участников исследования отмечалось снижение веса: ИМТ уменьшился на 2,4 кг/м<sup>2</sup>, но, что важно, масса скелетных мышц осталась неизменной. Кроме того, наблюдалось клинически и статистически значимое улучшение толерантности к физической нагрузке, а время до возникновения одышки в тесте шестиминутной ходьбы увеличилось [62]. Данные изменения функциональных показателей согласуются с результатами, полученными у пациентов с ожирением и астмой: потеря массы тела от 5 до 10% приводит к клинически значимому улучшению состояния здоровья и контролю над астмой [63]. Стратегия лечения, включающая персонализированные программы по снижению массы тела и поддержанию массы скелетных мышц, направлена на улучшение прогноза. При этом большинство пациентов остаются в категории ИМТ, ассоциированной со снижением риска смертности.

Данные о лечении полиморбидных пациентов ограничены. Требуется дальнейшее изучение вопроса



о целесообразности снижения массы тела у больных ХОБЛ. Необходимо понимание влияния результатов лечения одного сопутствующего заболевания на течение другого. Например, если пациенту с ожирением не давать рекомендаций по снижению веса, как это отразится на течении ХОБЛ, на связанных с ней симптомах, таких как тревога, депрессия, потеря массы скелетных мышц, а также на сердечно-сосудистых и метаболических маркерах? Взаимодействуют ли сопутствующие заболевания друг с другом?

### Заключение

Несмотря на ежегодное обновление экспериментальных данных, сложный механизм взаимодействия между ожирением и ХОБЛ полностью не изучен.

Исследования молекулярных основ воспаления и иммунного ответа способны пролить свет на механизмы участия жировой ткани в процессе системного воспаления.

Отдельные научные публикации свидетельствуют о том, что ожирение скорее всего связано с более низкой смертностью и меньшим риском ранней повторной госпитализации пациентов с обострением ХОБЛ. Однако вопрос, снижает ли ожирение риск обострений, остается в поле зрения экспертов. В ряде исследований сообщается о положительном эффекте коррекции массы тела за счет назначения низкокалорийной диеты в комплексе с физическими тренировками. Однако на сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации по ведению пациентов с ХОБЛ и ожирением. Необходимы дальнейшие исследования для разработки адекватных лечебно-профилактических программ. ☼

### Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2023.
2. Eisner M.D., Blank D., Sidney S., et al. Body composition and functional limitations in COPD. *Respir. Res.* 2007; 8 (1): 7.
3. Macdonald W.M., Simpson J.L., Higgins I., Gibson P.G. Multivariate assessment of older adults with asthma and COPD: clinical management and health status. *Age Ageing.* 2011; 40 (1): 42–49.
4. Stuten M.L., Kreizberg E.C., Vrijhof H.J., Wouters E.F. COPD as a multicomponent disease: a list of dyspnea, underweight, obesity and a decrease in fat-free body weight in primary care. *Prim. Care Respir. J.* 2006; 15 (2): 84–91.
5. Dixon A.E., Peters W. Effects of obesity on lung function. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (9): 755–767.
6. Flores H., Castillo-Flores S., Méndez A., et al. C-reactive protein levels are elevated in obese metabolic syndrome patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006; 71 (1): 92–100.
7. Hallin R., Gudmundsson G., Suppli C. et al. Nutritional status and long-term mortality in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med.* 2007; 101 (9): 1954–1960.
8. Naimark A., Chernyak R. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J. Appl. Physiol.* 1960; 15: 377–382.
9. Cao S., Wang R., Wang J., et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e43892.
10. Vogelmeier K.F., Kriner G.J., Martinez F.J., et al. 2017 Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (5): 557–582.
11. Vozoris N.T., O'Donnell D.E. Prevalence, risk factors, activity limitation and use of health services in a population sample with obesity and chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2012; 19 (3): 18–24.
12. Goto T., Hirayama A., Faridi M.K., et al. Obesity and severity of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (2): 184–191.
13. Putscha N., Anzueto A.R., Calverly P.M., et al. Mortality and risk of exacerbation by body mass index in patients with COPD in the TIOSPIR and UPLIFT studies. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022; 19 (2): 204–213.
14. Wei Y.F., Tsai Y.H., Wang K.S., Kuo K.F. Influence of overweight and obesity on exacerbations of COPD – subgroup analysis of the Taiwanese cohort of obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2723–2729.
15. Jordan J.J., Jr., Mann Jr. Obesity and mortality in those with obstructive pulmonary disease according to NHANES III. *South Med. J.* 2010; 103 (4): 323–330.
16. Brigham P.P., Anderson J.A., Brooke R.J., et al. Challenging the obesity paradox: extreme obesity and COPD mortality in the SUMMIT study. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (3): 00902–02020.
17. Lambert A., Putscha N., Drummond M.B., et al. Obesity is associated with an increased incidence of moderate to severe COPD. *Chest.* 2017; 151 (1): 68–77.
18. Bautista J., Ehsan M., Normandin E., et al. Physiological responses during a six-minute walk test in obese and non-obese COPD patients. *Respir. Med.* 2011; 105 (8): 1189–1194.
19. Sawa F., Laviolette L., Bernard S., et al. Effect of obesity on walking and cycling and response to pulmonary rehabilitation in COPD. *BMC Pulm. Med.* 2010; 10: 55.



20. Ramachandran K., McCusker S., Connors M., et al. Effect of obesity on pulmonary rehabilitation outcomes in patients with COPD. *Chron. Respir. Dis.* 2008; 5 (4): 205–209.
21. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм.* 2006; 1.
22. Guerre-Millo M. Hormones of adipose tissue. *J. Endocrinol. Invest.* 2002; 25 (10): 855–861.
23. Brock J.M., Billeter A., Müller-Stitch B.P., Hurt F. Obesity and lungs: what we know today. *Respiration.* 2020; 99 (10): 856–866.
24. Cordeiro A., Ribamar A., Ramalho A. Adipose tissue dysfunction and MAFLD in COVID-19 site obesity. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2022; 46 (3): 101807.
25. Kuvat N., Tanriverdi H., Armutcu F. Relationship between obstructive sleep apnea syndrome and obesity: a new look at pathogenesis in terms of organ crosstalk. *Clin. Respir. J.* 2020; 14 (7): 595–604.
26. Jutant E.M., Tu L., Humbert M., et al. A thousand facets of leptin in the lungs. *Thorax.* 2020; 159: 239–248.
27. Agustí A., Barbera J., Wouters E.F., et al. Lungs, bone marrow and adipose tissue. A network approach to the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (12): 1396–1406.
28. Kreitsberg E.K., Wouters E.F., Vanderhoven-Augustine I.M., et al. Disorders of leptin metabolism are associated with energy imbalances during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4 Pt 1): 1239–1245.
29. Claycomb K., King L.E., Fraker P.J. The role of leptin in the maintenance of lymphopoiesis and myelopoiesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105 (6): 2017–2021.
30. Bruno A., Pace E., Chanez P., et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (2): 230–237.
31. Vernoy J.H., Brake K.R., Drammen N., et al. Leptin modulates a set of innate and adaptive immune cells in mice after exposure to cigarette smoke. *J. Immunol.* 2010; 184 (12): 7169–7177.
32. Vernoy J.H., Drammen N., van Suylen R.J., et al. Increased expression of pulmonary leptin in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax.* 2009; 64 (1): 26–32.
33. Mancuso P., Canetti S., Gottschalk A., et al. Leptin enhances leukotriene synthesis by alveolar macrophages by increasing phospholipase activity and IVC iPLA2 protein expression (cPLA2gamma). *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004; 287 (3): 497–502.
34. Dixon A.E., Johnson S.E., Griffes L.V., et al. Relationship of adipokines to immune response and lung function in obese women with asthma and non-asthmatic diseases. *J. Asthma.* 2011; 48 (8): 811–817.
35. Sideleva O., Suratt B.T., Black K.E., et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue, not airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (7): 598–605.
36. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11 (2): 85–97.
37. Kordonovi L.L., Burg E., Lenox K.K., et al. Obesity is associated with neutrophil dysfunction and attenuation of acute lung injury in mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 47 (1): 120–127.
38. Vernoy J.H., Ubags N.D., Brussels G.G., et al. Leptin as a regulator of lung immune responses: participation in respiratory diseases. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26: 464–472.
39. Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. *Вопросы питания.* 2017; 2.
40. Tomoda K., Yoshikawa M., Ito T., et al. Elevated plasma circulating adiponectin in underweight COPD patients. *Chest.* 2007; 132 (1): 135–140.
41. Mohamed N.A., Fawzi M.A., Elgamri R., et al. Role of adiponectin and other biomarkers of inflammation in patients with COPD. *Egypt. J. Chest. Dis. Tuberculosis.* 2013; 62: 45–50.
42. Yoshikawa T., Kanazawa H. Association of plasma adiponectin levels with cellular hydration as measured by bioelectrical impedance assay in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012; 7: 515–521.
43. Xie J., Yang H.Y., Shi J.D., et al. A novel marker of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease – adiponectin. *World J. Emerg. Med.* 2010; 1 (3): 190–195.
44. Kirdar S., Serter M., Ceylan E., et al. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in patients with a stable phase of chronic obstructive pulmonary disease and an exacerbation phase. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2009; 69 (2): 219–224.
45. Breuer M.K., Rutten E.P., Locantore N.U., et al. Dysregulation of adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42 (9): 983–991.
46. Breuer M.K., Rutten E.P.A., Vernoy J.H.J., et al. Gender differences in the fatty secretoma system in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the key role of leptin. *Respir. Med.* 2011; 105 (7): 1046–1053.
47. Yeh S.S., DeGuzman B., Kramer T., M012 Study Group. Reversible COPD-associated weight loss with the anabolic agent oxandrolone. *Chest.* 2002; 122 (2): 421–428.
48. Lebert G., Santana O., Pineda A.M., et al. Obesity paradox in elderly obese patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 13 (2): 124–127.



