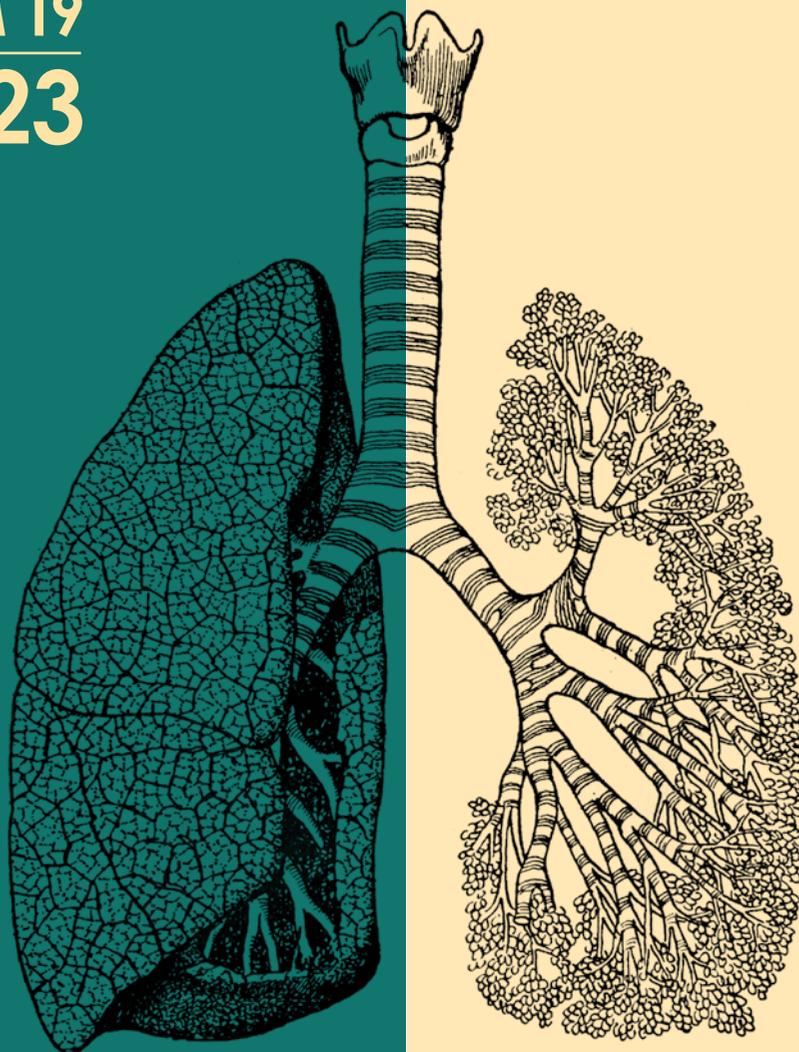


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **49** **ТОМ 19**  
**2023**



## ПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ №4

Профилактика рецидивов при хронической воспалительной патологии глотки на фоне хронического гломерулонефрита

10

Алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и депрессией

26

Применение топических лекарственных средств при инфекционных заболеваниях уха

36



[umedp.ru](http://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

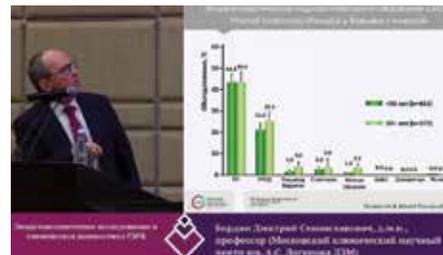


**Изображения в 2 окна** (презентация, спикер)



**700+** просмотров записи вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Эффективная фармакотерапия. 2023.

Том 19. № 49.

Пульмонология и оториноларингология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru

**Научный редактор выпуска**

С.А. КАРПИЩЕНКО, д.м.н., проф.

**Руководитель проекта**

«Пульмонология и оториноларингология»

А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА

(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2023.

Volume 19. Issue 49.

Pulmonology & Otorhinolaryngology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**Scientific Editor of the Issue**

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, 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. NEZANNOV,  
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 5 раз в год. Свидетельство о регистрации  
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](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 5 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](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

- Р.М. МАНАПОВА, Ф.М. ИСМАИЛОВА,  
М.Ч. АБДУЛЛАГАТОВА  
Корреляция высокого уровня иммуноглобулина Е  
с частотой повторной госпитализации у детей  
с бронхопневмонией 6

## Лекции для врачей

- О.М. КОЛЕСНИКОВА, С.А. КАРПИЩЕНКО  
Хроническая воспалительная патология глотки  
у пациентов с хроническим гломерулонефритом.  
Профилактика рецидивов 10
- А.С. БЕЛОУСОВ, О.В. ФЕСЕНКО, Н.М. АБДУЛЛАЕВА,  
К.И. СИРОТКИНА, Е.А. ЗОЛОТОВА, С.В. МИЧУРИНА,  
Ю.А. ПЕРСОВА, М.Ю. ПЕРСОВ  
Фармакотерапия хронической  
обструктивной болезни легких на амбулаторном этапе:  
распространенные ошибки 16
- К.И. СИРОТКИНА, О.В. ФЕСЕНКО, А.С. БЕЛОУСОВ,  
Н.М. АБДУЛЛАЕВА, Е.А. ЗОЛОТОВА, С.В. МИЧУРИНА,  
Ю.А. ПЕРСОВА, М.Ю. ПЕРСОВ  
Гендерные особенности обострений хронической  
обструктивной болезни легких 20
- Н.М. АБДУЛЛАЕВА, О.В. ФЕСЕНКО, А.С. БЕЛОУСОВ,  
К.И. СИРОТКИНА, Е.А. ЗОЛОТОВА, С.В. МИЧУРИНА,  
Ю.А. ПЕРСОВА, М.Ю. ПЕРСОВ  
Основные аспекты ведения больных ХОБЛ с депрессией:  
значимость диагностики и лечения 26
- М.А. РЯБОВА, М.Ю. УЛУПОВ, А.Р. ФАИЗОВА,  
Е.А. ВОЛЧКОВ  
Выбор топической терапии в раннем периоде  
после увулопалатопластики 30
- С.А. КАРПИЩЕНКО, С.Ю. АСТАХОВ,  
Н.Ю. БЕЛДОВСКАЯ, О.Е. ВЕРЕЩАГИНА,  
А.А. КАРПОВ  
Медикаментозное ведение пациентов после  
эндоскопической эндоназальной дакриоцисториностомии 33

## Обзор

- С.В. ОКОВИТЫЙ, В.А. ПРИХОДЬКО  
Топические лекарственные препараты для лечения  
инфекционно-воспалительных заболеваний уха и глаз 36

## Клиническая практика

- С.А. КАРПИЩЕНКО, О.Е. ВЕРЕЩАГИНА,  
П.В. ИГНАТОВИЧ  
Эндоскопическая коррекция перегородки носа  
как доступ к удалению грибкового тела из клеток  
решетчатого лабиринта 50

# Contents

## Clinical Studies

- R.M. MANAPOVA, F.M. ISMAILOVA,  
M.Ch. ABDULLAGATOVA  
Correlation of High Levels of Immunoglobulin E  
with the Frequency of Repeated Hospitalization in Children  
with Bronchopneumonia

## Clinical Lectures

- O.M. KOLESNIKOVA, S.A. KARPISHCHENKO  
Chronic Inflammatory Pathology of the Pharynx  
in Patients with Chronic Glomerulonephritis.  
Prevention of Relapses
- A.S. BELOUSOV, O.V. FESENKO, N.M. ABDULLAEVA,  
K.I. SIROTKINA, Ye.A. ZOLOTOVA, S.V. MICHURINA,  
Yu.A. PERSOVA, M.Yu. PERSOV  
Pharmacotherapy of Chronic  
Obstructive Pulmonary Disease at the Outpatient Stage:  
Common Mistakes
- K.I. SIROTKINA, O.V. FESENKO, A.S. BELOUSOV,  
N.M. ABDULLAYEVA, Ye.A. ZOLOTOVA, S.V. MICHURINA,  
Yu.A. PERSOVA, M.Yu. PERSOV  
Gender-Specific Exacerbations of Chronic  
Obstructive Pulmonary Disease
- N.M. ABDULLAEVA, O.V. FESENKO, A.S. BELOUSOV,  
K.I. SIROTKINA, Ye.A. ZOLOTOVA, S.V. MICHURINA,  
Yu.A. PERSOVA, M.Yu. PERSOV  
Main Aspects of Management of Patients with COPD  
with Depression: the Importance of Diagnosis and Treatment
- M.A. RYABOVA, M.Yu. ULUPOV, A.R. FAIZOVA,  
Ye.A. VOLCHKOV  
Choice of Topical Therapy in the Early Period  
After Uvulopalatoplasty
- S.A. KARPISHCHENKO, S.Yu. ASTAKHOV,  
N.Yu. BELDOVSKAYA, O.Ye. VERESHCHAGINA,  
A.A. KARPOV  
Medical Treatment After Endoscopic Endonasal  
Dacryocystorhinostomy

## Review

- S.V. OKOVITY, V.A. PRIKHODKO  
Topical Medications for the Treatment of Infectious  
and Inflammatory Diseases of the Ear and Eyes

## Clinical Practice

- S.A. KARPISHCHENKO, O.Ye. VERESHCHAGINA,  
P.V. IGNATOVICH  
Endoscopic Correction of the Nasal Septum  
As an Approach To the Fungal Body Removal  
from Labyrinth Cells

# 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





# Корреляция высокого уровня иммуноглобулина Е с частотой повторной госпитализации у детей с бронхопневмонией

Р.М. Манапова, Ф.М. Исмаилова, М.Ч. Абдуллагатова

Адрес для переписки: Рената Магомедовна Манапова, renata6515@mail.ru

Для цитирования: Манапова Р.М., Исмаилова Ф.М., Абдуллагатова М.Ч. Связь высокого уровня иммуноглобулина Е с частотой повторной госпитализации у детей с бронхопневмонией. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (49): 6–9.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-49-6-9

*Бронхопневмония считается наиболее частой причиной госпитализации в детском возрасте. В мире заболеваемость бронхопневмонией среди детей в возрасте до пяти лет варьируется в пределах 0,06–0,27 эпизода на человека в год, а уровень смертности составляет 184–1223 на 100 тыс. Повторные госпитализации по поводу инфекционного заболевания ассоциируются с повышением риска внутрибольничной инфекции и длительности лечения в 1,5 раза, количества летальных исходов – в пять раз.*

*Имуноглобулин (Ig) Е вырабатывается плазматическими клетками в слизистом слое носоглотки, миндалин, бронхов и желудочно-кишечного тракта и опосредует аллергию первого типа, такую как бронхиальная астма и ринит, также обусловленную распространенностью инфекции в нижних дыхательных путях. У детей с астмой и хроническим синуситом значительно повышен риск развития бронхопневмонии и пневмонии. Это позволяет предположить, что повышенный уровень IgE может указывать на развитие бронхопневмонии.*

*Цель исследования – оценить связь между уровнем IgE и частотой повторной госпитализации у детей с бронхопневмонией в течение 12 месяцев. Показано, что дети старше года с бронхопневмонией и более высокими уровнями IgE имеют повышенный риск повторной госпитализации в течение первых 12 месяцев после последней госпитализации. Уровень IgE может быть использован в качестве предиктора повторной госпитализации у детей с бронхопневмонией.*

**Ключевые слова:** бронхопневмония, иммуноглобулин Е, аллергия

## Введение

Бронхопневмония считается одним из наиболее распространенных заболеваний в педиатрическом отделении неотложной помощи. Неожиданная повторная госпитализация среди детей негативно отражается не только на их собственном эмоциональном статусе, но и на статусе членов их семей.

Как показали результаты нашего исследования, частота повторной госпитализации в течение первых 12 месяцев после последней составляет 11,4%. Это позволяет предположить, что среди детей с бронхопневмонией, находящихся на стационарном лечении, процент повторной госпитализации достаточно высок.

Таким образом, необходимо активно выявлять факторы риска, влияющие на частоту повторной госпитализации детей, чтобы обеспечить своевременное вмешательство и тем самым снизить данный показатель.

Как известно, аллергические заболевания вносят существенный вклад в развитие пневмонии и усугубляют состояние здоровья. Иммуноглобулин (Ig) Е играет важную роль в патогенезе ряда аллергических заболеваний [1]. Согласно данным исследования, повторные эпизоды бронхопневмонии у детей часто сопровождаются значительным повышением уровня IgE. Показано, что уровни IgE выше у неоднократно



но госпитализированных детей. Результаты нашего исследования в свою очередь подтверждают, как важно в клинической практике обращать внимание на уровень IgE у детей с бронхопневмонией.

В ряде работ сообщается о высоком уровне IgE у детей с рецидивирующей бронхопневмонией. Указывается также, что изменения уровня IgE могут коррелировать с тяжестью бронхопневмонии [2–4]. Между тем у детей с бронхопневмонией, особенно с тяжелой пневмонией, нередко наблюдается иммунная дисфункция. Дисфункция иммунной системы способна приводить к развитию заболеваний нижних дыхательных путей и, как следствие, к рецидиву бронхопневмонии [5–7].

Мы предположили, что повышенный уровень IgE у детей связан с повторной госпитализацией по поводу бронхопневмонии. В настоящем исследовании была рассчитана частота повторной госпитализации у детей с бронхопневмонией через 12 месяцев после последней госпитализации. Мы дополнительно измерили уровень IgE в плазме крови у детей с бронхопневмонией и оценили взаимосвязь между уровнем IgE и риском повторной госпитализации.

У детей с бронхиальной астмой (БА) часто наблюдаются бронхопневмония, воспаление легких и другие заболевания. Риск развития БА у повторно госпитализированных детей значительно выше. У детей с аномальным уровнем IgE вероятность повторной госпитализации в течение первых 12 месяцев после последней госпитализации особенно высока. Это позволяет предположить, что для пациентов данной группы при контроле БА следует обращать внимание на уровень IgE и риск рецидива бронхопневмонии.

*Цель исследования* – оценить связь между IgE и частотой повторной госпитализации у детей с бронхопневмонией в течение 12 месяцев.

## Материал и методы

В общей сложности с 1 января 2022 г. по 30 мая 2023 г. обследовано 1099 детей с бронхопневмонией в возрасте старше года. Отмечались незапланированные повторные госпитализации в течение 12 месяцев после выписки. В исследование были включены пациенты с бронхопневмонией, госпитализированные в указанный период в детскую городскую больницу. Диагноз бронхопневмонии, установленный при наличии клинических признаков, подтверждали данными рентгенографии грудной клетки (кашель, сохраняющийся свыше недели, имеющий тенденцию к повторению или сопровождающийся лихорадкой, либо аномальные звуки дыхания, выявляемые при прослушивании грудной клетки, указывавшие на наличие жидкости в легких; инфекция нижних дыхательных путей обычно рентгенологически проявляется как мультифокальная бронхопневмония). Критериями включения были возраст от года до 12 лет и наличие в первых выписках диагноза бронхопневмонии. В исследова-

ние не включались дети, чьи родители или опекуны отказались от регулярного лечения или заранее выписали детей из больницы. Первоначально были собраны демографические данные, информация о количестве госпитализаций в течение первых 12 месяцев после последней госпитализации, дате проведения и результатах лабораторных исследований анализов крови (из медицинской карты стационарного больного). Сведения о повторной госпитализации по поводу бронхопневмонии в течение первых 12 месяцев после последней госпитализации были получены при изучении базы данных больницы или последующем телефонном наблюдении. Собирались также дополнительные данные (семейный аллергологический анамнез, наличие сопутствующих заболеваний, период времени от выписки до повторной госпитализации). Сопутствующие заболевания, в том числе БА, агранулоцитоз, анемия и острый средний отит, диагностировались во время первой госпитализации или ранее.

Основным результатом исследования была повторная госпитализация по поводу бронхопневмонии в течение 12 месяцев (количество пациентов, повторно госпитализированных в течение 12 месяцев / количество выписанных пациентов за год  $\times$  100%).

Биохимический анализ крови и маркировка инфекции в периферической венозной крови выполнялись в течение 24 часов после поступления в стационар на автоматическом гематологическом анализаторе Юнилаб-200 (Россия). Уровни общего билирубина и аланинаминотрансферазы (АЛТ) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-240 Pro (Китай). Показатель высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) оценивали методом комплексного иммуноферментного анализа авидин-биотин-пероксидазы (ABC-ELISA). Уровни IgE измеряли на анализаторе специфических белков IMMAGE800 (Beckman Coulter, Inc., Калифорния, США). Нормальным показателем IgE считали уровень  $\sim$ 165 МЕ/мл.

Проведенные расчеты анализировали с помощью программ Биостат, STATISICA 6.0 (серийный номер AXXR010E749701FA) и пакета для программы MS Excel 2003. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. Для сравнения непрерывных данных между двумя группами, в частности количества лейкоцитов, уровней гемоглобина, тромбоцитов и продолжительности пребывания, использовали t-критерий Стьюдента. Ненормально распределенные данные выражались в виде медианы (межквартильный интервал, IQR). При сравнении величин, в том числе СРБ, общего билирубина, АЛТ и IgE, применяли непараметрический тест Манна – Уитни. Различия в тенденции изменений оценивали по тесту Джонкхира – Терпстры.