49. Singanayagam A., Schembri S., Chalmers J.D. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (2): 81–89.
50. Cesere L.M., Littman A.J., Slatore K.G., et al. Obesity and COPD: associated symptoms, health-related quality of life, and medication use. *COPD.* 2011; 8 (4): 275–284.
51. Jacob A., Laurin S., Lavoie K.L., et al. Effect of body mass index on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in inpatient and outpatient care. *Can. Respir. J.* 2013; 20 (4): 237–242.
52. Zapatero A., Barba R., Ruiz J., et al. Malnutrition and obesity: impact on mortality and hospital readmissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Diet J. Hum. Nutr.* 2013; 26: 16–22.
53. Koniski M.L., Salhi H., Lahlou A., et al. Distribution of body mass index among COPD patients in the Middle East and North Africa region: data from the BREATHE study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1685–1694.
54. Carroll F.F., Chiapa A.L., Rodríguez M., et al. Visceral fat, waist circumference, and BMI: the influence of race/ethnicity. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16 (3): 600–607.
55. Kolak Y., Afzal S., Lange P., Nordestgaard B.G. High body mass index and risk of exacerbations and pneumonia in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: observational and genetic risk estimates based on the Copenhagen Population-Based Pooled Study. *Int. J. Epidemiol.* 2016; 45 (5): 1551–1559.
56. Selley B.R., Thomas N.E., Anderson J.A., et al. Effect of pharmacotherapy on the rate of pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease: results of the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 332–338.
57. Vandenberg E., van de Vestijne K.P., Gizelen A. Weight changes in end-stage chronic obstructive pulmonary disease. Relationship to respiratory function and prognosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1967; 95 (4): 556–566.
58. O'Donnell D.E., O'Donnell K.D., Webb K.A., et al. Respiratory consequences of mild to moderate obesity: effects of exercise on health and in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Dis.* 2012; 2012: 818925.
59. Scholz A.M., Ferreira I., Franssen F.M., et al. Evaluation of nutrition and therapy in COPD: Statement by the European Respiratory Society. *Euro. Respir. J.* 2014; 44: 1504–1520.
60. Scholz A.M., Ferreira I.M., Franssen F.M., et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: statement by the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1504–1520.
61. Oreopoulos A., Kalantar-Zadeh K., Sharma A.M., et al. The paradox of obesity in the elderly: potential mechanisms and clinical implications. *Clin. Geriatr. Med.* 2009; 25 (4): 643–659.
62. MacDonald W.M., Gibson P.G., Scott H.A., et al. Should we treat obesity in COPD? The effects of diet and strength training. *Respirology.* 2016; 21 (5): 875–882.
63. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L., et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and asthma with obesity: a randomized trial. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43 (1): 36–49.

## Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obesity

K.I. Sirotkina<sup>1</sup>, O.V. Fesenko, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, A.S. Belousov<sup>1</sup>, N.M. Abdullayeva<sup>1</sup>, Ye.A. Zolotova<sup>3</sup>, S.V. Michurina<sup>3</sup>, Yu.A. Persova<sup>3</sup>, M.Yu. Persov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia

<sup>3</sup> V.P. Demikhov City Clinical Hospital, Moscow

Contact person: Ksenia I. Sirotkina, sirotkina.ksusha-s-p@yandex.ru

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obesity are common and disabling chronic diseases, the prevalence of which is increasing worldwide. The combination of these pathologies in one patient is a major medical and social problem. Studies on the effect of obesity on exacerbations of COPD show mixed results. Optimal approaches to COPD treatment in obese patients are ambiguous. There are many contradictions regarding rehabilitation programs aimed at correcting weight and maintaining pulmonary function in patients with COPD.*

*The study of the correlative relationship between COPD and obesity can help identify factors that affect the quality of life and prognosis, as well as develop personalized examination and treatment programs.*

*This article is devoted to the epidemiology of obesity in COPD, the effect of adipose tissue on systemic inflammation, the nature of exacerbations and prognosis. Approaches to the treatment of patients with combined pathology are also considered.*

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, obesity, overweight, inflammation, exacerbation



# Алгоритм диагностики соматосенсорного компонента тиннитуса

К.В. Савранская, к.м.н., Н.С. Рыжкова, Е.М. Хон, к.м.н., В.А. Рябинин, к.м.н.

Адрес для переписки: Кристина Викторовна Савранская, kristina.savranskaya@gmail.com

Для цитирования: Савранская К.В., Рыжкова Н.С., Хон Е.М., Рябинин В.А. Алгоритм диагностики соматосенсорного компонента тиннитуса. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 78–81.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-78-81

*Представлен алгоритм обследования пациентов, способствующий выявлению соматосенсорного компонента тиннитуса. Приведены данные анамнеза и клинической диагностики, характерные для пациентов с соматосенсорным шумом в ушах.*

**Ключевые слова:** соматосенсорный тиннитус, модуляция шума в ушах, диагностика, соматические маневры

## Введение

Соматосенсорный тиннитус (СТ) – это субъективный шум в ушах, на который влияет шейная и/или височно-нижнечелюстная соматосенсорная система. Эксперты по тиннитусу сходятся во мнении, что у большинства пациентов шум в ушах полиэтиологичен [1].

Распространенность СТ составляет 12–43% среди пациентов с субъективным шумом в ушах [2]. Такой широкий диапазон обусловлен отсутствием однозначных клинических тестов и единых критериев диагностики.

В 2018 г. в Германии был согласован набор из 16 диагностических критериев СТ. Наличие каждого из них свидетельствует о соматическом влиянии шума в ушах, однако только одного признака недостаточно для постановки диагноза СТ [3].