Корреляцию между уровнем IgE у первого стационарного пациента во время индексной госпитализации и исходами оценивали с помощью однофакторного анализа. Возраст и пол, а также другие



переменные с  $p < 0,15$  одномерных анализов вводили в многофакторный регрессионный анализ. Связь с IgE оценивали с помощью многомерных моделей логистической регрессии и кривой выживаемости Каплана – Мейера. Выполнены анализы чувствительности при оценке корреляции между уровнями IgE и сопутствующими заболеваниями, лабораторными данными и периодом госпитализации с поправкой на пол и возраст, при более высоком пороговом уровне IgE ( $> 165$  МЕ/мл, верхняя граница нормы). Уровни IgE распределялись в соответствии с квартилями (первый, второй, третий) и составили  $< 32,3, 32,3–95,95–251$  и  $\approx 251$  МЕ/мл соответственно. Уровни IgE были распределены по четырем категориям с пороговым значением, соответствовавшим верхнему пределу нормы (UNL  $\approx 165$  МЕ/мл), равным или ниже двукратного значения UNL (165–330 МЕ/мл), равным или менее чем в три раза превышающим UNL (330–495 МЕ/мл) и более чем в три раза превышающим UNL ( $> 495$  МЕ/мл), или с учетом сочетания IgE и бронхиальной астмы: IgE  $\approx 165$  МЕ/мл и без бронхиальной астмы, IgE  $\approx 165$  МЕ/мл и при БА, IgE  $> 165$  МЕ/мл и без БА и IgE  $> 165$  МЕ/мл и при бронхиальной астме. Статистически значимым считали  $p < 0,05$ .

## Результаты

В общей сложности с 1 января 2022 г. по 30 мая 2023 г. был госпитализирован 1561 ребенок с бронхопневмонией. 233 ребенка в возрасте до года или старше 12 лет были исключены из исследования. 229 детей также были исключены по другим причинам. В итоге анализу подверглись данные 1099 детей.

125 (11,4%) детей с бронхопневмонией были повторно госпитализированы в течение первых 12 месяцев после последней госпитализации. У 125 повторно госпитализированных пациентов среднее время до первой повторной госпитализации составило 5,1 месяца (IQR 2,6–7,7), частота госпитализаций в течение первых 12 месяцев после последней госпитализации – в среднем  $2,4 \pm 0,8$ . В группе повторной госпитализации БА имела место у 34,0% детей, в группе без повторной госпитализации – у 19,9% ( $p = 0,007$ ). У детей группы повторной госпитализации отмечались значительно более высокие уровни IgE – медиана (IQR) 144 (46–387) по сравнению с детьми группы без повторной госпитализации – 87,6 (30,6–234) ( $p < 0,001$ ). В группе повторной госпитализации зафиксированы более высокая частота и продолжительность госпитализации по сравнению с группой без повторной госпитализации ( $p < 0,001$ ). Дети в двух группах были сопоставимы по демографическим и другим исходным переменным ( $p > 0,05$ ).

Частота повторной госпитализации составила 125 (11,4%). У повторно госпитализированных уровень IgE, частота развития астмы и продолжительность госпитализации были значительно выше,

чем у госпитализированных однократно ( $p < 0,05$ ). По сравнению с детьми с нормальным уровнем IgE ( $\leq 165$  МЕ/мл) у детей с аномальным уровнем IgE риск повторной госпитализации был значительно выше (отношение шансов (ОШ) 1,781; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,209–2,624;  $p = 0,004$ ). Дети с уровнем IgE, более чем в три раза превышавшим верхний предел, имели еще более высокий риск повторной госпитализации (ОШ 2,037; 95% ДИ 1,172–3,540;  $p = 0,012$ ). Между тем риск повторной госпитализации у детей с аномальным IgE в сочетании с БА или без нее был значительно выше (ОШ 2,548 и 1,918; 95% ДИ 1,490–4,358 и 1,218–3,020;  $p = 0,001$  и  $0,005$  соответственно).

У детей с аномальным уровнем IgE ( $> 165$  МЕ/мл) частота повторной госпитализации по поводу бронхопневмонии в течение 12 месяцев была заметно выше, чем у детей с нормальным уровнем IgE (16,0 против 8,9%;  $p < 0,001$ ). Частота повторной госпитализации за 12 месяцев составила 7,2, 9,5, 13,1 и 15,6% в группах с первым квартилем, вторым, третьим квартилем и самым высоким уровнем IgE соответственно ( $p < 0,001$ ). Частота повторной госпитализации по поводу бронхопневмонии в течение 12 месяцев оказалась заметно выше у детей с уровнем IgE, более чем в три раза превышавшим UNL (18,6%), по сравнению с теми, у кого уровни IgE были равны или ниже UNL (8,9%) ( $p < 0,001$ ). У детей с аномальным уровнем IgE и БА частота повторной госпитализации была значительно выше, чем у детей без БА (18,9 против 14,6%;  $p < 0,001$ ).

Как видим, частота повторной госпитализации по поводу бронхопневмонии в течение 12 месяцев выше при более высоком уровне IgE ( $> 165$  МЕ/мл). Частота повторной госпитализации возрастает с повышением уровня IgE, от самого низкого квартиля к самому высокому. Частота повторной госпитализации увеличивается с повышением уровня IgE. У детей с аномальным уровнем IgE и детей с БА риск повторной госпитализации существенно выше, чем у детей без БА.

Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что аномальный уровень IgE в отличие от нормального ассоциируется со значительным риском повторной госпитализации в течение 12 месяцев (скорректированное ОШ 781; 95% ДИ 1,209–2,624;  $p = 0,004$ ). По сравнению с детьми, у которых уровень IgE располагался в первом квартиле, дети с уровнем IgE в третьем квартиле имели значительно более высокий риск повторной госпитализации через 12 месяцев (скорректированное ОШ 1,922 и 2,149; 95% ДИ 1,078–3,424 и 1,214–3,802;  $p = 0,027$  и  $0,009$  соответственно). По сравнению с детьми с нормальным уровнем IgE дети с уровнем IgE, более чем в три раза превышавшим UNL, имели более высокий риск повторной госпитализации (скорректированное ОШ 2,037; 95% ДИ 1,172–3,540;  $p = 0,012$ ). В то же время у детей с аномальным уровнем IgE и БА риск повторной госпитализации значительно



выше, чем у детей с нормальным уровнем IgE и без БА (скорректированное ОШ 2,548 и 1,918; 95% ДИ 1,490–4,358 и 1,218–3,020;  $p = 0,001$  и  $0,005$  соответственно).

Анализ с использованием кривой Каплана – Мейера продемонстрировал, что у пациентов с аномальным уровнем IgE риск повторной госпитализации через 12 месяцев значительно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем IgE (логарифмический критерий;  $p < 0,001$ ). С увеличением уровня IgE повышается риск повторной госпитализации (логарифмический тест;  $p < 0,001$ ). В отличие от детей с уровнем IgE, равным или ниже UNL, у детей с уровнем IgE, более чем в три раза превышающим UNL, риск повторной госпитализации заметно выше (логарифмический тест;  $p < 0,001$ ). Кроме того, у пациентов с БА риск повторной госпитализации значительно выше, чем у пациентов без БА (логарифмический критерий;  $p < 0,001$ ).

Итак, кумулятивный риск повторной госпитализации выше при более высоком уровне IgE

(>165 МЕ/мл). Кумулятивный риск повторной госпитализации возрастает с увеличением уровня IgE, от самого низкого квартиля к самому высокому. Кумулятивный риск повторной госпитализации возрастает с повышением уровня IgE. У детей с аномальным уровнем IgE и пациентов с БА в отличие от детей без БА значительно выше кумулятивный риск повторной госпитализации.

### Выводы

Согласно результатам исследования, частота повторной госпитализации в течение первых 12 месяцев после последней значительно выше у пациентов с более высоким уровнем IgE. У детей с бронхопневмонией показатель уровня IgE целесообразно использовать в качестве предиктора повторной госпитализации. Лицам, осуществляющим уход за детьми с высоким уровнем IgE, важно помнить о необходимости принятия профилактических мер с точки зрения пожизненного ухода во избежание повторной госпитализации. 

### Литература

1. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса в норме и при патологии. Иммунология. 2001; 4: 4–6.
2. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Федоров А.М. Этиологический спектр пневмоний у детей. Пульмонология. 1997; 2: 29–35.
3. Palamaro L., Giardino G., Santamaria F, et al. Interleukin 12 receptor deficiency in a child with recurrent bronchopneumonia and very high IgE levels. Ital. J. Pediatr. 2012; 19: 38–46.
4. Liu W., Lin N., Feng X., et al. Long-term survival benefit of anti-PD-1 therapy in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Signal Transduct. Target Ther. 2023; 8 (1): 356.
5. Новиков Д.К., Новикова В.И. Клеточные методы иммунодиагностики. Минск, 1979.
6. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М., 1996.
7. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Янченко В.В. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител (инструкция на метод). Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000; 2: 31–33.

### Correlation of High Levels of Immunoglobulin E with the Frequency of Repeated Hospitalization in Children with Bronchopneumonia

R.M. Manapova, F.M. Ismailova, M.Ch. Abdullagatova

*Dagestan State Medical University*

Contact person: Renata M. Manapova, @mail.ru

*Bronchopneumonia is the most common cause of hospitalization in childhood. Among children under 5 years of age worldwide, the incidence of bronchopneumonia ranged from 0.06 to 0.27 episodes per person per year, and the mortality rate was approximately 184–1223 per 100,000. Repeated hospitalizations with an infectious disease increase the risk of hospital-acquired infection and prolong the duration treatment by 1.5 times, and the number of deaths by 5 times. Immunoglobulin (Ig) E is produced by plasma cells in the mucosal layer of the nasopharynx, tonsils, bronchi and gastrointestinal tract and mediates type I allergies such as bronchial asthma and rhinitis, which are also associated with the prevalence of infections in the lower respiratory tract. Children with asthma and chronic sinusitis have a significantly increased risk of developing bronchopneumonia and pneumonia, suggesting that IgE levels may be associated with the occurrence of bronchopneumonia.*

*The aim of the study was to evaluate the association between IgE and bronchopneumonia-related readmission rates in children over 12 months. Children older than 1 year with bronchopneumonia who had higher IgE levels were at increased risk of readmission during the first 12 months of index hospitalization, and IgE levels can be used as a predictor of readmission in children with bronchopneumonia.*

**Keywords:** bronchopneumonia, immunoglobulin E, allergy



# Хроническая воспалительная патология глотки у пациентов с хроническим гломерулонефритом. Профилактика рецидивов

О.М. Колесникова, к.м.н., С.А. Карпищенко, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Михайловна Колесникова, olga\_lozo@mail.ru

Для цитирования: Колесникова О.М., Карпищенко С.А. Хроническая воспалительная патология глотки у пациентов с хроническим гломерулонефритом. Профилактика рецидивов. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (49): 10–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-49-10-14

*Хронический тонзиллит относится к распространенным заболеваниям. Своевременное выявление и лечение декомпенсированного хронического тонзиллита, в том числе острых форм, – одна из важнейших задач здравоохранения, ведь запущенный, нелеченый тонзиллофарингит приводит к ряду тяжелых осложнений, в частности со стороны почек. Проведение микробиологической интерпретации позволяет своевременно выявить острый тонзиллофарингит или обострение хронического тонзиллита, вызванного бета-гемолитическим стрептококком группы А, и назначить этиотропное лечение. У пациентов с хроническим тонзиллитом и заболеванием почек обострения тонзиллита чаще протекают в стертой форме, без классической картины ангины, что влечет за собой неадекватную интерпретацию состояния пациента и назначение симптоматического лечения в отсутствие антибактериальной терапии. Как следствие – развитие заболеваний почек. К наиболее распространенным симптомам острого постстрептококкового гломерулонефрита относится классическая триада: макрогематурия, отек и гипертензия. Однако у ряда пациентов могут наблюдаться только субклиническое поражение с микроскопической гематурией, слегка повышенное артериальное давление (АД), отсутствие явных отеков. Такие пациенты могут никогда не обратиться за медицинской помощью. Поэтому после перенесенного острого стрептококкового тонзиллофарингита скрининг анализа мочи должен быть проведен в течение месяца и назначена противорецидивная терапия. Контролировать АД пациентам следует самостоятельно в течение года в домашних условиях. Из схемы медикаментозной терапии при патологии почек на фоне острого тонзиллита необходимо исключить нефротоксичные препараты (нестероидные противовоспалительные средства, аминогликозиды, ципрофлоксацин, сульфаниламиды, ванкомицин).*

**Ключевые слова:** острый тонзиллит, постстрептококковый гломерулонефрит, хронический тонзиллит, ангина

**Х**роническая воспалительная патология глотки – достаточно распространенное состояние населения Северо-Западного федерального округа. Определенную роль в формировании данной патологии играет хронический тонзиллит. Известно несколько форм хронического тонзиллита: простая и токсико-аллергическая, компенсированная и декомпенсированная. Своевременное выявление декомпен-

сированного хронического тонзиллита – одна из важнейших задач здравоохранения, ведь запущенный, нелеченый хронический тонзиллит приводит к ряду тяжелых осложнений. Если на приеме у врача выявлен пациент с хроническим тонзиллитом, для установления формы заболевания необходимо провести ряд скрининговых исследований: клинический анализ крови, общий анализ мочи, С-реактивный белок, рев-



матоидный фактор, антистрептолизин-О (АСЛ-О), мазок с поверхности небных миндалин для бактериологического посева. Раннее выявление осложненной со стороны почек позволит разработать адекватный алгоритм лечения.

Клинические рекомендации Минздрава России (2021) по лечению острого тонзиллофарингита или обострения хронического тонзиллита сфокусированы на выявлении бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) и ограничении неактуальной системной антибактериальной терапии. Руководством предусмотрены оценка клинической картины заболевания по шкалам Центора или МакАйзека, а также по результатам экспресс-тестов на обнаружение БГСА у пациентов с острым и обострением хронического тонзиллофарингита и обоснованное назначение антибиотика [1].

Нередко в реальной практике пациенту с острой болью в горле, имеющему 1 балл по клинической шкале симптомов, не проводится оценка бактериального фона в глотке, поскольку риск стрептококкового тонзиллофарингита составляет 12%. Казалось бы, это немного. Тем не менее это целых 12% риска осложнений после перенесенного и невыявленного стрептококкового тонзиллофарингита.

На базе оториноларингологического отделения Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова с 2018 по 2022 г. проводилось наблюдение за пациентами с хроническим тонзиллитом и хроническим гломерулонефритом. Оценивались клиническое течение хронического тонзиллита, анамнестические и лабораторные данные, эффективность консервативного и хирургического лечения хронического гломерулонефрита.

Результаты исследования, опубликованные в диссертации Ю.В. Легковой, показали различия в течении хронического тонзиллита у пациентов с хроническим гломерулонефритом и без сопутствующей патологии. При оценке фарингоскопической картины наблюдались статистически значимые различия между группами. У пациентов с хроническим гломерулонефритом гипертрофия небных миндалин не превышала первой степени, рубцовые изменения, инфильтрация небных дужек, пробки в миндалинах были выражены незначительно. У пациентов с хроническим тонзиллитом и патологией почек статистически значимо выше оказались показатели лейкоцитов в крови, скорости оседания эритроцитов, белка в моче. При этом уровень АСЛ-О у пациентов с хроническим тонзиллитом и патологией почек был статистически ниже, чем у пациентов без патологии почек. Статистически значимые различия выявлены в клиническом течении хронического тонзиллита у пациентов с хронической патологией почек и без нее. Такие жалобы, как болезненные ощущения в горле, казеозные пробки в миндалинах, запах изо рта, увеличенные регионарные лимфоузлы, значимо преобладали у пациентов с хроническим тонзиллитом без патологии почек. У пациентов с патологией почек наблюдалось стертое клиническое течение хронического тонзиллита. Пациенты с хроническим тонзиллитом без

заболевания почек значимо чаще переносили ангину или обострения тонзиллита в течение жизни. У некоторых из них имели место осложнения хронического тонзиллита в виде паратонзиллярного абсцесса. У пациентов с заболеванием почек хронический тонзиллит протекал в безангинной форме. Пациенты с почечной патологией чаще отмечали эпизоды изменения цвета мочи или изменения в анализах мочи вплоть до макрогематурии при боли в горле, которые расценивались как проявление острой респираторной вирусной инфекции [2].

Анализируя полученные данные, можно предположить, что у пациентов с хроническим тонзиллитом и заболеванием почек обострения тонзиллита протекают в стертой форме, без классической картины ангины, что приводит к неадекватной интерпретации состояния пациента и назначению симптоматического лечения в отсутствие своевременной антибактериальной терапии. Как следствие – развитие патологии почек. К тяжелым осложнениям острого тонзиллита в отсутствие своевременной антибактериальной терапии относится постстрептококковый гломерулонефрит, который встречается в 0,64 случая на каждые 100 тыс. человек. Последние 40 лет прослеживается тенденция к снижению заболеваемости [3].

Наиболее вероятной причиной формирования постстрептококкового гломерулонефрита является отложение антигена БГСА с образованием иммунных комплексов *in situ*. Как правило, симптомы постстрептококкового гломерулонефрита возникают после латентного периода острого или обострения хронического тонзиллофарингита. Обычно такое состояние не проходит незаметно для пациента, но в силу семейных обстоятельств, невозможности обратиться к врачу может быть не диагностировано вовремя. В большинстве случаев заболевание поражает детей в возрасте 4–12 лет, реже – лиц моложе двух и старше 18 лет. Начало заболевания острое, отмечаются боль в горле и повышение температуры тела. Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с подобной симптоматикой необходимо выполнить экспресс-тест на БГСА или культуральное исследование посевов из глотки. У пациентов со стрептококковым тонзиллофарингитом, даже протекающим без выраженной клинической картины, не получивших системного антибактериального лечения, существует риск развития постстрептококкового гломерулонефрита. Латентный период после инфекции варьируется от одной до двух недель после острого тонзиллофарингита.

К наиболее распространенным симптомам острого постстрептококкового гломерулонефрита относится классическая триада: макрогематурия, отек и гипертония. Однако у ряда пациентов могут отмечаться только субклиническое поражение с микроскопической гематурией, слегка повышенный уровень артериального давления, отсутствие явных отеков. Эти пациенты могут никогда не обратиться за медицинской помощью. Гематурия наблюдается практически у всех пациентов с постстрептококковым гломерулонефритом,



но только у трети из них отмечается макрогематурия. У таких пациентов моча темного цвета, поскольку гемоглобин в моче окисляется и становится коричневого цвета после длительного пребывания в кислой среде. Начальная макрогематурия может длиться до десяти дней. Микрогематурия часто сохраняется в течение месяцев и нескольких лет после возникновения постстрептококкового гломерулонефрита. Отеки наблюдаются у 65–90% пациентов. Причина отеков – задержка натрия и жидкости в организме. Асцита обычно нет. Отек легких также явление редкое, но может наблюдаться в более тяжелых случаях. Гипертония часто встречается при отеках, поскольку данные состояния имеют общее происхождение – чрезмерная задержка жидкости и солей. Повышение давления имеет место у 60–80% пациентов с постстрептококковым гломерулонефритом и требует лечения примерно в половине случаев. Церебральные симптомы, такие как головная боль или нарушение зрения, описаны у одной трети всех пациентов с постстрептококковым гломерулонефритом, а гипертоническая энцефалопатия зарегистрирована у 11% пациентов, не получавших лечения [3].

Диагноз постстрептококкового гломерулонефрита подтверждается клиническими находками, особенно при наличии в анамнезе недавней БГСА-инфекции, и требует проведения нескольких лабораторных анализов. В идеале подтвердить БГСА-тонзиллофарингит во время острой инфекции можно по результатам экспресс-тестирования на стрептококковый антиген или культурального обследования посевов со слизистой оболочки глотки. Подтвержденный посевами стрептококковый тонзиллофарингит наблюдается только у 10–20% пациентов с болью в горле, что повышает ценность тестирования, позволяющего избежать гипердиагностики и чрезмерного лечения пациентов, у которых причины боли в горле иные (например, вирусного происхождения) [4].

Потенциально подтвердить недавнюю стрептококковую инфекцию в отсутствие положительного результата мазков могут повышенные титры АСЛ-О. Титры АСЛ-О обычно достигают максимума примерно в период от двух до четырех недель после эпизода тонзиллофарингита и остаются повышенными в течение нескольких месяцев. Таким образом, обнаружение повышенного титра АСЛ-О со временем может быть диагностически ценным. Однако существуют ограничения на использование титров АСЛ-О в обычной клинической практике. Взятие крови потенциально до роста и пика титров АСЛ-О чревато ложноотрицательным результатом. У пациентов, которые лечились антистрептококковыми антибиотиками, тесты менее чувствительны, достижение пика титра АСЛ-О затруднительно.

Несмотря на ограниченные возможности лечения постстрептококкового гломерулонефрита, прогноз заболевания хороший. Обычно в течение десяти дней уровень креатинина в сыворотке возвращается к прежним значениям, а в течение трех четырех недель после начатого лечения – к исходному уровню.

Таким образом, адекватная микробиологическая интерпретация позволяет своевременно выявить острый тонзиллофарингит или обострение хронического тонзиллита, вызванного БГСА, и назначить этиотропное лечение. Для пациентов с типичным течением заболевания скрининг анализа мочи должен проводиться в течение месяца после перенесенного острого стрептококкового тонзиллофарингита. Необходимо также предпринять меры для профилактики рецидивов. Контролировать уровень АД пациентам следует самостоятельно в течение года. Из медикаментозной терапии при патологии почек на фоне острого тонзиллита необходимо исключить нефротоксические препараты (нестероидные противовоспалительные средства, аминогликозиды, ципрофлоксацин, сульфаниламиды, ванкомицин, ингибиторы протонной помпы). С особой осторожностью надо относиться к назначению местных препаратов, направленных на купирование боли в горле и профилактику рецидивов, так как в состав большинства препаратов местного действия входят нестероидные противовоспалительные средства с нефротоксическим эффектом.

Для пациентов с обострением воспалительных заболеваний глотки и сопутствующим заболеванием почек важен подбор эффективной и безопасной терапии. В исследованиях, проведенных в разных медицинских учреждениях страны, показано, что Тонзилгон Н высокоэффективен в лечении и профилактике ряда заболеваний. В первую очередь это относится к различным патологиям лимфоузлов (гипертрофия небных и глоточных миндалин, хронический тонзиллит, аденоидит) [5]. В состав препарата Тонзилгон Н входят экстракты цветков ромашки аптечной, травы хвоща, корня алтея, травы тысячелистника, листьев грецкого ореха, коры дуба, травы одуванчика [6]. Благодаря комбинированному составу лекарственных растений препарат обладает комплексным действием: иммуномодулирующим, антисептическим, антибактериальным, противовирусным и противовоспалительным [7].

В ряде исследований эффективности Тонзилгона Н при хроническом тонзиллите и фарингите, рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей, в основном у взрослых, были получены обнадеживающие результаты [8–10].

В России утвержденные показания к применению лекарственного препарата Тонзилгон Н включают острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит), профилактику осложнений при респираторно-вирусных инфекциях, а также использование в качестве вспомогательного средства в дополнение к антибактериальной терапии при бактериальных инфекциях.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению хронического тонзиллита, Тонзилгон Н показан взрослым и детям [1, 7] как препарат, оказывающий комплексное действие на ключевые звенья патогенеза тонзиллита, включая рецидивирующий и хронический тонзиллит, курсами в межрецидивном периоде с целью профилактики рецидивов и улуч-



Bionorica®

ВКЛЮЧЕН  
в Клинические  
Рекомендации  
МЗ РФ<sup>3, 4</sup>

Растительный лекарственный препарат

# Тонзилгон® Н

- ☝ Способствует уменьшению воспаления и боли в горле
- ☝ Помогает снизить количество обострений хронического тонзиллита<sup>1</sup>
- ☝ Предупреждает развитие осложнений при ОРВИ

Для детей  
от 1 года  
и взрослых<sup>2</sup>



Природа. Наука. Здоровье.

[www.tonsilgon.ru](http://www.tonsilgon.ru)



РЕКЛАМА

1. Дроздова М. В., Рязанцев С. В. Опыт применения препарата Тонзилгон Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. Российская оториноларингология, 2016; №5(84):120-125. DOI: 10.18692/1810-4800-2016-5-120-125. 2. Тонзилгон® Н (капли) – для взрослых и детей от 1 года, Тонзилгон® Н (таблетки) – для взрослых и детей старше 6 лет. РУ: П N014245/02 ОТ 30.12.2011, П N014245/01 ОТ 29.12.2011. 3. КР306. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит), 2021 г. 4. КР683. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Хронический тонзиллит, 2021 г.  
Реклама. Рекламодатель ООО «Бионорика» (ИНН 7729590470).

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников



шения течения тонзиллофарингита. Выпускается в таблетках и каплях. Назначается взрослым для лечения тонзиллита по 25 капель или две таблетки пять-шесть раз в день. После исчезновения острых симптомов и профилактики рецидивов назначает-

ся по 25 капель или две таблетки три раза в день. Препарат Тонзилгон Н не обладает нефротоксичным эффектом и может быть рекомендован пациентам с тонзиллитом и заболеванием почек для профилактики и лечения обострений. 

## Литература

1. Хронический тонзиллит. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М.: Минздрав России, 2021.
2. Легкова Ю.В. Выбор тактики лечения хронического тонзиллита у пациентов с IgA-нефропатией: дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2023.
3. Satoskar A.A., Parikh S.V., Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020; 16 (1): 32–50.
4. Колесникова О.М., Карпищенко С.А., Легкова Ю.В. Противовоспалительная терапия заболеваний глотки. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019; 25 (3): 53.
5. Основные направления использования фитопрепарата «Тонзилгон Н» в педиатрической практике (обзор). Научно-практический электронный журнал Аллея Науки. 2018; 10 (26).
6. Вавилова В.П., Абрамов-Соммарива Д., Стайнл Г. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон® Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России. *РМЖ.* 2017; 5: 350–358.
7. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит). Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М.: Минздрав России, 2021.
8. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю. и др. Изучение эффективности и безопасности препарата Тонзилгон Н. *Медицинский совет.* 2016; 17: 14–16.
9. Дрынов Г.И., Иванюшкина О.К., Дьякова Ф.Н. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон® Н. *Детский доктор.* 2001; 1: 67–69.
10. Вавилова В.П., Абрамов-Соммарива Д., Воннеманн М. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон® Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России. *РМЖ.* 2017; 5: 350–358.

## Chronic Inflammatory Pathology of the Pharynx in Patients with Chronic Glomerulonephritis. Prevention of Relapses

O.M. Kolesnikova, PhD, S.A. Karpishchenko, PhD, Prof.

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Olga M. Kolesnikova, olga\_lozo@mail.ru

*Chronic tonsillitis refers to common diseases. Timely detection and treatment of decompensated chronic tonsillitis, including acute forms, is one of the most important tasks of healthcare, because neglected, untreated tonsillopharyngitis leads to a number of severe complications, in particular from the kidneys. Microbiological interpretation allows timely detection of acute tonsillopharyngitis or exacerbation of chronic tonsillitis caused by beta-hemolytic streptococcus group A and prescribe etiotropic treatment. In patients with chronic tonsillitis and kidney disease, exacerbations of tonsillitis often occur in an erased form, without a classic picture of angina, which entails an inadequate interpretation of the patient's condition and the appointment of symptomatic treatment in the absence of antibacterial therapy. As a consequence, the development of kidney diseases. The most common symptoms of acute post-streptococcal glomerulonephritis include the classic triad: macrohematuria, edema and hypertension. However, a number of patients may have only a subclinical lesion with microscopic hematuria, slightly elevated blood pressure, without obvious edema. Such patients may never seek medical help. Therefore, after suffering acute streptococcal tonsillopharyngitis, a urine test screening should be carried out within a month and anti-relapse therapy is prescribed. Patients should monitor blood pressure independently for a year at home. Nephrotoxic drugs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aminoglycosides, ciprofloxacin, sulfonamides, vancomycin) should be excluded from the scheme of drug therapy in patients with kidney pathology on the background of acute tonsillitis.*

**Keywords:** acute tonsillitis, post-streptococcal glomerulonephritis, chronic tonsillitis, angina

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.*



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

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

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

# Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких на амбулаторном этапе: распространенные ошибки

А.С. Белоусов<sup>1</sup>, О.В. Фесенко, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Н.М. Абдуллаева<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, к.м.н.<sup>3</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. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких на амбулаторном этапе: распространенные ошибки. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (49): 16–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-49-16-19

*Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в настоящее время является одной из главных проблем здравоохранения. ХОБЛ характеризуется высокими показателями летальности, что связано как с прогрессирующим основным заболеванием, так и с респираторными симптомами в период обострения.*

*При лечении ХОБЛ широко применяется целый ряд лекарственных препаратов, таких как бронходилататоры с различной продолжительностью действия, ингаляционные глюкокортикостероиды, муколитики, а при обострениях – антибактериальные средства. Сказанное диктует необходимость рационального подхода к ведению пациентов с ХОБЛ.*

*Фармакотерапия ХОБЛ в реальной клинической практике далеко не всегда соответствует национальным рекомендациям, поэтому врачам поликлинического звена, а также в условиях стационара крайне важно учитывать механизмы действия всех назначаемых лекарственных средств, чтобы придерживаться рациональной фармакотерапии при ведении данных пациентов.*

*В свою очередь низкая эффективность лечения больных ХОБЛ может быть связана с недостаточной приверженностью терапии, техническими ошибками при использовании ингаляторов, а также отсутствием заинтересованности врачей амбулаторного звена в рациональности назначаемой фармакотерапии.*

*Ошибки в базисной терапии ХОБЛ, неполный спектр диагностических исследований в амбулаторно-поликлинических условиях, нерегулярное диспансерное наблюдение, а также неэффективная работа по проведению программ обучения пациентов качеству контроля за заболеванием напрямую способствуют развитию обострений и осложнений.*

*Основными целями рациональной фармакотерапии ХОБЛ являются минимизация симптомов заболевания, повышение качества жизни, снижение будущих рисков, замедление прогрессирования заболевания и, как следствие, летальности.*

**Ключевые слова:** ХОБЛ, бронхолитики, глюкокортикостероиды, лечение, ошибки, амбулаторный этап

## Введение

В эпидемиологическом исследовании, проведенном в рамках программы GARD в 12 регионах РФ, распро-

страненность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, в общей популяции – 15,3% [1].



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. Среднее число пациентов, умирающих от ХОБЛ, варьируется от 2,8 до 3 млн человек [2].

Основная причина смерти пациентов с ХОБЛ – прогрессирование основного заболевания. Около 50–80% пациентов с ХОБЛ умирают от респираторных симптомов, преимущественно во время обострений ХОБЛ [1]. Представленные данные указывают на необходимость рационального подхода к ведению пациентов с ХОБЛ как на амбулаторно-поликлиническом этапе, так и в стационаре.

Основными целями лечения ХОБЛ являются устранение симптомов и улучшение качества жизни, уменьшение будущих рисков, замедление прогрессирования заболевания, снижение летальности.

Фармакотерапия ХОБЛ включает использование бронходилататоров, комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и длительно действующих бронходилататоров, ингибиторов фосфодиэстеразы 4, теofilлина. Важную роль играют и нефармакологические методы терапии ХОБЛ: отказ от курения, легочная реабилитация, респираторная поддержка, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, хирургическое лечение [3, 4].

Ведение пациентов с ХОБЛ регламентируется разработанными Минздравом России клиническими рекомендациями, базирующимися на основных положениях международных рекомендаций Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) [5]. Однако, как показывают практика и результаты исследований, нередко при назначении фармакотерапии пациентам с ХОБЛ допускаются тактические ошибки как на амбулаторно-поликлиническом этапе, так и в условиях стационара.

### Фармакотерапия ХОБЛ на амбулаторном этапе

Важным моментом в лечении ХОБЛ на амбулаторном этапе является назначение рациональной ингаляционной базисной терапии. Основное место в лечении ХОБЛ занимает бронхолитическая терапия. Активно используются бронходилататоры: короткодействующие бета-2-адреномиметики (сальбутамол, фенотерол), длительно действующие бета-2-адреномиметики (формотерол, индакатерол, олодатерол, вилантерол), короткодействующие антихолинергические препараты (ипратропия бромид), длительно действующие антихолинергические препараты (тиотропия бромид, гликопиррония бромид, аклидиния бромид, умеклидиния бромид).

Применение антихолинергических бронходилататоров считается наиболее оправданным, поскольку холинергическая бронхоконстрикция – доминирующий механизм обструкции при ХОБЛ. Важно также, что антихолинергические препараты обладают менее выраженными кардиальными эффектами [2].

Согласно действующим клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ, всем пациентам

на амбулаторном этапе следует назначать короткодействующие бронходилататоры для использования «по потребности».

Обязательным условием в лечении ХОБЛ является назначение длительно действующих бронходилататоров, в том числе их комбинации (длительно действующего бета-2-адреномиметика и антихолинергического препарата) [6].

Особое место в схеме лечения ХОБЛ отводится иГКС. Обычно их назначают при эозинофилии периферической крови более 300 клеток в 1 мкл [6]. Пациентам с ХОБЛ и частыми обострениями также рекомендуется назначение иГКС в дополнение к длительно действующим бронходилататорам [6].

ГКС характеризуются сильным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Они тормозят активность разрушающих ткани ферментов – протеаз и нуклеаз, матриксных металлопротеиназ, гиалуронидазы, фосфолипазы А2, блокируют синтез простагландинов, кининов, лейкотриенов, снижают проницаемость тканевых барьеров и стенок сосудов, тормозят экссудацию в очаг воспаления жидкости и белковых молекул, перекисное окисление липидов, образование в очаге воспаления свободных радикалов, замедляют пролиферацию соединительной ткани и миграцию лейкоцитов в воспалительный очаг, стабилизируют клеточные мембраны [7].

Известно, что регулярное лечение с использованием иГКС улучшает симптомы при ХОБЛ, легочные функциональные показатели, качество жизни и снижает частоту обострений [1, 6]. Однако иГКС не влияют на темпы ежегодного снижения объема форсированного выдоха за первую секунду и смертность больных ХОБЛ [1, 6]. У пациентов с ХОБЛ иГКС применяются только в сочетании с длительно действующими бронхолитиками. Комбинированное лечение улучшает легочную функцию, качество жизни и снижает частоту обострений [1]. иГКС могут применяться в составе двойной (длительно действующие бета-2-адреномиметики/иГКС) либо тройной терапии (длительно действующий антихолинергик/длительно действующий бета-2-адреномиметик/иГКС).

Основными примерами двойной комбинации (длительно действующие бета-2-адреномиметики/иГКС) являются беклометазон/формотерол, будесонид/формотерол, салметерол/флутиказон, вилантерол/флутиказона фуруат.