Дальнейшие исследования показали, что большинство критериев высокоспецифичны, но их чувствительность достаточно низка. То есть возможен риск ложного исключения диагноза СТ, а значит, отсутствие потенциально эффективной терапии шума в ушах.

В 2022 г. была предложена модель для быстрого скрининга соматосенсорного шума. Ее точность – 82,2%, чувствительность – 82,5%, специфичность – 79%. Для скрининга основными критериями выбраны следующие: шум в ушах и боль в шее/челюсти усиливаются/уменьшаются одновременно, напряжение субокципитальных мышц, бруксизм [4].

Общими факторами риска для любого подтипа шума в ушах являются пожилой возраст и проблемы со слухом. Тем не менее данные британского когортного исследования показывают, что соматический шум в ушах чаще встречается у молодых людей и не связан с потерей слуха. Гиперакузия, тревога, депрессия и чрезмерный стресс чаще отмечаются в группе СТ [5].

Вопросы этиопатогенеза, принципов лечения и клинические примеры СТ были рассмотрены нами ранее [6].

## Клиническая диагностика

Как уже отмечалось, шум в ушах имеет многофакторное происхождение. Поэтому обследование пациента должно начинаться с тщательного сбора анамнеза. Необходимо уточнить, имело ли место субъективное изменение слуха, а также узнать о сопутствующих заболеваниях и регулярно принимаемых лекарственных средствах [7]. Для диагностики СТ важно иметь информацию о травмах области головы и шеи (в том числе хлыстовой), возможных афизиологичных привычках полости рта (кусание ногтей и губ, чрезмерное жевание жевательной резинки, дневной или ночной бруксизм), эпизодах боли или дискомфорта в области головы или шеи. Следует узнать, кем пациент работает и как предпочитает проводить свободное время (для исключения длительного нахождения в нефизиологичной позе), а также проводились ли длительные манипуляции в височно-нижнечелюстной области или шейном отделе позвоночника.

Для корректного определения психоэмоционального состояния пациента необходимо задать ряд вопросов. Следует принять во внимание ответы обследуемого о снижении настроения, чувства радости, самооценки и концентрации внимания, аппетита и ежедневной активности, сложностях в принятии решений, наличии чувства вины или безнадежности по отношению к будущему, мыслей о смерти, изменении цикла «сон – бодрствование». Для этой цели можно применять валидизированные опросники [8].

При расспросе о характеристиках шума в ушах надо уточнить у пациента продолжительность, тональ-





ность, локализацию, интенсивность и влияние на качество жизни. Важно учесть информацию об изменении тиннитуса в течение дня, после определенных движений, физической или эмоциональной нагрузки. Для оценки влияния тиннитуса на качество жизни и динамики лечения можно использовать шкалу Tinnitus Handicap Inventory (ТНІ) [9].

На следующем этапе проводится осмотр.

При выполнении отоскопии у пациента с СТ патологические изменения не определяются. При осмотре полости рта возможно выявление признаков бруксизма – белая линия на слизистой оболочке щек, клиновидные дефекты и стертость жевательной поверхности зубов. При пальпации обращают на себя внимание болезненность, гипертонус, а также наличие миофасциальных триггерных точек жевательных мышц и/или мышц шейно-воротниковой зоны.

Важным пунктом для подтверждения СТ является наличие соматических модуляций [10]. Средняя распространенность модуляции тиннитуса составляет 69%. Обследование проводят в условиях с низким уровнем шума. Выполняют ряд соматических маневров, и при изменении характеристик шума в ушах (громкость, высота, локализация) подозревают СТ.

Шум в ушах может временно модулироваться во время сокращений мышц головы и шеи. Это объясняется тем, что соматосенсорная и слуховая системы анатомически и физиологически связаны возбуждающими проекциями клиновидного ядра на дорсальное ядро улитки. Таким образом, информация, вызванная мышечными сокращениями, переносится соматосенсорной системой и, достигнув клиновидного ядра, влияет на шум в ушах через проекцию на слуховой путь из-за гиперактивности ядра улитки. Исследователи считают, что маневры сокращения мышц представляют собой надежный метод оценки явления модуляции [11].

Алгоритм обследования следующий. Больной в положении сидя самостоятельно выполняет ряд маневров, продолжительность каждого – пять секунд. Задача обследуемого – оценить изменения характеристик шума в ушах, если таковые имеются (рис. 1). Дальнейшие глазодвигательные маневры осуществляются из того же положения той же продолжительности, как и указанные выше. Задача пациента остается прежней (рис. 2).

Следующий этап проверки соматических модуляций тиннитуса выполняется совместно с врачом. Врач оказывает давление умеренной интенсивности на определенные участки головы испытуемого. Пациент должен оказывать сопротивление производимым манипуляциям, а также отмечать возможные изменения характеристик тиннитуса (рис. 3).

Далее врач выполняет пальпацию жевательных групп мышц и мягких тканей в области височно-нижнечелюстного сустава с двух сторон с целью определения тонуса, наличия миофасциальных триггерных точек.



Рис. 1. Пациент самостоятельно выполняет движения челюсти вправо и влево, выдвигает ее вперед и назад, максимально стискивает зубные ряды, предельно открывает рот



Рис. 2. Обследуемый выполняет движения глазами в виде буквы Н. Затем врач просит его сильно зажмуриться (плотно закрыть глаза)



Рис. 3. Врач выполняет давление умеренной интенсивности на область скулы и виска с двух сторон, затылочную, лобную, теменную и подбородочные области. Пациент оказывает сопротивление проводимым манипуляциям



*Рис. 4. Врач пальпирует височные, собственно жевательные, латеральные и медиальные крыловидные мышцы и мягкие ткани в области височно-нижнечелюстного сустава с двух сторон*



*Рис. 5. Врач проводит пальпацию остистых отростков шейных позвонков, грудино-ключично-сосцевидных, лестничных, трапециевидных, подзатылочных мышц с двух сторон. Пациент самостоятельно выполняет провокационный тест мышц-разгибателей шейного отдела позвоночника*

*Рис. 6. Обследуемый выполняет движения в шейном отделе позвоночника: наклон вперед, назад, к правому и левому плечу и поворот в правую и левую стороны*



Пациент отмечает наличие болезненности при проведении манипуляций и изменения характеристик тиннитуса (рис. 4).

Перед выполнением следующего этапа соматических модуляций тиннитуса необходимо уточнить, была ли у пациента хлыстовая травма шеи, имеются ли ревматические заболевания, выраженные дистрофические изменения шейного отдела позвоночника. Это позволит исключить риск получения травмы из-за суставной или связочной нестабильности.

В отсутствие противопоказаний выполняются комплексное исследование мышц, мягких тканей шейной области для определения тонуса, миофасциальных триггерных точек и провокационный тест мышечно-разгибателей шейного отдела позвоночника (из положения лежа на животе, руки выпрямлены вдоль туловища). Обследуемый совершает максимальное разгибание в шейном отделе позвоночника и статично находится в такой позиции в течение десяти секунд. Пациент отмечает наличие болезненности при проведении манипуляций и изменения характеристик тиннитуса (рис. 5).

При наличии противопоказаний выполняется экспресс-тест на выявление соматических модуляций

тиннитуса с шейного отдела позвоночника. Пациент самостоятельно в положении сидя выполняет ряд маневров, продолжительность каждого – пять секунд (рис. 6).

При наличии изменения характеристик шума в ушах врач регистрирует маневр и возникшую модуляцию. Дополнительные обследования (аудиометрия, импедансометрия, акуметрия, лучевые методы диагностики) при СТ не выявляют патологии слухового анализатора.

### Заключение

С учетом полиэтиологичности шума в ушах выявление соматосенсорного компонента позволяет воздействовать на еще один механизм в развитии тиннитуса, что расширяет возможности лечения. ☺

*Авторы заявляют об отсутствии финансирования и конфликта интересов. В статье изложена позиция авторов. Они подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).*

### Литература

1. Michiels S. Somatosensory tinnitus: recent developments in diagnosis and treatment. J. Assoc. Res. Otolaryngol. 2023; 24 (5): 465–472.
2. Michiels S., Harrison S., Vesala M., Schlee W. The presence of physical symptoms in patients with tinnitus: international web-based survey. Int. J. Med. Res. 2019; 8 (3): e14519.
3. Michiels S., Ganz Sanchez T., Oron Y., et al. Diagnostic criteria for somatosensory tinnitus: a Delphi process and face-to-face meeting to establish consensus. Trends Hear. 2018; 22: 2331216518796403.
4. Michiels S., Cardon E., Gilles A., et al. The rapid screening for somatosensory tinnitus tool: a data-driven decision tree based on specific diagnostic criteria. Ear Hear. 2022; 43 (5): 1466–1471.
5. Ward J., Vella C., Hoare D.J., Hall D.A. Subtyping somatic tinnitus: a cross-sectional UK cohort study of demographic, clinical and audiological characteristics. PLoS One. 2015; 10 (5): e0126254.
6. Савранская К.В., Рыжкова Н.С., Бакотина А.В., Костюк В.Н. Соматосенсорный тиннитус. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (3): 56–59.
7. McFerran D.J., Stockdale D., Holme R., et al. Why is there no cure for tinnitus? Front. Neurosci. 2019; 13: 802.
8. Meijers S.M., Rademaker M., Meijers R.L., et al. Correlation between chronic tinnitus distress and symptoms of depression: a systematic review. Front. Neurol. 2022; 13: 870433.
9. Бобошко М.Ю., Савенко И.В., Гарбарук Е.С. и др. Практическая сурдология. СПб.: Диалог, 2021.
10. Vielsmeier V., van der Loo J., Marcum S.C. Somatosensory tinnitus. HNO. 2023; 71 (11): 731–738.
11. Sanchez T.G., da Silva Lima A., Brandão A.L., et al. Somatic modulation of tinnitus: test reliability and results after repetitive muscle contraction training. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2007; 116 (1): 30–35.

### Diagnostic Algorithm for the Somatosensory Component of Tinnitus

K.V. Savranskaya, PhD, N.S. Ryzhkova, Ye.M. Khon, PhD, V.A. Ryabinin, PhD

Russian University of Medicine

Contact person: Kristina V. Savranskaya, kristina.savranskaya@gmail.com

*The article proposes an algorithm for examining patients, which should help identify the somatosensory component of tinnitus. The data of anamnesis and clinical diagnosis, which are typical for patients with somatosensory tinnitus, are presented.*

**Keywords:** somatosensory tinnitus, tinnitus modulation, diagnosis, somatic maneuvers



<sup>1</sup> Национальный  
исследовательский  
Томский  
государственный  
университет

<sup>2</sup> Красноярский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. профессора  
В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>3</sup> Красноярский  
научный центр  
Сибирского отделения  
Российской академии  
наук

# Разработка электрохимического аптасенсора для выявления возбудителя коронавирусной инфекции

Е.А. Большевич<sup>1</sup>, А.В. Шабалина<sup>1</sup>, М.М. Петрова<sup>2</sup>, С.С. Замай<sup>3</sup>,  
Т.Н. Замай<sup>2, 3</sup>, В.А. Светличный<sup>1</sup>, Р.А. Зуков<sup>2</sup>, А.С. Кичкайло<sup>2, 3</sup>,  
О.С. Коловская<sup>2, 3</sup>

Адрес для переписки: Ольга Сергеевна Коловская, olga.kolovskaya@gmail.com

Для цитирования: Большевич Е.А., Шабалина А.В., Петрова М.М. и др. Разработка электрохимического аптасенсора для выявления возбудителя коронавирусной инфекции. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 82–88.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-82-88

*Исследованы перспективы получения электрохимических аптасенсоров и их применения в сочетании с методом спектроскопии электрохимического импеданса для индикации SARS-CoV-2 в биологических пробах. Метод спектроскопии электрохимического импеданса позволяет находить в образцах жидкостной биопсии белок RBD, характерный для возбудителя коронавирусной инфекции.*

*Определены эквивалентные схемы и установлено, что показатели сопротивления переноса электрона и емкостной компоненты являются наиболее информативными и могут быть использованы для разработки метода выявления возбудителей коронавирусной инфекции.*

**Ключевые слова:** возбудитель коронавирусной инфекции, SARS-CoV-2, электрохимический аптасенсор, метод спектроскопии электрохимического импеданса

## Введение

Вирус SARS-CoV-2, индуцировавший пандемию COVID-19, эволюционировал в сторону менее смертельно опасных для человека, но более контактиозных и угрожающих здоровью штаммов [1]. Создание эффективных средств раннего выявления вируса остается актуальным, а полученные при этом знания и опыт могут быть использованы для разработки новых препаратов, приборов и методов борьбы с иными вирусными инфекциями. Одними из наиболее перспективных и чувствительных методов диагностики, в том числе вирусных инфекций, являются электрохимические методы [2, 3]. Электрохимические сенсоры обладают рядом преимуществ перед традиционными аналитическими методами, включая высокую селективность, чувствительность, надежность, простоту эксплуатации, кратковременность измерения, портативность, низкую стоимость и т.д. [4].

Сенсоры, состоящие из аптамеров в качестве элемента распознавания, называются аптасенсорами. Аптамеры – одноцепочечные ДНК/РНК-олигонуклеотиды, которые отбираются путем систематической эволюции лигандов за счет экспоненциального обогащения (SELEX) *in vitro* [5]. Аптамеры обладают высокой специфичностью и сродством к широкому спектру веществ-мишеней, включая ионы металлов, биологические малые молекулы, белки, экзосомы, клетки и патогенные микроорганизмы [6]. Таким образом, они представляют собой многообещающий альтернативный элемент биомолекулярного распознавания. Уникальные особенности аптамеров, в том числе простой синтез, мультиплексированная функционализация и высокая стабильность, способствуют их широкому применению в области аналитической химии. Электрохимические аптасенсоры обеспечивают высокую чувстви-



тельность, специфичность и скорость отклика. Они просты, надежны и имеют относительно низкую стоимость [7]. Принцип их функционирования обусловлен изменением тока, импеданса или потенциала в ответ на событие распознавания на преобразователе датчика [8].

В рамках борьбы с новой коронавирусной инфекцией получено большое число аптамеров, специфичных к их двум важным структурным белкам – белку шипа (S) и белку нуклеокапсида (N), потенциально пригодных для разработки диагностических тестов [9, 10].

В работе исследованы перспективы получения электрохимических аптасенсоров и их применения в сочетании с методом спектроскопии электрохимического импеданса (СЭИ) для индикации SARS-CoV-2 в биологических пробах. При создании аптасенсора был использован аптамер Apt31, состоящий из 31 нуклеотида, способный блокировать рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка коронавируса [10].

## Материал и методы

### Подготовка рабочих электродов

Подготовка рабочих золотых электродов включала в себя механическую и электрохимическую обработку поверхности. Вначале электроды шлифовали корундовой абразивной пастой, разведенной небольшим количеством воды, затем промывали раствором поверхностно-активного вещества и дистиллированной водой для удаления пасты с поверхности электродов. После этого электроды обрабатывали ультразвуком в спирте в течение десяти минут. Для травления поверхности электроды помещали в свежеприготовленный раствор  $H_2SO_4:H_2O_2$  (3:1) на пять минут, далее промывали и сушили в токе азота. Для электрохимической обработки использовали электрохимическую станцию CHI-660D (CH Instruments, США). Рабочий электрод, вспомогательный платиновый электрод и электрод сравнения Ag/AgCl (1 М KCl) помещали в ячейку с фосфатным буфером (рН 7,4), после чего проводили циклирование до постоянного сигнала в диапазоне потенциала от 0,8 до -1,4 В. Затем проводили электрохимическую обработку при выдерживании постоянного потенциала, снимали данные с чистых электродов и повторяли электрохимическую обработку.