Тройные комбинации (длительно действующий бета-2-адреномиметик/длительно действующий антихолинергик/иГКС) в режиме единого ингалятора представлены сочетаниями вилантерола/умеклидиния бромида/флутиказона фуруата, формотерола/гликопиррония бромида/будесонида, формотерола/гликопиррония бромида/беклометазона. Данная терапия имеет преимущество перед двухкомпонентной терапией в отношении влияния на частоту среднетяжелых/тяжелых обострений, улучшения функциональных показателей и снижения выраженности симптомов [8].



## Ошибки при назначении лекарственной терапии пациентам с ХОБЛ на амбулаторном этапе

Согласно данным литературы, самой распространенной ошибкой при ведении пациентов с ХОБЛ на амбулаторном этапе является назначение им только короткодействующих бронходилататоров (сальбутамол, ипратропия бромида, Беродуала), в том числе при средней и тяжелой степени тяжести заболевания [9].

Часто иГКС пациентам с ХОБЛ назначают необоснованно. С учетом данных многоцентровых исследований и их последующей экстраполяции на общую популяцию около 28% пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести получают завышенный объем терапии за счет нерационального назначения иГКС. В 30% случаев некорректность терапии заключается в отсутствии назначения длительно действующих бронходилататоров [9].

При ХОБЛ тяжелой степени пациенты в 74% случаев получают рациональную ингаляционную терапию согласно клиническим рекомендациям Минздрава России. Однако у 20% таких пациентов объем назначенной терапии недостаточен (отсутствие иГКС или длительно действующих бронхолитиков) [10].

В целом при анализе особенностей ведения пациентов с ХОБЛ можно отметить, что иГКС назначаются необоснованно примерно в 16% случаев. Однако 12% пациентов на амбулаторном этапе иГКС не назначаются при наличии показаний к их применению согласно действующим клиническим рекомендациям [9, 10]. У 5% пациентов отмечается завышенный объем терапии за счет необоснованного добавления к ней второго длительно действующего бронхолитика. В 38% случаев пациенты с ХОБЛ при наличии показаний не получают ни длительно действующих бета-2-адреномиметиков, ни длительно действующих антихолинергиков [9]. Как уже отмечалось, нередко вместо длительно действующих бронхолитиков используются препараты с коротким действием.

В некоторых случаях (около 5%) врачами на амбулаторном этапе назначаются нерациональные комбинации лекарственных препаратов пациентам с ХОБЛ: салметерол + флутиказон + беклометазон, салметерол + флутиказон + Форадил Комби, Беродуал + Спирива + сальбутамол, Беродуал + Спирива + Атровент, Симбикорт + Форадил Комби [11].

В амбулаторной практике часто (22% случаев) при обострении ХОБЛ не пересматривается программа лечения, а именно не назначаются системные ГКС, бронхолитики, в результате чего увеличивается продолжительность обострения и последующей госпитализации пациента [11].

При анализе антибактериальной терапии, назначенной пациентам при обострении ХОБЛ на амбулаторном этапе, в 39% случаев используются ингибитор-защищенные аминопенициллины, в 28% – цефалоспорины третьего поколения, в 21% – макролиды и в 14% случаев – фторхинолоны, что соответствует рекомендациям [9, 11].

Следует отметить, что зачастую антибактериальная терапия назначается в отсутствие показаний, в частности, пациентам без усиления одышки и увеличения «гнойности» мокроты. Врачи на амбулаторно-поликлиническом этапе при обострении ХОБЛ в 25% случаев не назначают клинический анализ крови, в 50% случаев – общий анализ мокроты. В 20% не назначается рентгенография органов грудной клетки, что не позволяет более полно оценить клиническую картину и своевременно скорректировать антибактериальную терапию [11].

Необходимо также отметить, что врачам, назначающим ингаляционную терапию, надо корректно подбирать для каждого пациента оптимальную модель ингалятора или комбинацию устройств, обучать пациентов адекватной технике использования ингаляторов для достижения оптимального эффекта от назначенного лечения. Ошибки, допускаемые пациентами при использовании ингаляторов, разделяются на общие и специфичные для конкретного устройства. Исследования с ретроспективным дизайном выявили, что высокая частота ошибок при использовании ингаляторов ассоциируется с неблагоприятными исходами у пациентов с ХОБЛ, в частности приводит к тяжелым обострениям [12].

Результаты обсервационных исследований среди пациентов с ХОБЛ амбулаторного профиля показали, что доля больных, допускающих критические ошибки при использовании ингаляторов, значительно снижается через год после первоначальной оценки техники ингаляции и исправления конкретных ошибок. Преимущественно эта зависимость отмечается у пациентов, которые в течение года наблюдения не начали использовать какие-либо новые модели устройств [13].

## Заключение

В настоящее время ХОБЛ является глобальной проблемой, наносящей значительный экономический ущерб экономике здравоохранения страны и общества в целом. Значительная распространенность ХОБЛ с низким качеством жизни больных и частыми неблагоприятными исходами требует рационального выбора схем медикаментозной терапии.

Повышение информированности пациентов по основному заболеванию, отказ от курения, вакцинация, соблюдение рекомендаций по медикаментозной терапии, а также контроль за выполнением назначений пациентом – основные факторы, определяющие эффективность лечения ХОБЛ.

Медицинскому персоналу следует ответственно относиться к индивидуальной работе по обучению пациентов технике ингаляций, поскольку ошибки при использовании ингаляционных устройств ассоциируются с неблагоприятными исходами ХОБЛ.

Врачи амбулаторно-поликлинического звена должны регулярно повышать квалификацию по вопросам фармакотерапии ХОБЛ, поскольку в большинстве случаев основные ошибки, связанные с тактикой ведения пациентов с данным заболеванием, обусловлены назначением нерациональных медикаментозных схем. ☺



## Литература

1. Чучалин А.Г. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Rogliani P, Cavalli F, Ritondo B.L., et al. Sex differences in adult asthma and COPD therapy: a systematic review. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 222.
3. Pelkonen M., Notkola I.L., Tukiainen H., et al. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: a 30-year follow-up study among the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *Thorax.* 2001; 56: 703–707.
4. Chandler M.A., Rennard S.I. Smoking cessation. *Chest.* 2010; 137: 428–435.
5. 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.
6. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество. М., 2021.
7. Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Жуков С.В. и др. Актуальные маркеры воспаления в клинической практике. Современные проблемы науки и образования. 2022; 3: 139–148.
8. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D., et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.
9. Sanchis J., Gich I., Pedersen S., Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic review of errors in inhaler use: has patient technique improved over time? *Chest.* 2016; 150 (2): 394–406.
10. Usmani O.S., Lavorini F., Marshall J., et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 10–15.
11. Видякина Е.Э., Мальчикова С.В. Типичные ошибки ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на амбулаторном и стационарном этапах. Вятский медицинский вестник. 2016; 4 (52): 12–16.
12. Chrystyn H., van der Palen J., Sharma R., et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017; 27 (1): 22.
13. Job van der Palen J., Thomas M., Chrystyn H., et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 160–179.

### Pharmacotherapy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease at the Outpatient Stage: Common Mistakes

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

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

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

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

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

*The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is currently one of the main health problems. COPD is characterized by high mortality rates, which is associated both with the progression of the underlying disease and with respiratory symptoms during exacerbation.*

*In the treatment of COPD, a number of medications are widely used, such as bronchodilators with varying durations of action, inhaled glucocorticosteroids, mucolytics, and in case of exacerbations, antibacterial agents.*

*All of the above aspects dictate the need for a rational approach to the management of patients with COPD. Pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice does not always comply with national recommendations, and therefore, it is extremely important for outpatient clinicians, as well as in hospital settings, to take into account the mechanisms of action of all prescribed medications in order to adhere to rational pharmacotherapy when managing these patients.*

*In turn, the low effectiveness of treatment for patients with COPD may be associated with low adherence to therapy, technical errors when using inhalers, as well as a lack of interest among outpatient doctors in the rationality of prescribed pharmacotherapy.*

*Errors in the basic treatment of COPD, an incomplete range of diagnostic tests in outpatient settings, irregular follow-up, as well as ineffective efforts to conduct patient education programs on the quality of disease control directly contribute to the development of exacerbations and complications.*

*The main goals of rational pharmacotherapy for COPD are to minimize symptoms of the disease, improve quality of life, reduce future risks, and slow down the progression of the disease and, as a result, mortality.*

**Keywords:** COPD, bronchodilators, glucocorticosteroids, treatment, errors, outpatient stage



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

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

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

# Гендерные особенности обострений хронической обструктивной болезни легких

К.И. Сироткина<sup>1</sup>, О.В. Фесенко, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, А.С. Белоусов<sup>1</sup>, Н.М. Абдуллаева<sup>1</sup>, Е.А. Золотова<sup>2</sup>, С.В. Мичурина<sup>2</sup>, Ю.А. Персова<sup>2</sup>, М.Ю. Персов, к.м.н.<sup>3</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. Гендерные особенности обострений хронической обструктивной болезни легких. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (49): 20–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-49-20-25

*Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов.*

*Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят существенный вклад в клиническую картину и прогноз. Обострение ХОБЛ представляет собой усиление выраженности респираторных симптомов, превосходящее привычную ежедневную вариабельность и требующее дополнительной терапии. Обострения ХОБЛ относятся к гетерогенным событиям, обусловленным комплексным взаимодействием между организмом больного, респираторными вирусами, бактериями и внешними поллютантами, что усиливает воспалительную реакцию. Несмотря на то что механизмы развития обострений ХОБЛ до конца не изучены, можно констатировать, что одним из наиболее важных является усиленный воспалительный ответ.*

*В настоящее время эксперты больше не рассматривают ХОБЛ как заболевание, поражающее исключительно мужчин. Распространенность ХОБЛ среди женщин, преимущественно молодого возраста, растет более быстрыми темпами. Гендерные особенности в развитии обострений ХОБЛ требуют дополнительного изучения и принятия мер для разработки методов, направленных на улучшение качества жизни пациентов. Исследование гендерных особенностей может помочь в выявлении факторов, способствующих развитию ХОБЛ у женщин, а также повысить эффективность мер, предпринимаемых в целях предотвращения обострений и снижения их влияния на качество жизни пациентов. В статье приводится анализ публикаций, посвященных оценке разных аспектов гендерных различий в развитии обострений ХОБЛ.*

**Ключевые слова:** гендерные различия, мужчины, женщины, воспаление, ХОБЛ, обострение

## Введение

Последнее десятилетие особый интерес вызывает гендерный подход к диагностике и лечению различных заболеваний. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – не исключение. В женской популяции увеличивается распространенность заболевания, равно как и частота госпитализаций по поводу его

обострений. Кроме того, число женщин, умерших от ХОБЛ, в ряде стран, например в США, в настоящее время превышает число мужчин [1]. Между тем, как показывают исследования, врачи по-прежнему с большей вероятностью правильно диагностируют ХОБЛ у мужчин. Подтверждение тому – результаты анкетирования 200 врачей первичной медико-сани-



тарной помощи, которым были представлены два гипотетических случая пациентов-курильщиков обоого пола, предъявлявших жалобы на кашель и одышку [2]. Врачей попросили установить предварительный диагноз. ХОБЛ в качестве наиболее вероятного диагноза значительно чаще фигурировала в мужском сценарии истории болезни, чем в женском, – 64,6 против 49%. После получения спирометрических данных различия в частоте диагностики ХОБЛ между мужчинами и женщинами сократились – 76 и 64,6% соответственно. Эти данные свидетельствуют о гиподиагностике ХОБЛ среди женщин и соответственно об отсутствии адекватной терапии.

Курение – главный фактор риска развития ХОБЛ независимо от пола. Но при одинаковой интенсивности курения женщины имеют более высокий риск нарушения функции легких, у них отмечаются более выраженные одышка и снижение качества жизни [3, 4]. Вопрос об участии биологических, физиологических или социальных факторов в формировании подобных различий только начинает изучаться.

Накапливаются данные, что у мужчин и женщин могут иметь место фенотипические различия в реакции на табачный дым. При этом мужчины более склонны к эмфизематозному фенотипу. У женщин преобладает бронхитический вариант [5]. Воспалительная природа ХОБЛ сомнений не вызывает. Ряд исследователей не исключают, что гендерные особенности иммунного ответа могут быть ответственны за различия в течении как заболевания, так и его обострений.

Несомненно, ответы на эти вопросы должны оптимизировать программы лечения и профилактики ХОБЛ.

### Гендерная эпидемиология обострений ХОБЛ

Гендерные особенности обострений ХОБЛ анализировали в исследовании COPDGene («Генетическая эпидемиология ХОБЛ»). В программу были включены 2500 настоящих и бывших курильщиков. Результаты исследования показали, что женский пол увеличивает риск развития ХОБЛ тяжелого течения в три раза, в том числе за счет частых обострений [6, 7]. Исследование COPDGene также показало, что ХОБЛ у женщин развивается значительно раньше, чем у мужчин [7]. По сравнению с пожилыми пациентами с ХОБЛ у лиц с ранним началом заболевания зафиксировано значительно меньшее воздействие табачного дыма с точки зрения интенсивности курения. Это означает, что индекс курения – не единственный фактор развития ранней ХОБЛ. Следовательно, необходимо учитывать дополнительные факторы, в частности гендерные особенности [8].

### Гендерные особенности воспаления

Уточнение роли подтипов иммунных клеток и медиаторов воспаления имеет центральное значение для выделения фенотипов ХОБЛ и разработки персонализированного лечения.

Воспаление – наиважнейший компонент патогенеза ХОБЛ – характеризуется увеличением количества макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов в легких. Т-лимфоциты в основном представлены CD8+ Т-цитотоксическими клетками (Тс), но CD4+ Т-клетки (Т-helper) также участвуют в процессе воспаления. Клетки CD8+ способны разрушать паренхиму легких за счет собственной цитолитической активности, в то время как клетки CD4+ участвуют в воспалительном процессе опосредованно, активируя другие иммунные клетки, за счет синтеза цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 2, интерферона (ИФН) гамма и фактора каскада воспалительной реакции клетки Th1/Тс1 экспрессируют CXCR3- и CCR5-рецепторы.

Установлено, что более высокая экспрессия CCR5 на CD8+ Т-клетках у женщин непосредственно влияет на развитие воспаления в нижних дыхательных путях при обострении ХОБЛ [10].

Доказана роль женских половых гормонов в поддержании окислительного стресса в легких, который способствует прогрессированию заболевания и увеличению частоты обострений [11]. Так, хроническое воздействие сигаретного дыма на экспериментальных животных (мышей) ассоциируется с более быстрым развитием эмфизематозных изменений у самок, но не самцов.

Повышенный уровень эстрадиола способствует существенному увеличению экспрессии CYP (цитохрома P450) и, как следствие, накоплению промежуточных метаболитов сигаретного дыма, что в свою очередь приводит к окислительному стрессу и большому повреждению дыхательных путей [12]. Эта концепция подтверждается на экспериментальных мышах. Показано, что легкие самок мышей в отличие от легких самцов более восприимчивы к нафталину – значимому компоненту сигаретного дыма [13].

Легочное воспаление при ХОБЛ приобретает черты системности [14]. При этом у больных ХОБЛ в крови выявляется повышенный уровень цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, ИЛ-1-бета), адипокинов (лептин), белков острой фазы (С-реактивного белка, фибриногена, сурфактантного протеина D, сывороточного амилоида А), клеточных элементов (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов) [15–17]. При стабильном течении заболевания отмечается высокий уровень провоспалительных цитокинов, при обострении он возрастает в несколько раз. При этом имеет место гендерный разрыв в уровне продуцируемых маркеров воспаления. Так, у женщин отмечается достоверный рост частоты гиперфибриногенемии и повышения скорости оседания эритроцитов на фоне увеличения степени тяжести ХОБЛ [18]. Указанные особенности лабораторных проявлений ХОБЛ подтверждают половой диморфизм воспалительного ответа.

Установленные закономерности провоспалительных цитокинов при обострении ХОБЛ у пациентов с анемией влияют на продолжительность обострения, а также на прогноз заболевания [19].



### Гендерные различия симптоматики обострений ХОБЛ

У пациентов с ХОБЛ наблюдаются различные симптомы, такие как одышка, кашель, мокрота, ощущение стеснения в груди, плохое качество сна, усталость, слабость, тревожность и депрессия. Один из методов изучения клинической картины любого заболевания состоит в объединении связанных друг с другом симптомов в кластеры. Симптомы, объединенные в один кластер, относительно независимы от других кластеров и, как правило, имеют единый механизм развития. В этой связи представляют интерес результаты перекрестного исследования по оценке девяти симптомов ХОБЛ: одышки, кашля, мокроты, стеснения в груди, качества сна, усталости, хрупкости, тревожности и депрессии [20].

В таблице 1 представлены гендерные различия в отношении частоты встречаемости девяти различных симптомов ХОБЛ [20]. По сравнению с мужчинами женщины сообщают о более высоком уровне тревоги, депрессии и плохом сне, но эти различия статистически незначимы. Более значимые гендерные различия отмечаются при анализе выраженности кашля и мокроты. Эти симптомы наиболее характерны для пациентов мужского пола.

В таблице 2 указаны характерные кластеры симптомов у больных ХОБЛ. У женщин выделено два кластера: так называемый кластер настроения (тревога, депрессия, плохой сон, усталость и слабость) и кластер респираторных симптомов (ощущение стеснения в груди, одышка, кашель и выделение мокроты) [20]. У мужчин идентифицировано три кластера: кластер респираторных симптомов (стеснение в груди, одышка, плохой сон, усталость и слабость), кластер симптомов настроения (включая тревогу и депрессию) и кластер симптомов кашля [20].

Кластер респираторных симптомов выделен и у мужчин, и у женщин. Но влияние одышки на качество жизни зависит не только от степени дисфункции легких, но и от эмоциональной реакции пациента, а также интерпретации ощущения. Например, ограничения в осуществлении физической нагрузки у пациентов

с ХОБЛ в большей степени связаны со степенью эмоционального стресса, вызванного одышкой, чем с интенсивностью самой одышки [21]. Нейробиологические исследования показывают, что женщины проявляют более высокую внутреннюю чувствительность ко всем патологическим ощущениям, включая одышку [22]. Нейровизуализационные исследования также демонстрируют гендерные различия в корковой обработке патологических стимулов [23].

У женщин отмечаются более высокий уровень тревоги и депрессии, худшее качество жизни [24]. Тревога и депрессия особенно выражены у пациенток с ХОБЛ, нуждающихся в стационарном лечении. Для них также характерен риск повторных госпитализаций [25].

### Влияние анемии на степень тяжести обострения ХОБЛ

В развитии анемии при ХОБЛ задействовано несколько механизмов. Среди наиболее значимых – стимуляция провоспалительными цитокинами продукции гепсидина, уменьшающего всасывание железа в кишечнике; активное связывание трансферрина белками острой фазы и, как следствие, ингибирование захвата железа клетками-предшественниками эритропоэза; снижение чувствительности эритроидного ростка к эритропоэтину под влиянием ИЛ-1 и ФНО-альфа, уменьшение рецепторов к эритропоэтину под влиянием свободных радикалов, продуцируемых при оксидативном стрессе, перераспределение железа в клетки макрофагальной системы и сокращение его использования эритроидными клетками костного мозга [26].

Анемия усугубляет легочные проявления ХОБЛ при обострении за счет усиления локальной и системной воспалительной реакции. При этом не установлено минимальное допустимое значение уровня гемоглобина при ХОБЛ. A. Chambellan и соавт. сообщают, что каждое увеличение гематокрита на 5% связано с улучшением выживаемости [26].

Среди больных ХОБЛ железодефицитная анемия встречается чаще у женщин, причем у них заболевание обычно характеризуется средней степенью тяжести. Для мужчин характерно легкое течение анемии. Доказано, что пациенты с анемией чаще нуждаются не только в гемотрансфузии, но и в респираторной поддержке (неинвазивной и инвазивной) [27]. Смертность на фоне анемии выше [28].

### Подходы к лечению

Отказ от курения, безусловно, основной немедикаментозный метод лечения пациентов с ХОБЛ. Исследования показывают, что женщины, окончательно отказавшиеся от курения, в течение года демонстрируют улучшение функциональных параметров: в 2,5 раза выше, чем у мужчин [29]. И наоборот, субъективные ощущения уменьшения одышки у мужчин снижаются при ограничении количества выкуриваемых сигарет [30].

Больные ХОБЛ независимо от пола недостаточно информированы о лечении обострений [31].

Таблица 1. Сравнение симптомов пациента по полу (средний  $\pm$  SD) [20]

Симптомы	Все (n = 371)	Женщины (n = 133)	Мужчины (n = 238)	p
Тревожность	1,43 $\pm$ 1,74	1,58 $\pm$ 1,72	1,34 $\pm$ 1,74	0,205
Депрессия	1,38 $\pm$ 1,62	1,47 $\pm$ 1,65	1,32 $\pm$ 1,60	0,392
Плохой сон	9,00 $\pm$ 3,46	9,26 $\pm$ 3,57	8,85 $\pm$ 3,40	0,274
Усталость	17,32 $\pm$ 11,91	15,91 $\pm$ 11,00	18,11 $\pm$ 12,35	0,089
Хрупкость	5,23 $\pm$ 2,83	5,03 $\pm$ 2,62	5,35 $\pm$ 2,93	0,298
Стеснение в груди	1,93 $\pm$ 1,55	1,91 $\pm$ 1,46	1,95 $\pm$ 1,61	0,833
Одышка	1,85 $\pm$ 1,15	1,75 $\pm$ 1,12	1,91 $\pm$ 1,16	0,210
Кашель	1,92 $\pm$ 1,36	1,71 $\pm$ 1,35	2,03 $\pm$ 1,35	0,026
Мокрота	1,96 $\pm$ 1,32	1,62 $\pm$ 1,28	2,15 $\pm$ 1,30	< 0,001



Таблица 2. Гендерные различия в кластерах симптомов [20]

Симптомы	Женщины: кластер 1 (настроение – общее)	Женщины: кластер 2 (респираторный)	Мужчины: кластер 1 (респираторный – общий)	Мужчины: кластер 2 (настроение)	Мужчины: кластер 3 (кашель – мокрота)
Тревожность	0,809	–	–	0,917	–
Депрессия	0,783	–	–	0,874	–
Плохой сон	0,642	–	0,379	–	–
Усталость	0,736	–	0,729	–	–
Хрупкость	0,688	–	0,729	–	–
Стеснение в груди	–	0,744	0,724	–	–
Одышка	–	0,654	0,856	–	–
Кашель	–	0,769	–	–	0,920
Мокрота	–	0,833	–	–	0,887

В одном из исследований дозы бета-2-агонистов и антихолинергических лекарственных средств до прибытия скорой помощи были низкими в обеих группах. Сообщалось также о больших трудностях при использовании ингаляторов у женщин, чем у мужчин. Ошибки в технике ингаляции, выявленные с помощью прямого наблюдения за работой испытуемых, были одинаково высокими и у женщин, и у мужчин [32].

X. Li и соавт. провели анализ для оценки возможных гендерных различий при бронходилатации на примере ипратропия бромиды у пациентов с ХОБЛ. После четырех месяцев лечения ипратропия бромидом улучшения объема форсированного выдоха за первую секунду было в два раза выше у женщин, чем у мужчин, и более высокий процент пациенток достиг минимальной клинически значимой разницы по сравнению с пациентами мужского пола [33]. Интересно, что у женщин бронхолитический эффект обратно пропорционален индексу массы тела (ИМТ), тогда как у мужчин влияние ИМТ незначительно.

Анализ исследования Европейского респираторного общества по хронической обструктивной болезни легких (EUROSCOP) показал, что трехлетняя терапия будесонидом 400 мкг снижает выраженность симптомов мокроты (отношение шансов 0,66; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,52–0,83;  $p < 0,05$ ) у мужчин, но не у женщин. По окончании лечения не обнаружено изменений в распространенности хрипов, одышки и симптомов кашля в зависимости от пола [34].

В подгрупповом анализе четырехлетнего исследования UPLIFT («Понимание потенциального долгосрочного воздействия тиотропия») установлено, что на фоне ингаляций тиотропия бромидом в дозе 18 мкг снижается риск первого обострения как у мужчин (отношение рисков (ОР) 0,87; 95% ДИ 0,81–0,93;  $p < 0,05$ ), так и у женщин (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,94;  $p < 0,05$ ) по сравнению с плацебо, а также количество обострений на пациенто-год у мужчин ( $с 0,82 \pm 0,02$  до  $0,71 \pm 0,02$ ;  $p < 0,005$ )

и женщин ( $с 0,92 \pm 0,04$  до  $0,77 \pm 0,03$ ;  $p < 0,005$ ) [35, 36]. Анализ влияния комбинации индакатерола (ИНД) и гликопиррония (ГЛИ), а также флутиказона (ФЛУ) и сальметерола (САЛ) на обострения ХОБЛ (FLAME) показал, что у мужчин с ХОБЛ средней и тяжелой степени эффективность комбинации ИНД/ГЛИ 110/50 мкг, применяемой в течение года, превосходит таковую ФЛУ/САЛ 500/50 мкг в снижении среднегодовой частоты среднетяжелых/тяжелых обострений (ОР 0,81) [37]. По сравнению с ФЛУ/САЛ при использовании комбинации ИНД/ГЛИ увеличивается время до первого среднетяжелого/тяжелого обострения у мужчин (ОР 0,79; 95% ДИ 0,70–0,89;  $p < 0,001$ ) и женщин (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63–0,91;  $p < 0,01$ ) [37]. Результаты рандомизированного исследования рофлумиласта в профилактике обострений ХОБЛ на фоне комбинированной терапии показали, что ингибитор фосфодиэстеразы рофлумиласт в дозе 500 мкг снижает частоту обострений средней и тяжелой степени у мужчин с ХОБЛ (ОР 0,82; 95% ДИ 0,73–0,93;  $p < 0,01$ ) по сравнению с плацебо. У женщин эффект наблюдается лишь через год терапии [38].

### Заключение

По прогнозам мировых исследователей, заболеваемость ХОБЛ будет расти, особенно среди женщин [39]. В то же время у женщин данное заболевание диагностируется реже, что отражается на эффективности и своевременности лечения.

Поскольку природа ХОБЛ носит воспалительный характер, половой диморфизм иммунного ответа может также быть ответствен за гендерные различия в развитии обострений данного заболевания.

Исследования подтверждают наличие гендерных особенностей ответа на медикаментозную терапию. На фоне применения ипратропия бромиды улучшение объема форсированного выдоха за первую секунду у женщин в два раза выше, чем у мужчин. ИНД/ГЛИ снижает количество обострений у мужчин, но не



у женщин. Рофлумиласт способствует сокращению частоты обострений у мужчин, в то время как у женщин этот показатель снижается после года терапии. Несмотря на существующие различия, текущие руководящие принципы диагностики и лечения мужчин и женщин с ХОБЛ одинаковы. Медицинским работникам важно признать гендерные различия при ведении пациентов с ХОБЛ, чтобы оптимизировать оценку, мониторинг и лечение данного заболевания.

Необходимы дальнейшие исследования участия гендерных различий в развитии ХОБЛ и ответе на лечение. Исследования молекулярных основ обострений, фенотипических различий и иммунного ответа могут пролить свет на механизмы развития обострений. Дополнительные усилия должны быть направлены на улучшение диагностики и лечения ХОБЛ у женщин, чтобы обеспечить более эффективную и персонализированную терапевтическую помощь.

## Литература

1. Mannino D., Homa D., Akinbami L., et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000.
2. Chapman K., Tashkin D., Pye D. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest*. 2001; 119 (6): 1691–1695.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2023 Report.
4. Chapman K. Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? *Clin. Chest Med.* 2004; 25 (2): 331–341.
5. Han M.K., Postma D., Mannino D.M., et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (12): 1179–1184.
6. Foreman M.G., Zhang L., Murphy J., et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (4): 414–420.
7. Silverman E.K., Chapman H.A., Drazen J.M., et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (6 Pt 1): 1770–1778.
8. Sorheim I.C., Johannessen A., Gulsvik A., et al. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010; 65 (6): 480–485.
9. 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.
10. Forsslund H., Yang M., Mikko M., et al. Gender differences in the T-cell profiles of the airways in COPD patients associated with clinical phenotypes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 12: 35–48.
11. Tam A., Morrish D., Wadsworth S., et al. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. *BMC Womens Health*. 2011; 11: 24.
12. Carey M.A., Card J.W., Voltz J.W., et al. The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007; 293 (2): L272–L278.
13. Sutherland K.M., Edwards P.C., Combs T.J., Van Winkle L.S. Sex differences in the development of airway epithelial tolerance to naphthalene. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2012; 302 (1): L68–L81.
14. Будневский А.В., Есауленко И.Э., Овсянников Е.С., Жусина Ю.Г. Анемии при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (3): 96–99.
15. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185.
16. Agusti A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (4): 367–370.
17. Wouters E. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (1): 26–33.
18. Провоторов В.М., Ульянова М.И. Гендерные аспекты ХОБЛ с синдромом анемии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; XIX (2): 196–197.
19. Sonani H., Dhaduk K., Dankhara N., et al. Anemia as a significant predictor of adverse outcomes in hospitalized patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of national (nationwide) inpatient sample database. *Cureus*. 2023; 15 (1): e34343.
20. Zhang H., Wu F., Yi H., et al. Gender differences in chronic obstructive pulmonary disease symptom clusters. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 1101–1107.
21. Martinez F., Curtis J., Sciruba F., et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (3): 243–252.
22. Becklake M.R., Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*. 1999; 54 (12): 1119–1138.
23. Paulson P.E., Minoshima S., Morrow T.J., Casey K.L. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain*. 1998; 76 (1–2): 223–229.
24. Миронова Н.В., Нарышкина С.В. Тревожно-депрессивные расстройства у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2015; 55: 132–139.
25. Gudmundsson G., Gislason T., Janson C., et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 414–419.



26. Chambellan A., Chailleux E., Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005; 128 (3): 1201–1208.
27. Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliott M.W., Ram F.S. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326: 185.
28. Patil S.P., Krishnan J.A., Lechtzin N., Diette G.B. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (10): 1180–1186.
29. Scanlon P.D., Connett J.E., Waller L.A., et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 381–390.
30. Watson L., Vestbo J., Postma D., et al. Gender differences in the management and experiences of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2004; 98 (12): 1207–1213.
31. Cydulka R.K., Rowe B.H., Clark S., et al. Gender differences in emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12 (12): 1173–1179.
32. Ocakli B., Ozmen I., Tunçay E.A., et al. A comparative analysis of errors in inhaler technique among COPD versus asthma patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2941–2947.
33. Li X., Obeidat M., Zhou G., et al. Responsiveness to ipratropium bromide in male and female patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *EBioMedicine*. 2017; 19: 139–145.
34. Watson L., Schouten J.P., Löfdahl C.G., et al. Predictors of COPD symptoms: does the sex of the patient matter? *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (2): 311–318.
35. Tashkin D., Celli B., Kesten S., et al. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT® trial. *Respir. Med.* 2010; 104 (10): 1495–1504.
36. Rogliani P., Cavalli F., Ritondo B.L., et al. Sex differences in adult asthma and COPD therapy: a systematic review. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 222.
37. Wedzicha J.A., Singh D., Tsiligianni I., et al. Treatment response to indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in exacerbating COPD patients by gender: a post-hoc analysis in the FLAME study. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 4.
38. Martinez F.J., Rabe K.F., Calverley P.M.A., et al. Determinants of response to roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease: pooled analysis of two randomized trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (10): 1268–1278.
39. Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Русакова Л.И., Салагай О.О. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания среди населения Российской Федерации в 2010–2022 гг. *Медицина*. 2023; 11 (3): 1–17.

### Gender-Specific Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

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

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

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

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

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

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease characterized by persistent restriction of airflow, which usually progresses and is a consequence of a chronic inflammatory response of the respiratory tract and lung tissue to the effects of inhaled damaging particles or gases.*

*Exacerbations and comorbid conditions are an integral part of the disease and make a significant contribution to the clinical picture and prognosis. Exacerbation of COPD is an increase in the severity of respiratory symptoms, exceeding the usual daily variability and requiring additional therapy. Exacerbations of COPD refer to heterogeneous events caused by a complex interaction between the patient's body, respiratory viruses, bacteria and external pollutants, which lead to an increased inflammatory response. Despite the fact that the mechanisms of development of exacerbations of COPD have not been fully studied, it can be stated that one of the most important is an enhanced inflammatory response.*

*Currently, experts no longer consider COPD as a disease affecting exclusively men. The prevalence of COPD is increasing at a faster rate in women, mainly young people. Gender-specific features in the development of COPD exacerbations require additional study and measures to create different approaches to improve the quality of life of patients. The study of gender characteristics can help in identifying factors contributing to the development of COPD in women, as well as increase the effectiveness of measures taken to prevent exacerbations and reduce their impact on the quality of life of patients. The article provides an analysis of publications devoted to the assessment of various aspects of gender differences in the development of exacerbations of COPD.*

**Keywords:** gender differences, men, women, inflammation, COPD, exacerbation



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

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

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

## Основные аспекты ведения больных ХОБЛ с депрессией: значение диагностики и лечения

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, к.м.н.<sup>3</sup>

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

Для цитирования: 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.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-49-26-29

*Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) считается одним из самых распространенных заболеваний в мире. Будучи третьей причиной смерти, ХОБЛ характеризуется рядом системных проявлений: сердечно-сосудистыми изменениями, кахексией, снижением минеральной плотности костей и др. Важное место среди них занимает депрессия. Согласно исследованиям, психологическая коморбидность в виде депрессии среди больных ХОБЛ встречается чаще, чем, например, среди больных ишемической болезнью сердца (ИБС), диабетом и даже онкологическими заболеваниями. Установлено, что пациенты с ХОБЛ и пациенты с депрессивным расстройством имеют схожие профили воспалительных биомаркеров, что свидетельствует об общих биологических механизмах этих заболеваний. Согласно многочисленным исследованиям, лечение больных ХОБЛ с проявлениями депрессии включает в себя терапию антидепрессантами, а также когнитивно-поведенческую терапию, которая в свою очередь подразумевает проведение образовательных программ, направленных на устранение порочного круга одышки и повышение уровня физической активности. Наличие депрессивных изменений у больных ХОБЛ существенно влияет на течение и прогноз заболевания.*

**Ключевые слова:** ХОБЛ, депрессия, когнитивно-поведенческая терапия, антидепрессанты

### Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – необратимое, но поддающееся лечению заболевание, характеризующееся преимущественно одышкой, кашлем и выделением мокроты [1]. На фоне ХОБЛ развивается воспаление дыхательных путей, сопровождающееся структурными изменениями, мукоцилиарной дисфункцией, бронхиальной обструкцией с накоплением слизи, ростом и колонизацией бактерий. Основным источником воздействия является курение табака, но этому могут способствовать загрязнение воздуха, а также генетические факторы [1]. ХОБЛ имеет также различные системные проявления. Речь, в частности, идет о сердечно-сосудистых заболеваниях, мышечной атрофии, остеопорозе, кахексии, тромбозах, депрессии [2].