### Подготовка аптасенсора

Аптамер Apt31 (5'-CGGATGGAAT TTTG TTC GTTG ATTCCATCCG-3'), использованный для создания аптасенсора, разработанный методом *in silico*, подробно описан V. Mironov и соавт. [10]. Для связывания аптамера Apt31 с золотой поверхностью электрода использовали метод хемосорбции, который заключался в прямой иммобилизации аптамера, модифицированного тиоловой группой, на поверхность электрода. Такой метод позволял формировать прочные

ковалентные связи (около 50 ккал/моль) между атомами серы и золота, в результате чего образовывался стабильный и гибкий самособирающийся монослой с повторяющимися аптамерами. Связывание аптамера с золотой поверхностью рабочего электрода проводили сразу после электрохимической обработки, для чего на электрод помещали 20 мкл аптамера Apt31 (1 мкМ). Электрод помещали в чашку Петри с влажной атмосферой, герметично закрывали и выдерживали при 4 °С в течение 12 часов. Перед формированием монослоя конформацию аптамеров Apt31 обязательно восстанавливали. Для этого аптамеры в течение десяти минут нагревали при температуре 95 °С, затем сразу охлаждали на льду в течение пяти минут.

### Подготовка экспериментальных биологических образцов

В качестве биологического материала для определения возбудителей COVID-19 использовали клинические образцы, представляющие собой лизированные мазки со слизистой оболочки ротоглотки здоровых людей и больных с подтвержденным диагнозом (ПЦР-исследование) COVID-19 (30 образцов). Образцы исследовали на базе Университетской клиники семейной медицины Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (руководитель – доцент Д.С. Каскаева). До использования клинические образцы хранили при температуре -20 °С. Перед началом эксперимента исследуемые пробы выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут. 0,003%-ный раствор альбумина готовили из раствора для инфузий (ГБУЗ СО «ССПК», Россия).

### Электрохимические методы исследований

Для оценки качества подготовки золотой поверхности электрода – чистоты, стабильности, воспроизводимости, повторяемости и мониторинга иммобилизации аптамеров на поверхности электрода использовали метод циклической вольтамперометрии. В качестве метода диагностики использовали СЭИ, поскольку этот метод позволяет проводить безметочное высокочувствительное обнаружение малых концентраций биоаналитов и обеспечивает возможность миниатюризации аптасенсора [11].

### Процедура электрохимического анализа

Электрохимические измерения и электрохимическую обработку электродов выполняли в трехэлектродной ячейке, включающей рабочий электрод (золотой дисковый электрод диаметром 2 мм, CH Instruments, США), вспомогательный электрод (платиновая проволока) и электрод сравнения (хлорид-серебряный электрод с 1 М KCl) (ООО «НПП «Томьаналит», Россия) с помощью электрохимической станции CH-600D (CH Instruments, США). Фоновым электролитом в исследовании служил фосфатный буфер (PBS)



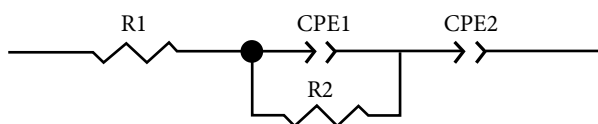
с рН 7,4 (VWR Life Science AMRESKO, США), в качестве раствора редокс-медиатора использовали 0,025 М раствор гексацианоферратов (II и III) калия (квалификация «хч», ООО «Гранхим», Россия) в фосфатном буфере. Анализ методом СЭИ начинали с предварительной 30-минутной дегазации растворов фосфатного буфера и гексацианоферрата калия (ГЦФ). Перед каждым измерением дегазацию повторяли (5–10 минут).

Измерения проводили в два этапа. На первом этапе снимали данные с аптасенсора, на втором – данные с аптасенсора после нанесения экспериментального образца и его инкубации в течение 30 минут для связывания вирусного белка с аптамерами на поверхности аптасенсора. Кроме того, для исключения мешающего влияния других компонентов пробы проводились измерения с раствором человеческого альбумина (ГБУЗ СО «Свердловская станция переливания крови», Россия) (искусственная слюна). Данные СЭИ снимали при потенциале разомкнутой цепи (для съёмок в фоновом электролите фосфатного буфера) и при потенциале превращения редокс-пары (для съёмок в растворе ГЦФ) с амплитудой 10 мВ и с изменением частоты в диапазоне 1–100000 Гц.

#### Построение эквивалентных схем

Для построения графиков в координатах Найквиста использовали программу Origin. Анализ данных СЭИ проводили путем построения эквивалентных схем и статистической обработки полученных данных с целью поиска наиболее оптимального электрохимического параметра, позволяющего выделить сигналы COVID-19(+) и COVID-19(-)-проб.

Моделирование эквивалентных схем проводили с помощью программы ZView 3.5g (Scribner Associates) [12]. Процесс моделирования начинали с подбора базовых элементов эквивалентных схем, после чего результаты вычислительного моделирования сопоставляли с результатами экспери-



Element	Freedom	Value	Error	Error, %
R10	Free (±)	45,15	3,3578	7,437
CPE 1-T	Free (±)	1,7374E-06	1,0198E-07	5,8897
CPE 1-P	Free (±)	0,93461	0,0078054	0,83515
R2	Free (±)	385,9	4,9483	1,2823
CPE 2-T	Free (±)	0,0040974	0,00018509	4,5173
CPE 2-P	Free (±)	0,15794	0,0075218	4,7624
Chi-Squared		0,00027952		
Weighted Sum of Squares		0,031865		

Рис. 1. Пример построенной эквивалентной схемы с подобранными программой ZView 3.5g значениями и указанием точности подбора

ментальных исследований. Точность полученной модели оценивали по совпадению экспериментальных графиков с fitting-графиками, построенными программой, исходя из предполагаемой эквивалентной схемы, а также с помощью критерия chi-squared, который должен превышать 10–4, и ошибки Error, процентное содержание которой не должно превышать 30%. Величины базовых параметров результатов моделирования заносили в таблицы для статистической обработки. Для анализа использовали абсолютные величины параметров, их разности и величины прироста значений после контакта аптасенсора с пробой (рис. 1).

Разность значений параметров рассчитывали по формуле:

$$\Delta P_i = (P_i^s - P_i^a) \quad (1),$$

где  $P_i$  – параметр, полученный при моделировании экспериментальных данных;

$P_i^s$  – значение этого параметра для аптасенсора после контакта с пробой;

$P_i^a$  – значение этого параметра для аптасенсора до контакта с пробой.

Прирост параметра рассчитывали по формуле в процентах:

$$IncrP_i = \frac{(P_i^s - P_i^a)}{P_i^a} \times 100\% \quad (2).$$

Величина прироста параметра могла быть положительной (значение параметра увеличивалось) или отрицательной (значение параметра уменьшалось).

#### Статистические методы исследований

Достоверность отличий между параметрами оценивали по критерию Стьюдента, Q-критерию [13] или U-критерию Манна – Уитни [14] в зависимости от величины выборки.