Депрессия и тревога негативно отражаются на психическом статусе пациентов с ХОБЛ. Связи между этими состояниями и различными аспектами исходов ХОБЛ активно изучаются [3]. Психологическая коморбидность в виде тревоги и/или депрессии как в отдельности, так и в сочетании среди больных ХОБЛ встречается чаще, чем среди больных, например, ишемической болезнью сердца (ИБС), диабетом,

инфарктом головного мозга и онкологическими заболеваниями [4].

### Депрессия и тревога

Депрессия (от лат. *depressio* – подавление, угнетение) – психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением (гипотимией) с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего [5, 6].

Депрессия считается наиболее распространенным психическим расстройством, приводящим к более частым обращениям за оказанием медицинской помощи, более длительному пребыванию в стационаре, несоблюдению режима медикаментозной терапии, снижению физической работоспособности и ухудшению качества жизни [7–10]. В отличие от депрессии под тревогой может пониматься ряд различных состояний. Состояние тревоги – эмоциональное переживание, характеризующееся дискомфортом от неизвестности перспективы и имеющее определенный биологический смысл: мобилизацию ресурсов организма, обеспечивающих поведение в экстремальных условиях [11].



Распространенность депрессии при ХОБЛ колеблется от 10 до 42% в стадии ремиссии ХОБЛ и 86% – в стадии обострения. Распространенность клинической тревоги при ХОБЛ колеблется в пределах 13–46% у амбулаторных пациентов и достигает 55% при госпитализации [12]. Наиболее частым депрессивным расстройством при ХОБЛ является большое депрессивное расстройство, за которым следуют дистимии (хронические депрессивные симптомы легкой степени тяжести) и малая депрессия. В клинической картине тревоги преимущественно присутствуют генерализованное тревожное расстройство (ГТР), фобии и панические расстройства. Депрессия и тревога часто возникают одновременно у пациентов с ХОБЛ (от 26 до 43%).

Хроническое течение ХОБЛ способствует увеличению уровня психоэмоциональных расстройств: у больных повышаются тревожность и депрессия наряду со снижением показателей бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за первую секунду, форсированная жизненная емкость легких), более выраженной одышкой, низкой комплаентностью, увеличением частоты госпитализаций, низкой толерантностью к физическим нагрузкам [13].

Сложность феномена тревоги и депрессии у больных ХОБЛ состоит также и в том, что зачастую симптомы тревожных и депрессивных расстройств совпадают с проявлениями основного заболевания либо имеют патофизиологическую связь с ним. Например, нередко наблюдаются усталость, снижение концентрации внимания, бессонница, одышка и учащение пульса [11]. Изучению распространенности тревоги и депрессии при ХОБЛ было посвящено множество исследований. Тем не менее в вопросе соотношения соматического и психического компонентов при данных состояниях ясности нет: являются ли тревога и депрессия истинными сопутствующими заболеваниями с отдельными причинами возникновения либо они в значительной мере вызваны основным заболеванием (тяжестью, неуклонным прогрессированием симптомов, частой социальной изоляцией, инвалидностью)?

### Теории патогенеза депрессии на фоне ХОБЛ

Причины депрессивных симптомов при ХОБЛ и механизмы связи между ХОБЛ и депрессивным расстройством активно изучаются. Воспаление и связанные с ним биомаркеры участвуют в этиологии как ХОБЛ, так и депрессивного расстройства [14]. Воспалительный процесс влияет на ремоделирование нижних дыхательных путей и связан с повышением уровня некоторых цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, интерферон (ИФН) альфа, интерлейкин (ИЛ) 4 и ИЛ-10 [15]. Обнаружено, что высокие уровни цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, ИФН-альфа, ИЛ-4 и ИЛ-10 являются факторами риска депрессивного расстройства [16]. Другими кандидатами на роль системных биомаркеров ХОБЛ являются ИЛ-18, трансформирующий фактор роста (ТФР) бета, хемокин RANTES, молекула межклеточной адгезии (ICAM) 1 и рецептор урокиназного активатора плазминогена

(uPAR). Показано, что эти биомаркеры связаны с клиническим исходом ХОБЛ, поскольку отражают тяжесть ее течения. Ассоциация между высокой концентрацией ИЛ-18 в сыворотке крови больных ХОБЛ и снижением показателей функции легких позволяет рассматривать уровень ИЛ-18 в качестве маркера степени нарушения обструкции дыхательных путей при ХОБЛ [17].

Показатели маркеров ИЛ-18, ТФР-бета, RANTES, ICAM-1 и uPAR исследовались при депрессивных расстройствах. Установлено, что уровни ИЛ-18 в сыворотке крови повышаются у пациентов с большим депрессивным расстройством [18]. Периферический ИЛ-18 коррелирует с аномальной активностью мозга у пациентов с депрессией. Это позволяет предположить, что ИЛ-18 принимает участие в патогенезе депрессии [19]. Анализ сывороточных уровней ТФР-бета выявил их значительное увеличение у пациентов с депрессивным расстройством по сравнению с пациентами контрольной группы [20]. Кроме того, лечение антидепрессантами снижает высокие показатели ТФР-бета до нормальных значений [21]. Таким образом, пациенты с ХОБЛ и пациенты с депрессивными расстройствами имеют схожие профили воспалительных биомаркеров (ИЛ-18, ТФР-бета и RANTES). Это свидетельствует об общих биологических механизмах данных заболеваний.

Ряд исследователей полагают, что пациенты с ХОБЛ с высокими уровнями ИЛ-18, ТФР-бета, RANTES и uPAR должны быть обследованы на предмет выявления депрессивных симптомов и необходимости терапевтического вмешательства для предотвращения депрессивных изменений [14].

### Подходы к лечению депрессии на фоне ХОБЛ

Несмотря на высокую распространенность и значительное негативное влияние депрессии при ХОБЛ, данных о ее эффективном лечении недостаточно. Более того, при сборе анамнеза врач не всегда обращает внимание на возможные психологические проблемы пациента, поэтому лечение назначается редко. В настоящий момент исследования в данной сфере направлены на оценку влияния двух часто используемых вариантов лечения у пациентов с ХОБЛ – медикаментозного лечения антидепрессантами и когнитивно-поведенческой терапии (КПТ).

Антидепрессанты направлены на регуляцию нейромедиаторных систем головного мозга, связанных с депрессией. В исследованиях с участием больных ХОБЛ протестированы старые трициклические антидепрессанты и новые селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [22].

В отличие от ТЦА СИОЗС более селективны, а также вызывают меньше нежелательных побочных эффектов, таких как седативный эффект, головокружение и антихолинергические симптомы, что приводит к более высокой приверженности пациентов соблюдению режима лечения [23, 24].

КПТ – научно обоснованное психологическое вмешательство, включающее широкий спектр общепризнанных поведенческих и когнитивных техник при различных психических расстройствах. Рекомендуемые



элементы КПТ при депрессии включают поведенческую активацию, повышение компетентности с помощью упражнений по развитию навыков и установление более адаптивного когнитивного стиля.

Общие элементы КПТ (поведенческая активация, повышение компетентности посредством упражнений по развитию навыков и установление когнитивных изменений) аналогичны при ХОБЛ и депрессии. Но, поскольку некоторые симптомы ХОБЛ и депрессии совпадают (например, утомляемость, проблемы со сном, снижение уровня активности), необходимо тщательно различать психологическое и физиологическое происхождение указанных симптомов у пациентов с ХОБЛ и соответствующим образом выбирать вмешательства. Кроме того, КПТ у пациентов с ХОБЛ должна включать конкретные образовательные элементы, такие как устранение порочного круга одышки и повышение уровня физической активности. Конкретные цели по лечению ХОБЛ и соответствующие навыки преодоления трудностей (например, дыхательные тренировки, управление симптомами в общественных местах, когнитивная интерпретация физических симптомов) должны учитываться при назначении антидепрессантов и КПТ [22].

В ряде клинических исследований эффективности антидепрессантов при ХОБЛ зафиксирована низкая приверженность пациентов лечению. Причинами такого ограниченного соблюдения или отказа от приема препаратов были страх перед потенциальными побочными эффектами, нежелание принимать много лекарственных средств, а также отрицание психологических симптомов. В некоторых исследованиях получены обнадеживающие результаты. Так, установлено, что нортриптилин превосходит плацебо в уменьшении

симптомов депрессии. На этом фоне выраженность респираторных симптомов снижается, переносимость физических нагрузок улучшается [25]. При назначении СИОЗС эффект проявляется через три месяца [26]. Важным направлением будущих исследований является сочетание медикаментозной терапии депрессии с отказом от курения. Курение – не только основная причина развития ХОБЛ, но и важный триггер депрессии. Подход к лечению депрессии на фоне ХОБЛ должен быть комплексным. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании TANDEM ученые попытались ответить на вопрос, улучшает ли индивидуализированное психологическое вмешательство, основанное на когнитивно-поведенческом подходе, лечение пациентов с ХОБЛ с симптомами тяжелой депрессии по сравнению со стандартным лечением? Результаты показали, что вмешательство не улучшает тревожность или депрессию даже через шесть месяцев. Вмешательство не сокращает срок легочной реабилитации или использование ресурсов здравоохранения [27].

## Заключение

Высокая распространенность депрессии у больных ХОБЛ и ее негативное влияние на течение заболевания осложняют лечение коморбидной депрессии. Наличие депрессивных изменений у больных ХОБЛ существенно влияет на течение заболевания и ее исход: такие пациенты негативно относятся к врачевным инициативам по лечению. При этом резко снижается эффективность программ отказа от курения. Медицинские работники, наблюдающие пациентов с ХОБЛ, должны быть осведомлены о возможных расстройствах, симптомах депрессии и последствиях, а также ответственно подходить к вопросам лечения, которое должно носить комплексный характер. ☺

## 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. Шамсутдинова Н.Г., Нуруллина Г.И., Большаков Н.А. и др. Механизмы системных проявлений хронической обструктивной болезни легких. *Практическая медицина.* 2018; 16 (7): 102–108.
3. Wang J., Willis K., Barson E., Smallwood N. The complexity of mental health care for people with COPD: a qualitative study of clinicians' perspectives. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2021; 31 (1): 40.
4. Schane R.E., Woodruff P.G., Dinno A., et al. Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Gen. Intern. Med.* 2008; 23 (11): 1757–1762.
5. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: МИА, 2001.
6. Bock K., Bendstrup E., Hilberg O., Løkke A. Screening tools for evaluation of depression in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Clin. Respir. J.* 2017; 4: 1332931.
7. Maurer J., Rebbapragada V., Borson S., et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest.* 2008; 134 (4 Suppl): 43S–56S.
8. Miravittles M., Molina J., Quintano J.A., et al. Factors associated with depression and severe depression in patients with COPD. *Respir. Med.* 2014; 108 (11): 1615–1625.
9. Brenes G.A. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment. *Psychosom. Med.* 2003; 65 (6): 963–970.
10. Atlantis E., Fahey P., Cochrane B., Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013; 144 (3): 766–777.
11. Соловьева Э.Ю. Тревожные расстройства в общей медицинской практике. *Cons. Med.* 2009; 11: 37–42.
12. Willgoss T.G., Yohannes A.M. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review. *Respir. Care.* 2013; 58 (5): 858–866.



13. Семьяндяева Е.В. Клинико-патогенетическая характеристика течения, лечение и современная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным расстройством. М., 2020.
14. Małujło-Balcerska E., Pietras T., Śmigielski W. Serum levels of biomarkers that may link chronic obstructive pulmonary disease and depressive disorder. *Pharmacol. Rep.* 2023; 75 (6): 1619–1626.
15. Guo P., Li R., Piao T.H., et al. Pathological mechanism and targeted drugs of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 1565–1575.
16. Harsanyi S., Kupcova I., Danisovic L., Klein M. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation? *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 24: 578.
17. Kubysheva N., Boldina M., Eliseeva T., et al. Relationship of serum levels of IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ , and lung function parameters in patients with COPD, asthma-COPD overlap, and bronchial asthma. *Mediators Inflamm.* 2020; 12: 4652898.
18. Tian H., Li G., Xu G., et al. Inflammatory cytokines derived from peripheral blood contribute to the modified electroconvulsive therapy-induced cognitive deficits in major depressive disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2021; 271 (3): 475–485.
19. Du X., Zou S., Yue Y., et al. Peripheral interleukin-18 is negatively correlated with abnormal brain activity in patients with depression: a resting-state fMRI study. *BMC Psychiatry.* 2022; 22: 531.
20. Davami M.H., Baharlou R., Ahmadi Vasmehjani A., et al. IL-17 and TGF- $\beta$  serum levels: a positive correlation between T-helper 17 cell-related pro-inflammatory responses with major depressive disorder. *Basic Clin. Neurosci.* 2016; 7 (2): 137–142.
21. Al-Hakeim H.K., Twayej A.J., Al-Dujaili A.H., Maes M. Plasma indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) is increased in drug-Naïve major depressed patients and treatment with sertraline and ketoprofen normalizes IDO in association with pro-inflammatory and immune-regulatory cytokines. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2020; 19 (1): 44–54.
22. Fritzsche A., Clamor A., von Leupoldt A. Effects of medical and psychological treatment of depression in patients with COPD – a review. *Respir. Med.* 2011; 105 (10): 1422–1433.
23. MacGillivray S., Arroll B., Hatcher S., et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2003; 326: 1014.
24. Steffens D.C., Krishnan K.R.R., Helms M.J. Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis. *Depress Anxiety.* 1998; 6 (1): 10–18.
25. Borson S., McDonald G.J., Gayle T., et al. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics.* 1992; 33 (2): 190–201.
26. Eiser N., Harte R., Karvounis S., et al. Effect of treating depression on quality-of-life and exercise tolerance in severe COPD. *COPD.* 2005; 2 (2): 233–241.
27. Taylor S.J.C., Sohanpal R., Steed L., et al. Tailored psychological intervention for anxiety or depression in COPD (TANDEM): a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (5): 2300432.

## Main Aspects of Management of Patients with COPD with Depression: the Importance of Diagnosis and Treatment

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>, Ye.A. Zolotova<sup>2</sup>, S.V. Michurina<sup>2</sup>, Yu.A. Persova<sup>2</sup>, M.Yu. Persov, PhD<sup>3</sup>

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

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

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

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

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is generally recognized as one of the most common diseases in the world. Being the third most lethal, it has many systemic manifestations (cardiovascular changes, cachexia, decreased bone mineral density, etc.). Depression occupies an important place among them. According to research, psychological comorbidity in the form of depression is more common among patients with COPD than, for example, among patients with coronary heart disease, diabetes, and even cancer. It was found that patients with COPD and patients with depressive disorder have similar profiles of inflammatory biomarkers, which indicates common biological mechanisms of the diseases under study. The causes of depressive symptoms in COPD and the mechanisms of the relationship between COPD and depressive disorder require in-depth research to develop effective approaches to the emergence of depressive symptoms in patients with COPD. According to numerous studies, treatment for COPD patients with symptoms of depression includes antidepressant therapy, as well as cognitive behavioral therapy, which, in turn, involves educational programs aimed at eliminating the vicious circle of shortness of breath and increasing physical activity levels. The presence of depressive changes in patients with COPD significantly affects the course and prognosis of the disease.*

**Keywords:** COPD, depression, cognitive behavioral therapy, antidepressants



# Выбор топической терапии в раннем периоде после увулопалатопластики

М.А. Рябова, д.м.н., проф., М.Ю. Улупов, к.м.н., А.Р. Фаизова, Е.А. Волчков

Адрес для переписки: Алина Рафхатовна Фаизова, a.faizova.raf@gmail.com

Для цитирования: Рябова М.А., Улупов М.Ю., Фаизова А.Р., Волчков Е.А. Выбор топической терапии в раннем периоде после увулопалатопластики. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (49): 30–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-49-30-32

*Храп представляет значимую социальную проблему. В лечении данной патологии важное место занимает хирургия. Первая увулопалатопластика была выполнена в 1952 г. За прошедший период было разработано множество вариантов лечения – от больших резекционных операций до малоинвазивных методик. Тем не менее золотого стандарта лечения ронхопатии не существует, а количество пациентов, обращающихся к специалисту по поводу «звукового феномена», ежегодно растет. Несмотря на обширный диапазон вариантов хирургического лечения, результат в большинстве случаев зависит от адекватного послеоперационного ухода и правильно подобранной местной терапии.*

**Ключевые слова:** ронхопатия, увулопалатопластика, топическая терапия

## Введение

Сегодня ронхопатия считается распространенным патологическим состоянием, возникающим в результате избыточной вибрации структур глотки при неполной обструкции верхних дыхательных путей. В ряде случаев храп сопровождается тяжелое жизнеугрожающее состояние – синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Единого механизма развития храпа, СОАС не существует, однако благодаря многочисленным исследованиям и обзорам можно с уверенностью говорить о полиэтиологичности данного заболевания [1–3]. Междисциплинарный диагностический подход к пациентам позволил разработать необходимый перечень обследований, которым руководствуются в клинической практике врачи смежных специальностей. Говоря о диагностике СОАС, нельзя не сказать о золотом стандарте – стационарной полисомнографии под контролем медицинского персонала, которая позволяет установить точный диагноз с указанием степени тяжести, а следовательно, назначить индивидуальное адекватное лечение. В свою очередь несложная ронхопатия, или, как часто упоминается в литературе, простой храп, не имеет четких инструкций в диагностическом и лечебном планах. В связи с этим нередко на первичный прием к врачу-оториноларингологу обращаются пациенты с осложнениями после некорректного лечения или с сопутствующей патологией, развившейся в результате недооценки такого симптома, как ночное храпение. К лечению ронхопатии, СОАС необходимо подходить с максимальной ответственностью, поскольку при первичном осмотре у таких пациентов уже имеются тяжелые осложнения со стороны сердечно-

сосудистой, эндокринной, бронхолегочной, пищеварительной систем, что, несомненно, исключает применение большинства хирургических методов [4].