#### Результаты и обсуждение

Для выбора условий электрохимического анализа использовали сравнение диаграмм Найквиста, полученных для COVID-19(+)- и COVID-19(-)-проб в растворах PBS и ГЦФ. Результаты импеданс-спектроскопии на комплексной плоскости представляли собой множество точек, каждая из которых соответствовала значению импеданса, измеренного при разных частотах – годограф импеданса. Анализ диаграмм Найквиста показал, что наиболее подходящим для измерения электрохимического сигнала является раствор гексацианоферрата калия, при котором сопротивление переноса электрона через границу «электрод – раствор» у образцов COVID-19(+) в целом оказался выше, чем у образцов COVID-19(-) (рис. 2).

Для анализа экспериментальных данных электрохимического импеданса (диаграмм Найквиста) использовали программное обеспечение ZView 3.5g, с помощью которого были построены две модели эквивалентных схем, одна из которых позволила описать процессы, происходящие при съёмке электрохи-



мического сигнала в фоновом растворе фосфатного буфера, другая – в растворе редокс-медиатора гексацианоферрата калия (рис. 3).

Эквивалентные электрические схемы представляют собой электрические схемы, в которых все влияющие на расчет элементы заменены на их идеальные эквиваленты, а все не влияющие элементы и факторы исключены. Такие схемы являются идеальным приближением реальной схемы для рассматриваемого режима работы. Данные, полученные из эквивалентных схем с помощью моделирования, обрабатывали статистически, чтобы отбросить выпадающие результаты. После этого сравнивали параметры COVID-19(+)- и COVID-19(-)-проб. Путем сопоставления экспериментальных данных и данных, полученных за счет моделирования, были выбраны две наиболее важные компоненты эквивалентных схем – сопротивление переноса электрона ( $R_p$ ) и емкостный элемент (CPE).

Емкостный элемент CPE описывается двумя параметрами – безразмерным CPE-P и CPE-T с размерностью  $\text{Ом}^{-1} \times \text{с}^{\alpha}$ . CPE-P позволяет заключить, можно ли связать параметр CPE-T с величиной двойного электрического слоя [15]. Полученные в данной работе значения для CPE-P (таблица) показали, что все значения CPE1-T истинно емкостные.

Значения CPE2-P продемонстрировали сложную природу второго компонента CPE. Поэтому при обсуждении и графическом представлении экспериментальных данных, направленных на выбор методов и параметров, позволяющих уверенно различать их значения между COVID-19(+)- и COVID-19(-)-пробами, были выбраны параметры  $R_p$  и CPE1-T. Кроме того, для анализа использовались относительные значения параметров эквивалентной схемы, такие как изменение ( $\Delta$ ) и прирост (Incr) параметра после контакта аптасенсора с пробой. Стоит отметить, что наиболее информативным оказался анализ параметров СЭИ, полученный при использовании раствора ГЦФ (рис. 4).

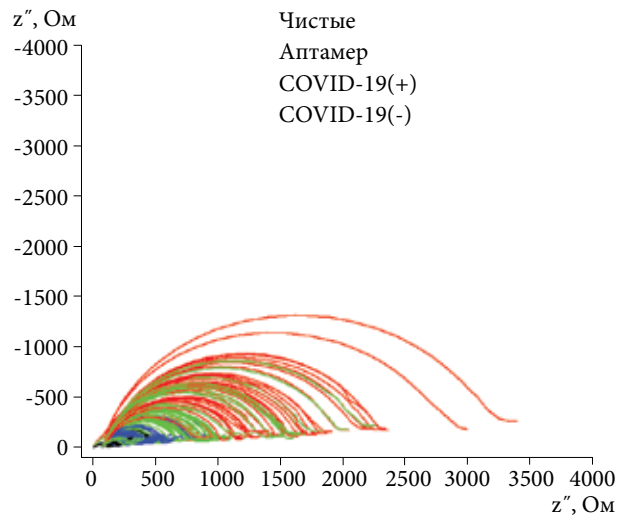


Рис. 2. Диаграммы Найквиста (кривые годографа), зарегистрированные для всех экспериментальных образцов в растворе ГЦФ

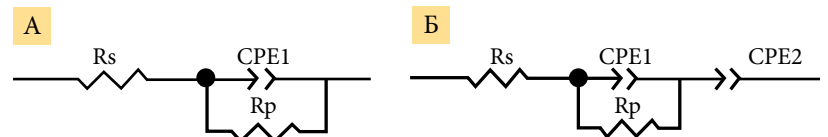


Рис. 3. Эквивалентные схемы для данных, снятых в растворе PBS (А) и ГЦФ (Б), построенные в программе ZView 3.5g так, чтобы модельные и экспериментальные графики Найквиста совпадали для аптасенсора Apt31 до/после контакта с пробой

Полученные в результате моделирования величины параметра CPE-P для проб COVID-19(+) и COVID-19(-) пациентов на основании данных, зарегистрированных в растворах PBS и ГЦФ

Раствор	Параметр	COVID(+)	COVID(-)
PBS	CPE1-P	0,89–0,91	0,89–0,91
ГЦФ	CPE1-P	0,89–0,91	0,90–0,92
ГЦФ	CPE2-P	0,19–0,31	0,0035–0,0039

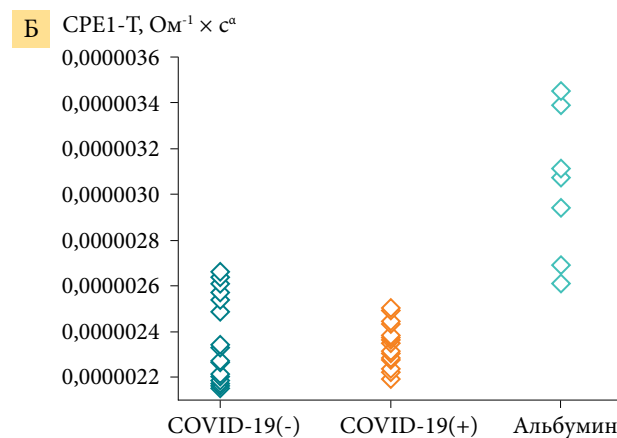
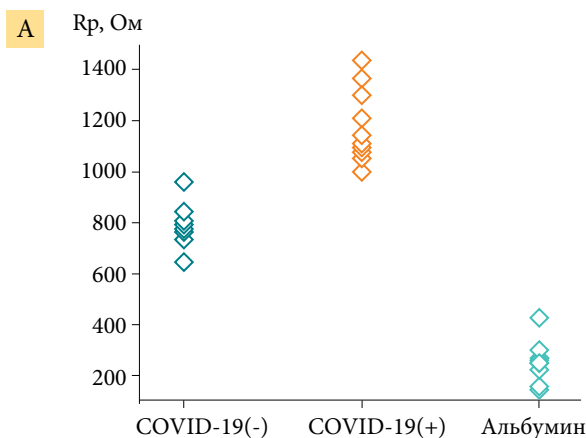


Рис. 4. Диаграмма распределения значений параметра  $R_p$  (А) и CPE1-T (Б) для COVID-19(+)- и COVID-19(-)-проб и раствора человеческого альбумина при использовании раствора ГЦФ

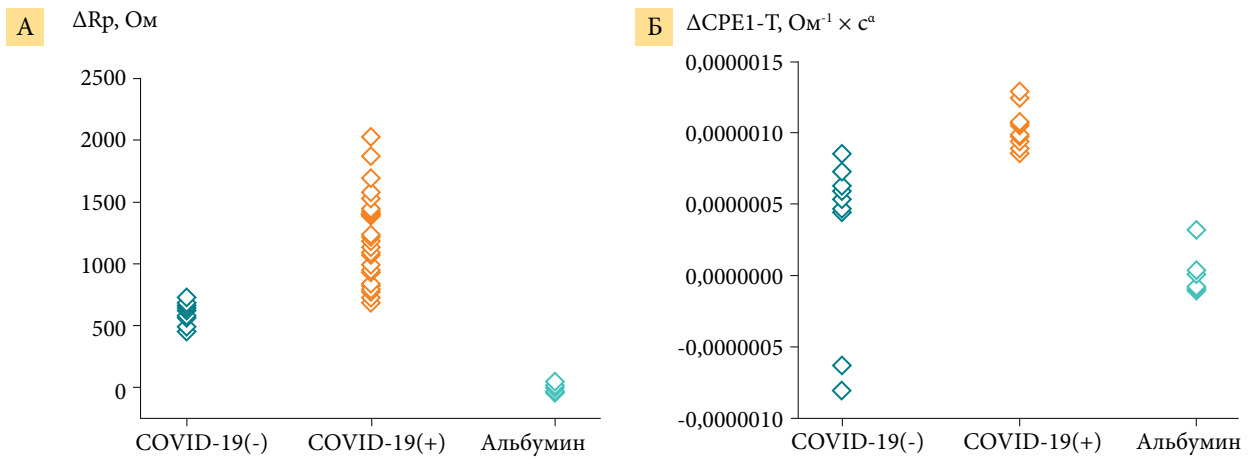


Рис. 5. Диаграмма распределения значений параметра  $\Delta R_p$  (А) и  $\Delta CPE1-T$  (Б) для COVID-19(+)- и COVID-19(-)-проб и раствора человеческого альбумина при использовании раствора ГЦФ

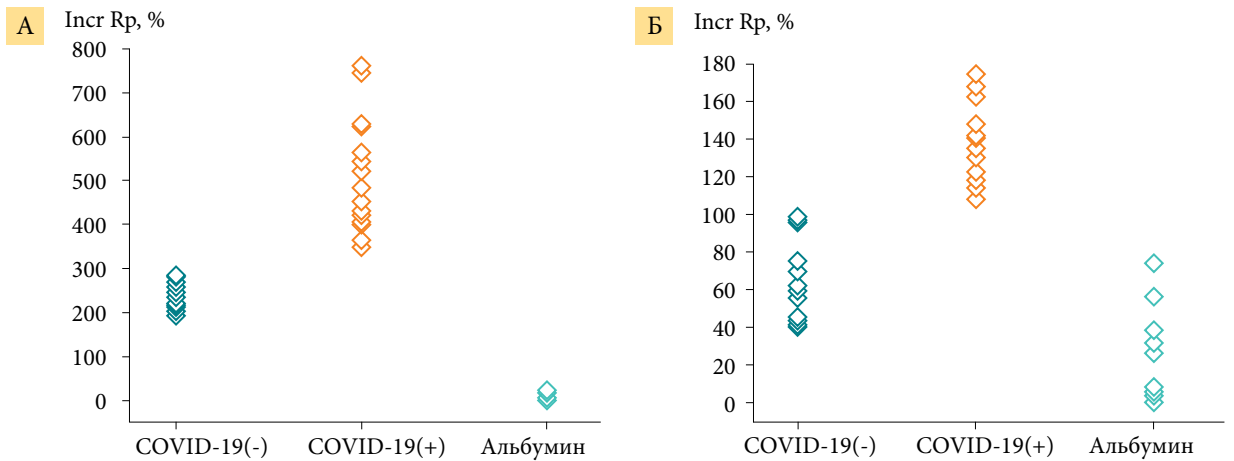


Рис. 6. Диаграммы распределения значений параметра Incr Rp для COVID-19(+)- и COVID-19(-)-проб и раствора человеческого альбумина при использовании растворов ГЦФ (А) и PBS (Б)

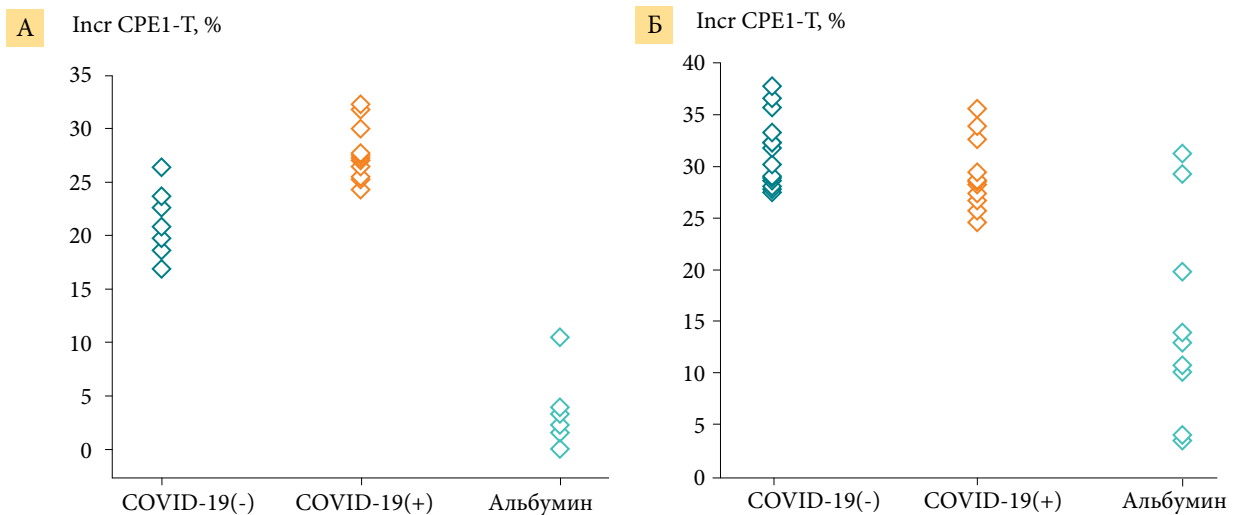


Рис. 7. Диаграммы распределения значений параметра Incr CPE1-T для COVID-19(+)- и COVID-19(-)-проб и раствора человеческого альбумина при использовании растворов ГЦФ (А) и PBS (Б)





Абсолютные значения показателя СРЕ1-Т не позволяют различить электрохимические сигналы от COVID-19(+)- и COVID-19(-)-проб (рис. 4Б), тогда как значения Rp (рис. 4А) COVID-19(+)- и COVID-19(-)-проб лежат в практически неперекрывающихся областях. Диапазон сопротивления для COVID-19(+)-проб изменялся в пределах 996,3–1437 Ом, а для COVID-19(-) – в пределах 643,8–958,4 Ом. U-критерий Манна – Уитни показал, что полученные различия между выборками достоверны. Следовательно, величина сопротивления переноса электрона Rp на границе раздела «электрод – раствор» позволяет отделить COVID-19(+)-пробы от COVID-19(-)-проб.

Следующими параметрами электрохимических сигналов, включенными в анализ возможных для использования параметров для выявления возбудителей коронавирусной инфекции, стали параметры разности значений ( $\Delta$ ) (рис. 5). Приведенные на рис. 5 результаты демонстрируют возможность выявления возбудителей коронавирусной инфекции как с помощью  $\Delta Rp$ , так и с помощью  $\Delta CPE1-T$ . Диапазон изменения  $\Delta Rp$  для COVID-19(-) составил 446,4–728,4 Ом, а для COVID-19(+)- – 688,1–2529,8 Ом.  $\Delta CPE1-T$  для COVID-19(-) находился в диапазоне от  $-8,13 \times 10^7$  до  $8,53 \times 10^7$  Ом, а для COVID-19(+)-проб – в пределах  $(8,55-12,9) \times 10^7$  Ом. U-критерий Манна – Уитни подтвердил достоверность различий  $\Delta Rp$  и  $\Delta CPE1-T$  между COVID-19(+)- и COVID-19(-)-пробами.

Кроме разности параметров рассчитывали прирост (Incr) параметра – относительное изменение величины параметра после контакта аптасенсора с пробой (%). Можно отметить, что прирост сопротивления переноса электрона Incr Rp в обоих электролитах значимо различался для COVID-19(+)- и COVID-19(-)-проб (рис. 6). Приросты для параметров Incr CPE1-T дали худшие результаты и не позволили идентифицировать COVID-19(+)-пробы (рис. 7).