История хирургии храпа началась в 1952 г., когда японский хирург Такеносуке Икемацу из г. Нода успешно провел резекцию гипертрофированных тканей мягкого неба и его язычка. Позднее данная операция получила название увулопалатопластики (УПП) [5]. За период с 1960-х гг. было разработано множество вариантов хирургического лечения ронхопатии, СОАС [6–10]. Условно все операции по поводу храпа можно разделить на три большие группы:

- 1) направленные на иссечение избыточных (гипертрофированных) тканей глотки. Однако при некорректном отборе пациентов данные методики сопряжены с тяжелыми осложнениями в послеоперационном периоде;
- 2) позволяющие повысить ригидность структуры глотки. Стоит отметить, что в современной медицине именно такие методы наиболее предпочтительны, поскольку при адекватном техническом оснащении, экспериментально обоснованных режимах высок процент положительных результатов, минимально количество послеоперационных осложнений;
- 3) сочетание резекционных и малоинвазивных методов. Как известно, огромное значение после хирургического вмешательства имеет качественный уход. В научной литературе четких данных о применении местных препаратов после пластики глотки по поводу храпа нет. Между тем, собирая анамнез пациентов, перенесших подобные вмешательства, можно констатировать факт применения местных антисептиков, местных нестеро-



идных противовоспалительных препаратов в раннем послеоперационном периоде практически в 100% случаев. Одни пациенты принимали данные препараты на основании рекомендаций в выписных справках, другие назначали их себе самостоятельно [11, 12].

*Цель* – оценить купирование жалоб пациента при адекватном подборе топической терапии в раннем периоде после УПП.

## Материал и методы

На базе кафедры оториноларингологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова с января по июнь 2023 г. были обследованы 172 пациента с диагнозом риносинусита, СОАС. Из них прооперированы 77 человек.

Критерии включения: ранний послеоперационный период после нерезекционной лазерной УПП (ЛУПП), выполненной с использованием лазера с длиной волны излучения 1,55 мкм.

Критерии невключения: поздний послеоперационный период после ЛУПП, обострение хронических заболеваний ротоглотки, беременные/кормящие женщины, тяжелые сопутствующие заболевания.

Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 40 пациентов (28 (70%) мужчин и 12 (30%) женщин; средний возраст –  $47 \pm 4,3$  года), которым рекомендовали использование местных антисептических препаратов в виде спрея в раннем послеоперационном периоде (по два впрыска три раза в сутки в течение семи дней). Вторую группу представляли 37 пациентов (26 (70,3%) мужчин и 11 (29,7%) женщин; средний возраст –  $44 \pm 5,1$  года), которым рекомендовали применение местных нестероидных противовоспалительных препаратов в виде спрея в раннем послеоперационном периоде (по два впрыска три раза в сутки в течение семи дней).

Все пациенты находились в условиях дневного стационара в течение недели после ЛУПП. Регулярно выполнялся стандартный оториноларингологический осмотр, ежедневно оценивались жалобы на усиление храпа в раннем периоде после нерезекционной ЛУПП, ощущение инородного тела в горле, боль в горле (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 – отсутствие боли, 10 – нестерпимая боль), дислалию, затруднение дыхания в горизонтальном положении, отсутствие чувства бодрости после ночного сна (данный показатель оценивали по пятибалльной шкале, где 1 – выраженная бодрость, 5 – максимальная усталость после сна). Каждый пациент получил подробную инструкцию по применению топического препарата:

- 1) препарат применять местно, после еды;
- 2) повернуть канюлю (трубка белого цвета) в положение вертикально к флакону;
- 3) вставить канюлю в рот и направить на мягкое небо, небный язычок;
- 4) нажать на дозирочную помпу на верхней части флакона два раза, задержать дыхание во время впрыскивания;
- 5) после применения препарата не пить, воздержаться от приема пищи в течение часа.

## Результаты

В первой группе при анализе жалоб в раннем послеоперационном периоде усиление звукового феномена храпа отмечали 37 (92,5%) пациентов. Однако спустя месяц после ЛУПП положительный результат оперативного лечения наблюдался у 35 (87,5%) больных. 22 (55%) пациента указывали на ощущение инородного тела в горле, 12 (30%) – на дислалию, 9 (22,5%) пациентов – на затруднение дыхания в горизонтальном положении в первые трое суток после ЛУПП. Пик болевого синдрома пришелся на третьи сутки после операции (рис. 1). Во второй группе при анализе жалоб в раннем послеоперационном периоде усиление звукового феномена храпа отмечали 36 (97,3%) пациентов, спустя 30 дней после нерезекционной ЛУПП положительный результат оперативного лечения зафиксирован у 33 (89,2%) пациентов. Ощущение инородного тела в горле наблюдалось у 15 (40,5%) пациентов, дислалия – у 7 (18,9%); затруднение дыхания в горизонтальном положении в первые трое суток после ЛУПП – у 8 (21,6%) пациентов. Пик болевого синдрома пришелся на третьи сутки после операции (рис. 2).

## Обсуждение

Основным показателем эффективности местных препаратов является интенсивность послеоперационного болевого синдрома в первые семь дней. Согласно полученным данным, тенденция нарастания боли отмечалась в первые два дня после ЛУПП, максимум пришелся на третьи сутки, после чего происходило постепенное купирование болевых ощущений. К десятому дню оставались лишь элементы дискомфорта в горле. Установлено, что во второй группе, где в качестве местной терапии использовались местные нестероидные

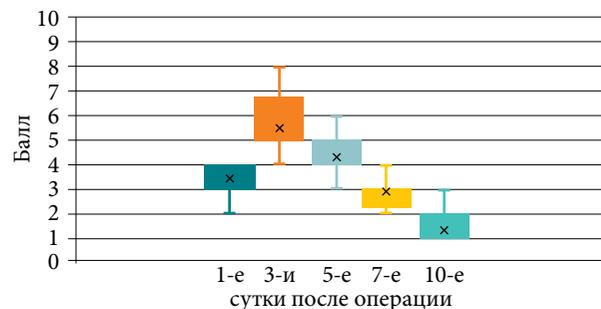


Рис. 1. Интенсивность послеоперационного болевого синдрома по ВАШ в первой группе

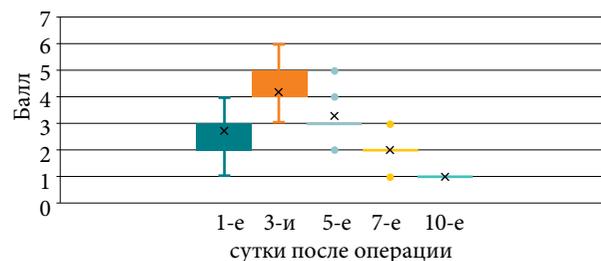


Рис. 2. Интенсивность послеоперационного болевого синдрома по ВАШ во второй группе

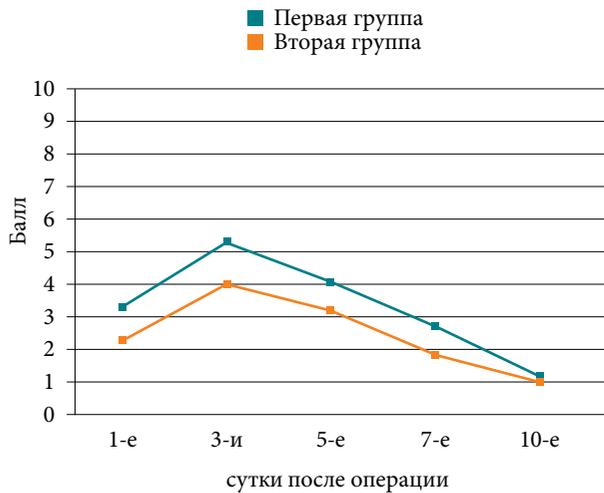


Рис. 3. Субъективная интенсивность послеоперационной боли по ВАШ

противовоспалительные препараты, болевого синдрома был менее выражен, чем в первой группе, пациенты которой применяли местный антисептик (рис. 3).

### Заключение

В раннем периоде после нерезекционной ЛУПП необходимо использовать местные препараты для улучшения заживления послеоперационных ран, снижения интенсивности болевого синдрома, а также для поддержания психосоматического благополучия пациента. Показано, что местные нестероидные противовоспалительные препараты наиболее предпочтительны при выборе топической терапии в периоде после ЛУПП. ☺

*Авторы выражают благодарность сотрудникам клиники оториноларингологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова за предоставленные материалы. Конфликт интересов отсутствует.*

### Литература

1. Лопатин А.С., Бузунов Р.В., Смушко А.М. и др. Храп и синдром обструктивного апноэ во сне. Российская ринология. 1998; 4: 17–33.
2. Wischhusen J., Qureshi U., Camacho M. Laser-assisted uvulopalatoplasty (LAUP) complications and side effects: a systematic review. Nat. Sci. Sleep. 2019; 11: 59–67.
3. Friedman M., Ibrahim H., Bass L. Clinical staging for sleepdisordered breathing. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2002; 127 (1): 13–21.
4. Князьков В.Б., Праздников Э.Н., Дайхес Н.А. Причины неудач хирургического лечения больных ронхопатией и синдромом обструктивного апноэ сна. Лазерная медицина. 2022; 26 (3–4): 38–46.
5. Князьков В.Б., Праздников Э.Н., Стаханов М.Л., Дайхес Н.А. Исторические аспекты развития лазерной палатохирургии. Обзор литературы. Лазерная медицина. 2022; 26 (2): 37–42.
6. Knyazkov V.B., Knyazkov I.V., Prazdnikov E.N., Stakhanov M.L. Method of surgical treatment of patients with rhonchopathy and obstructive sleep apnea syndrome. Patent № 2760295 of the Russian Federation. 2021.
7. Macario C., Blaine N., Evan L., et al. Laser-assisted uvulopalatoplasty for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Sleep. 2017; 40 (3).
8. Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Потемкин М.Н. Применение лазера TruBlue для лечения пациентов с храпом и синдромом обструктивного апноэ сна. Лазерная медицина. 2022; 26 (1): 24–29.
9. Джафарова М.З., Дайхес Н.А., Авербух В.М., Мельников А.Ю. Хирургическое лечение храпа и СОАС легкой и средней степени: эволюция методов. Российская ринология. 2018; 26 (4): 26–30.
10. Сурикова Н.А., Глухова А.С. Синдром обструктивного апноэ сна: обзор литературы. CardioСоматика. 2023; 14 (1): 67–76.
11. Карпищенко С.А., Свистушкин С.М. Хронический тонзиллит и ангина. Иммунологические и клинические аспекты. СПб.: Диалог, 2020.
12. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Шахназаров А.Э., Муратова Е.И. Острые и хронические риносинуситы: дополнительные возможности консервативной терапии. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2018; 24 (4): 62–68.

### Choice of Topical Therapy in the Early Period After Uvulopalatoplasty

M.A. Ryabova, PhD, Prof., M.Yu. Ulupov, PhD, A.R. Faizova, Ye.A. Volchkov

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Alina R. Faizova, a.faizova.raf@gmail.com

*Snoring is a significant social problem. Surgery plays an important role in the treatment of this pathology. The first uvulopalatoplasty was performed in 1952. Over the past period, many treatment options have been developed – from large resection operations to minimally invasive techniques. Nevertheless, there is no gold standard for the treatment of ronchopathy, and the number of patients turning to a specialist about the ‘sound phenomenon’ is growing every year. Despite the extensive range of surgical treatment options, the result in most cases depends on adequate postoperative care and properly selected local therapy.*

**Keywords:** ronchopathy, uvulopalatoplasty, topical therapy



# Медикаментозное ведение пациентов после эндоскопической эндоназальной дакриоцисториностомии

С.А. Карпищенко, д.м.н., проф., С.Ю. Астахов, д.м.н., проф.,  
Н.Ю. Белдовская, к.м.н., О.Е. Верещагина, к.м.н., А.А. Карпов

Адрес для переписки: Сергей Анатольевич Карпищенко, karpischenkos@mail.ru

Для цитирования: Карпищенко С.А., Астахов С.Ю., Белдовская Н.Ю. и др. Медикаментозное ведение пациентов после эндоскопической эндоназальной дакриоцисториностомии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (49): 33–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-49-33-35

*Слезотечение (эпифора) – основной клинический симптом, который чаще всего встречается при обструкциях вертикального отдела слезоотводящих путей. Эффективным и безопасным методом хирургического лечения такой патологии считается эндоскопическая эндоназальная дакриоцисториностомия. Эндоскопическая техника не только обеспечивает качественную визуализацию зоны оперативного вмешательства и возможность коррекции сопутствующей патологии полости носа, но и позволяет оценить процесс заживления дакриостомы на послеоперационном этапе. Однако даже после выполнения подобного вмешательства не исключены рецидивы заболевания, возобновление слезо- и гноетечения. Непосредственной причиной рецидива обычно становится рубцовое заращение дакриостомы. Этому способствует развивающееся в слезных путях послеоперационное воспаление, особенно когда в процессе операции для улучшения вновь созданного пути оттока слезы устанавливаются лагримальные имплантаты. В таких случаях крайне важен послеоперационный уход за конъюнктивальным мешком, зоной риностомы, полостью носа. В арсенале дакриологов имеются различные медикаментозные препараты, направленные на улучшение хирургических результатов и купирование воспаления. Речь идет о топических назальных и глазных глюкокортикостероидах, местных противомикробных препаратах в виде глазных капель и назальных спреев, комбинации данных средств, назальных деконгестантах, изотонических солевых растворах для орошения полости носа и конъюнктивальной полости, системных антибактериальных средствах. Их использование в послеоперационном периоде способствует профилактике рубцовых и инфекционных осложнений, что делает хирургическое лечение патологии слезоотведения более успешным.*

**Ключевые слова:** слезотечение, обструкция носослезного протока, эндоскопическая эндоназальная дакриоцисториностомия, назальные деконгестанты, назальные и глазные глюкокортикостероиды и антибиотики, пероральные антибиотики

Слезотечение (эпифора) – один из самых распространенных клинических симптомов при патологии слезных органов. Причиной его развития может быть как гиперсекреция слезы, так и нарушение слезоотведения (от неправильного положения век, слезных точек, слезных канальцев до дакриостенозов и полной облитерации слезных путей). Независимо от этиологии эпифора существенно влияет на качество жизни пациента [1]. Непроходимость слезоотводящих путей считается наиболее распространенной причиной возникновения слезотечения и может быть

врожденной, если появляется до первого года жизни, и приобретенной [2]. Кроме того, если рассматривать уровень обструкции, ее также можно разделить на непроходимость горизонтального (на уровне слезных точек, верхнего, нижнего, общего слезных канальцев) и вертикального отделов (слезный мешок и носослезный проток). Последняя форма наиболее распространена и чаще всего встречается у женщин среднего возраста [3]. Обструкция носослезного протока обусловлена, в частности, инфекционными (бактериальными, вирусными, грибковыми, паразитарными), воспалитель-



ными (эндогенными, экзогенными), механическими, неопластическими и травматическими причинами [4]. В отсутствие провоцирующих факторов стеноз обычно классифицируется как первичная приобретенная непроходимость.

В литературе описано множество хирургических и медикаментозных методов лечения стеноза вертикального отдела слезоотводящих путей. Но методом выбора, основанного на показателях функционального успеха, признана дакриоцисториностомия [5]. На протяжении многих десятилетий использовался только наружный подход. Сегодня, с появлением ригидных эндоскопов стало возможным выполнение дакриоцисториностомии эндоскопическим эндоназальным доступом. Одним из преимуществ данного метода является возможность визуально идентифицировать хирургические ориентиры, а также оценить анатомические изменения в полости носа, способные повлиять на ход операции (например, искривленная перегородка носа, буллезно-измененная средняя носовая раковина) [6]. Кроме того, эндоскопический осмотр можно проводить в послеоперационном периоде для прямой визуализации процесса заживления. Одной из основных причин неудач после дакриоцисториностомии, как эндоназальной, так и выполненной наружным доступом, является заращение дакриостомы грануляционной тканью с формированием рубцовой мембраны [7]. Для улучшения результатов хирургического вмешательства и предотвращения избыточного рубцевания, а также развития местной инфекции в области дакриостомы независимо от хирургического подхода на послеоперационном этапе используются различные медикаментозные препараты: топические назальные и глазные глюкокортикостероиды (ГКС), местные противомикробные препараты в виде глазных капель и назальных спреев, комбинации этих препаратов, назальные деконгестанты, изотонические солевые растворы для орошения полости носа, а также системные антибактериальные средства [5, 8].