В целом результаты анализа экспериментальных данных продемонстрировали, что относительные значения величин сопротивления и емкостной компоненты могут быть потенциально использованы для выявления возбудителей COVID-19 с использованием жидкостной биопсии. Самыми информативными оказались параметры  $\Delta Rp$  и  $\Delta CPE1-T$  в растворе редокс-медиатора, а также Incr Rp в обоих растворах.

С целью проверки установленных нами закономерностей в изменении параметров был проведен эксперимент с зашифрованными пробами. Он заключался в измерении и расчете относительных величин параметров для зашифрованных проб с последующим сопоставлением полученных данных с установленными ранее диапазонами значений для отрицательных и положительных проб. Зашифровка проб состояла в присвоении номера (шифра) уже известной по своему статусу пробе с целью приближения эксперимента к реальной задаче. Исследования выполнялись в растворе редокс-медиатора. По значению разности СРЕ1-Т и прироста Rp верно были определены четыре пробы

из пяти, что говорит о принципиальной возможности использования данных параметров для диагностики COVID-19 методом СЭИ с применением электрохимического аптасенсора на основе аптамера Apt31.


### Заключение

Результаты исследований показали, что, исходя из способов подготовки и контроля качества электрохимических аптасенсоров на основе аптамера Apt31, иммобилизованного на поверхности золотого рабочего электрода трехэлектродной электрохимической ячейки, могут быть разработаны:

- 1) метод получения электрохимических аптасенсоров на основе золотых электродов, функционализированных тиолированными аптамерами;
- 2) методы циклической вольтамперометрии для подготовки и контроля качества биосенсорного слоя.

Согласно данным, полученным при исследовании 30 образцов COVID-19(+) и COVID-19(-) пациентов, метод СЭИ позволяет находить в образцах жидкостной биопсии белок RBD, характерный для возбудителя коронавирусной инфекции. В работе определены эквивалентные схемы и установлено, что показатели сопротивления переноса электрона и емкостной компоненты являются наиболее информативными и могут быть использованы для разработки метода выявления возбудителей коронавирусной инфекции. Исходя из полученных результатов, установлено, что:

- наиболее явное и достоверное различие между COVID-19(+)- и COVID-19(-)-пробами возможно при использовании параметров разности емкостной компоненты ( $\Delta CPE1-T$ ) и прироста сопротивления переноса заряда (Incr Rp) при измерении показаний методами СЭИ в растворе редокс-медиатора ГЦФ;
- человеческий альбумин, присутствующий в соскобах слизистой ротоглотки, в предложенном подходе практически не влияет на результаты измерений;
- количество выпадающих результатов существенно снижается при переходе от абсолютных значений параметров (Rp и CPE) к относительным.

Таким образом, показана принципиальная возможность использования аптасенсора на основе тиолированного аптамера Apt31, иммобилизованного на золотом электроде, и метода спектроскопии электрохимического импеданса выявления возбудителей коронавирусной инфекции. 

### Благодарности.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Краевого государственного автономного учреждения «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности», конкурс научно-технических и инновационных проектов в интересах первого климатического научно-образовательного центра мирового уровня «Енисейская Сибирь», грант «Создание электрохимического аптасенсора для диагностики инфекционных и онкологических заболеваний» № 2023091509842 и при поддержке компании-партнера АО «НПП «Радиосвязь».*



## Литература

1. [www.who.int/whosis/en/](http://www.who.int/whosis/en/)
2. Manring N., Ahmed M.M.N., Tenhoff N., et al. Recent advances in electrochemical tools for virus detection. *Anal. Chem.* 2022; 94 (20): 7149–7157.
3. Wilkerson E.C., Singampalli K.L., Li J., et al. Affinity-based electrochemical sensors for biomolecular detection in whole blood. *Anal. Bioanal. Chem.* 2023; 415 (18): 3983–4002.
4. Saputra H.A. Electrochemical sensors: basic principles, engineering, and state of the art. *Monatsh. Chem.* 2023; 154: 1083–1100.
5. Zhou J., Rossi J. Aptamers as targeted therapeutics: current potential and challenges. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017; 16 (6): 440.
6. Liu L., Wang F., Ge Y., Lo P.K. Recent developments in aptasensors for diagnostic applications. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2021; 13 (8): 9329–9358.
7. Abd-Ellatief R., Abd-Ellatief M.R. Electrochemical aptasensors: current status and future perspectives. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11 (1): 104.
8. Cho E.J., Lee J.-W., Ellington A.D. Applications of aptamers as sensors. *Annu. Rev. Anal. Chem. (Palo Alto Calif.)* 2009; 2: 241–264.
9. Amini R., Zhang Z., Li J., et al. Aptamers for SARS-CoV-2: isolation, characterization, and diagnostic and therapeutic developments. *Anal. Sens.* 2022; 2 (5): e202200012.
10. Mironov V., Shchugoreva I.A., Artyushenko P.V., et al. Structure- and interaction-based design of anti-SARS-CoV-2 aptamers. *Chemistry.* 2022; 28 (12): e202104481.
11. Ozdalgic B., Gul M., Uygun Z.O., et al. Emerging applications of electrochemical impedance spectroscopy in tear film analysis. *Biosensors (Basel).* 2022; 12 (10): 827.
12. ZView® for Windows. Scribner. Scribner Associates. Southern Pines, 1981–2021 // [www.scribner.com/software/68-general-electrochemistr376-zview-for-windows/](http://www.scribner.com/software/68-general-electrochemistr376-zview-for-windows/)
13. Отмахов В.И., Бабенков Д.Е. Метрология количественного химического анализа (статистика малых выборок). Учебно-методическое пособие. Томск: Издательский дом Томского государственного университета, 2018.
14. Фролова О. U-критерий Манна – Уитни. Казань, 2020 // [kpfu.ru/portal/docs/F991441113/NPS\\_22.U\\_Mann\\_Uitni.Frolova.pdf](http://kpfu.ru/portal/docs/F991441113/NPS_22.U_Mann_Uitni.Frolova.pdf).
15. Shabalina A.V., Sharko D.O., Glazyrin Y.E., et al. Development of electrochemical aptasensor for lung cancer diagnostics in human blood. *Sensors (Basel).* 2021; 21 (23): 7851.

### Development of an Electrochemical Sensor for Detecting the Causative Agent of Coronavirus Infection

Ye.A. Bolshevich<sup>1</sup>, A.V. Shabalina<sup>1</sup>, M.M. Petrova<sup>2</sup>, S.S. Zamay<sup>3</sup>, T.N. Zamay<sup>2,3</sup>, V.A. Svetlichny<sup>1</sup>, R.A. Zukov<sup>2</sup>, A.S. Kichkaylo<sup>2,3</sup>, O.S. Kolovskaya<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> National Research Tomsk State University

<sup>2</sup> V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

<sup>3</sup> Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

Contact person: Olga S. Kolovskaya, [olga.kolovskaya@gmail.com](mailto:olga.kolovskaya@gmail.com)

*Investigated the prospects of obtaining electrochemical aptasensors and their application in combination with the method of electrochemical impedance spectroscopy for the indication of SARS-CoV-2 in biological samples. The method of electrochemical impedance spectroscopy makes it possible to find RBD protein specific for coronavirus infection pathogene in liquid biopsy samples. Equivalent schemes were determined and it was found that the indicators of electron transfer resistance and the capacitive component are the most informative and can be used to develop a method for detecting pathogens of coronavirus infection.*

**Keywords:** causative agent of coronavirus infection, SARS-CoV-2, electrochemical aptasensor, electrochemical impedance spectroscopy method

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

*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.*



# 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/>



Реклама

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.youtube.com/umedportal>