Состав нормальной конъюнктивальной микрофлоры несколько варьируется у разных людей, микроорганизмы могут взаимодействовать друг с другом, а также с защитными механизмами, как системными, так и локальными [9]. В нормальных условиях подобное взаимодействие приводит к балансу, который предотвращает развитие инфекции. Но если этот механизм перестает работать (например, из-за синдрома сухого глаза, обструкции слезоотводящих путей или иммунодефицита), развивается воспаление. Именно поэтому топические противомикробные препараты в форме глазных капель играют ключевую роль в профилактике местных инфекций.

Необходимо отметить, что потенциально в качестве фактора, провоцирующего развитие инфекции, могут

выступать лакримальные имплантаты, которые в ряде случаев устанавливаются на завершающем этапе дакриоцисториностомии. Фактически, действуя как инородное тело, они могут вызывать местное воспаление и колонизацию микроорганизмами [10]. Если лакримальные стенты остаются в дакриостоме в течение длительного периода времени, образующиеся биопленки могут повлиять на процесс послеоперационного заживления и конечный результат [11].

Учитывая потенциальное формирование грануляционной ткани в зоне дакриостомы (как с применением силиконовых стентов, так и без него), для достижения более высоких показателей успеха после дакриоцисториностомии необходимо использовать местные глазные капли, содержащие ГКС. Эти препараты составляют основу послеоперационного лечения, поскольку характеризуются противовоспалительной активностью и предотвращают закрытие дакриостомы [12]. Использование в послеоперационном периоде назальных топических ГКС можно рассматривать как дополнительную местную противовоспалительную терапию. Кроме того, с учетом риска образования корок в области дакриостомы рекомендуется орошать полость носа изотоническим солевым раствором. В некоторых публикациях сообщается о повышении хирургических результатов при использовании в послеоперационном периоде назальных деконгестантов [13, 14].

Рутинное применение системных антибактериальных препаратов нецелесообразно из-за риска развития побочных эффектов. Эти препараты используются только в случае острого дакриоцистита [15, 16].

Таким образом, правильный уход за больными после эндоскопической эндоназальной дакриоцисториностомии, особенно при одномоментной установке лакримальных имплантатов и/или устранении ринологической патологии, приводит к хорошим косметическим и функциональным результатам.

Послеоперационное ведение пациентов должно включать совместные осмотры офтальмолога и ринолога, закапывание антибактериальных и противовоспалительных капель в конъюнктивальный мешок и носовой ход, промывание слезоотводящих путей на оперированной стороне. Применение топических ГКС и антибактериальных препаратов в форме глазных капель и назальных спреев способствует профилактике инфекционного воспаления и рубцового заращения дакриостомы. В схему лечения необходимо включать средства для восстановления состава слезной пленки – слезозаменители.

В настоящее время в арсенале дакриологов имеется большое количество препаратов различных фармакологических групп, в том числе отечественного производства, которые успешно применяются в клинической практике. ☺

## Литература

1. Juri Mandic J., Ivkic P.K., Mandic K., et al. Quality of life and depression level in patients with watery eye. Psychiatr. Danub. 2018; 30 (4): 471–477.



2. Карпищенко С.А., Роднева Ю.А., Карпов А.А. Назальные причины слезотечения у детей. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2021; 3: 244–248.
3. Woog J.J. The incidence of symptomatic acquired lacrimal outflow obstruction among residents of Olmsted County, Minnesota, 1976–2000 (an American Ophthalmological Society thesis). Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 2007; 105: 649–666.
4. Bartley G.B. Acquired lacrimal drainage obstruction: an etiologic classification system, case reports, and a review of the literature. Part 3. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 1993; 9 (1): 11–26.
5. Vinciguerra A., Nonis A., Giordano Resti A., et al. Best treatments available for distal acquired lacrimal obstruction: a systematic review and meta-analysis. Clin. Otolaryngol. 2020; 45 (4): 545–557.
6. Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Фаталиева А.Ф. и др. Коррекция перегородки носа при эндоскопической эндоназальной дакриоцисториностомии. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2019; 25 (4): 15–20.
7. Филева Л.В. Профилактика рубцевания дакриоцисториностомы. Российская оториноларингология. 2020; 19 (3): 37–40.
8. Бржеский В.В., Астахов Ю.С., Кузнецова Н.Ю. Заболевания слезного аппарата. Пособие для практикующих врачей. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Издательство Н-Л, 2009; 92–93.
9. Grzybowski A., Brona P., Kim S.J. Microbial flora and resistance in ophthalmology: a review. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017; 255 (5): 851–862.
10. Becker B.B. Cultures of proximal and distal segments of silicone tubes after dacryocystorhinostomy. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2019; 35 (1): 42–44.
11. Murphy J., Ali M.J., Psaltis A.J. Biofilm quantification on nasolacrimal silastic stents after dacryocystorhinostomy. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2015; 31 (5): 396–400.
12. Sarode D., Bari D.A., Cain A.C., et al. The benefit of silicone stents in primary endonasal dacryocystorhinostomy: a systematic review and meta-analysis. Clin. Otolaryngol. 2017; 42 (2): 307–314.
13. Sosuan G.M.N., Ranche F.K.T., Lagunzad J.K.D. A randomized controlled trial on the effects of oxymetazoline nasal spray after dacryocystorhinostomy among adult patients. BMC Res. Notes. 2020; 13: 236.
14. Korkmaz H., Yao W.C., Korkmaz M., Bleier B.S. Safety and efficacy of concentrated topical epinephrine use in endoscopic endonasal surgery. Int. Forum Allergy Rhinol. 2015; 5 (12): 1118–1123.
15. Boal N.S., Chiou C.A., Sadlak N., et al. Antibiotic utilization in endoscopic dacryocystorhinostomy: a multi-institutional study and review of the literature. Orbit. 2023; 1–7.
16. Wladis E.J., Khan H., Chen V.H. Are systemic antibiotics required during and after dacryocystitis-related dacryocystorhinostomy? Orbit. 2020; 39 (6): 413–414.

## Medical Treatment After Endoscopic Endonasal Dacryocystorhinostomy

S.A. Karpishchenko, PhD, Prof., S.Yu. Astakhov, PhD, Prof., N.Yu. Beldovskaya, PhD, O.Ye. Vereshchagina, PhD, A.A. Karpov

*Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University*

Contact person: Sergey A. Karpishchenko, karpischenkos@mail.ru

*Lacrimation (epiphora) is the main clinical symptom that is most often found in obstructions of the vertical part of the lacrimal tract. Endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy is considered an effective and safe method of surgical treatment of such pathology. Endoscopic technique not only provides high-quality visualization of the surgical intervention area and the possibility of correction of concomitant pathology of the nasal cavity, but also allows you to evaluate the healing process of dacryostomy at the postoperative stage. However, even after performing such an intervention, relapses of the disease, the resumption of lacrimation and suppuration are not excluded. The immediate cause of relapse is usually cicatricial overgrowth of dacryostoma.*

*This is facilitated by postoperative inflammation developing in the lacrimal pathways, especially when lacrimal implants are installed during the operation to improve the newly created tear outflow pathway. In such cases, postoperative care of the conjunctival sac, rhinostomy area, and nasal cavity is extremely important.*

*In the arsenal of dacryologists there are various medications aimed at improving surgical results and relieving inflammation. We are talking about topical nasal and ocular glucocorticosteroids, local antimicrobials in the form of eye drops and nasal sprays, combinations of these agents, nasal decongestants, isotonic saline solutions for irrigation of the nasal cavity and conjunctival cavity, systemic antibacterial agents.*

*Their use in the postoperative period contributes to the prevention of scarring and infectious complications, which makes surgical treatment of lacrimal pathology more successful.*

**Keywords:** *lacrimation, nasolacrimal duct obstruction, endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy, nasal decongestants, nasal and ocular glucocorticosteroids and antibiotics, oral antibiotics*

# Топические лекарственные препараты для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний уха и глаз

С.В. Оковитый, д.м.н., проф., В.А. Приходько

Адрес для переписки: Вероника Александровна Приходько, veronika.prihodko@pharminnotech.com

Для цитирования: Оковитый С.В., Приходько В.А. Топические лекарственные препараты для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний уха и глаз. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (49): 36–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-49-36-48

*В большинстве случаев инфекционно-воспалительные заболевания уха и глаз поддаются местному лечению с использованием этиотропной и/или патогенетической терапии с учетом видовой принадлежности инфекционного агента и клинической симптоматики. Применение комбинированных препаратов позволяет значительно увеличить эффективность лечения, достичь выздоровления в более короткие сроки и значительно повысить качество жизни пациентов. В статье проанализированы современные монокомпонентные и комбинированные лекарственные препараты, применяемые в офтальмологической и оториноларингологической практике для топического лечения инфекционно-воспалительных заболеваний.*

**Ключевые слова:** отит, конъюнктивит, антибактериальные средства, противогрибковые средства, стероидные противовоспалительные средства, нестероидные противовоспалительные средства, комбинированные лекарственные препараты

## Введение

Инфекционно-воспалительные заболевания уха и глаз относятся к распространенным патологиям – частота встречаемости до 11% (свыше половины – у детей до пяти лет) [1] и 3,5% [2] соответственно.

Инфекционно-воспалительные заболевания глаз объединяют широкий спектр патологий, включая кератит (воспаление роговицы), конъюнктивит и кератоконъюнктивит, блефарит (воспаление краев век), ячмень (гордеолум, воспаление волосяного мешочка ресницы или сальной железы Цейса), склерит и эписклерит, иридоциклит (воспаление радужки и ресничного тела), эндофтальмит (воспаление внутренних оболочек глазного яблока) [3].

Как правило, возбудителями блефарита являются стафилококки, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, конъюнктивита – стафилококки, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, дакриоцистита – стафилококки, *P. aeruginosa* и *E. coli*, кератита – коагулазонегатив-

ные стафилококки, *P. aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, эндофтальмита – *S. viridians*, *S. pneumoniae* и коагулазонегативные стафилококки [4]. Следует отметить, что конъюнктивит имеет преимущественно вирусную этиологию и в 60–90% случаев вызывается аденовирусами [3]. Наиболее характерными симптомами бактериального кератита, конъюнктивита и кератоконъюнктивита являются боль, слезотечение, инъекция сосудов конъюнктивы, ухудшение или затуманивание зрения и гнойное отделяемое. Эндофтальмит сопровождается сильной болью, покраснением глаз, ухудшением зрения и гипопионом [3].

Инфекционно-воспалительные заболевания уха, подлежащие местной терапии, включают острые и хронические наружные и средние отиты. В 90% случаев возбудителями наружного отита являются бактерии, чаще *P. aeruginosa* (20–60%), *S. aureus* (10–70%), *S. epidermidis* (до 9%) и бета-гемолитические стрептококки (до 5%). Отмечается высокая

распространенность коинфекций, в большинстве случаев вызываемых *P. aeruginosa* и *S. aureus* [5, 6]. Проявлением наружного отита может быть локализованный фурункул (обычно вызываемый *S. aureus*) или диффузная инфекция всего слухового прохода (острый диффузный наружный отит). К характерным симптомам острого наружного отита относятся выраженная боль, эритема, зуд, оторрея и отек ушного канала, иногда приводящий к снижению слуха [6].

Основными возбудителями острого среднего отита являются *S. pneumoniae* (49%) и *Haemophilus influenzae* (29%). *Moraxella catarrhalis* обнаруживается, по разным данным, у 6–28% пациентов, нередко в составе коинфекций с указанными бактериями. *S. pyogenes* обуславливают до 30% случаев развития острого среднего отита [7, 8]. Наиболее характерно возникновение среднего отита у детей в возрасте от трех месяцев до трех лет. Симптоматика заболевания включает сильную боль, повышение температуры тела, отечность слухового канала и барабанной перепонки, сопровождающиеся ухудшением слуха, при перфорации барабанной перепонки – гнойное, серозное или смешанное отделяемое [9].

Рациональное применение лекарственных средств различных групп позволяет добиться быстрой элиминации патогенных микроорганизмов, уменьшения воспаления, боли и зуда и в конечном итоге повышения качества жизни больного. Одним из оптимальных способов решения этой задачи считается использование комбинированных лекарственных препаратов, содержащих активные вещества этиотропной и патогенетической направленности. Речь идет об антибактериальных, противовоспалительных средствах и местных анестетиках.

### Антибактериальные средства

Антибактериальные средства, входящие в состав монокомпонентных и комбинированных препаратов для топического применения при болезнях уха и глаз, включают [10]:

1) антибиотики:

- ✓ аминогликозиды (тобрамицин, гентамицин, неомицин, фрамицетин, нетилмицин);
- ✓ полипептиды (полимиксин В, колистиметат натрия, грамицидин);
- ✓ тетрациклин (тетрациклин, ролитетрациклин);
- ✓ амфениколы (хлорамфеникол);
- ✓ ансамицины (рифамицин);

2) синтетические химиотерапевтические средства:

- ✓ фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин);
- ✓ сульфаниламиды (сульфацетамид);

3) антисептики (кислота борная, цинка сульфат, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламоний, пиклосидин).

Выбор антимикробных лекарственных средств в офтальмологии и оториноларингологии основан на их активности в отношении наиболее часто встречаю-

щихся патогенов, фармакокинетики, интраокулярной биодоступности и проникновении во внутреннее ухо, а также вероятности развития системных нежелательных эффектов. Основными проблемами при выборе являются резистентность микроорганизмов, низкая тканевая биодоступность и токсичность препаратов [7, 11].

Как и при инфекциях других локализаций, продолжительность терапии при заболеваниях уха и глаз зависит от тяжести заболевания и динамики процесса, но не менее одной недели. При чрезмерно длительном использовании антибактериальных средств существует значительный риск суперинфекции. Использование комбинаций антибиотиков в общем случае нежелательно, но может быть рекомендовано при выявлении по результатам культивирования высокорезистентных штаммов микроорганизмов [11].

### Антибиотики

Группа аминогликозидов, включающая тобрамицин, гентамицин, неомицин и фрамицетин, при заболеваниях уха и глаз применяется уже давно. Эти антибиотики оказывают дозозависимое бактерицидное действие за счет связывания с 30S-субъединицей бактериальной рибосомы и нарушения элонгации синтезируемого белка, что приводит к некорректной трансляции матричной РНК [12]. Аминогликозиды активны в отношении большинства грамотрицательных аэробных и факультативно анаэробных бактерий и малоактивны против грамотрицательных анаэробов и большинства грамположительных микроорганизмов. Гентамицин в наибольшей степени активен против *S. aureus*, включая полирезистентные штаммы, и *Haemophilus influenzae*, тобрамицин – против *P. aeruginosa*. Чувствительность метициллинрезистентного *S. aureus* (MRSA) к тобрамицину на территории Европы превышает 50% [13].

Нетилмицин высокоактивен против *H. influenzae* и других распространенных патогенов, высокоэффективен против гентамицин- и тобрамицин-резистентных грамотрицательных палочек [14], а также может превосходить гентамицин по клинической эффективности при бактериальных инфекциях глаз [15]. Фрамицетин идентичен по структуре неомицину В (> 90% неомицина) [16].

Системная абсорбция аминогликозидов при местном применении составляет от 0,5 до 5%, при этом воспаление среднего уха способствует их проникновению как во внутреннее ухо, так и в системный кровоток. Аминогликозиды обладают нефро- и ототоксичностью при системной абсорбции (наибольшая ототоксичность характерна для неомицина), а также могут вызывать отек сетчатки, интратетинальные кровоизлияния и нарушения зрения, в том числе при топическом применении [17–19]. Некоторые токсичные продукты воспаления или распада бактерий потенцируют ототоксические эффекты аминогликозидов [7].

Полимиксин В – смесь полимиксинов В1, В1-1, В2, В3 и В6, полипептидный антибиотик, оказывающий бактерицидный эффект за счет связывания негативно заряженных сайтов на поверхности липополисахаридного слоя и нарушения электростатического равновесия и целостности наружной мембраны, приводящего к лизису клетки. Таким образом, характерная особенность этого антибиотика заключается в связывании и инактивировании бактериальных эндотоксинов липополисахаридной природы. К полимиксину В чувствительны многие грамотрицательные (*H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *E. coli*), но не грамположительные микроорганизмы. Особое клиническое значение имеет активность препарата в отношении *P. aeruginosa*, которая напрямую зависит от концентрации [20].

Препарат характеризуется перекрестной резистентностью с колистином, а также перекрестной аллергенностью с аминогликозидами. Препарат плохо проникает через тканевые и гистогематические барьеры, в связи с чем развитие системных нежелательных реакций при инстилляциях глазных капель маловероятно. При истончении или перфорации барабанной перепонки полимиксин В может вызывать ототоксические реакции, выраженность которых сопоставима или превосходит таковую аминогликозидных антибиотиков [7, 21, 22].

Колистиметат натрия (полимиксин Е) – циклический полипептидный антибиотик, родственник по структуре и схожий по свойствам с полимиксином В. Как и последний, колистин нарушает проницаемость внешней мембраны бактерий, что сопровождается гибелью клеток. Колистин высокоэффективен в отношении *P. aeruginosa* и других грамотрицательных бактерий (*H. influenzae*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp.), а также некоторых грибов, но не активен против *S. aureus*. Важным преимуществом данного препарата является отсутствие перекрестной резистентности с другими антибиотиками широкого спектра действия. Колистин может использоваться при инфекционно-воспалительных заболеваниях глаза, вызванных мультирезистентной *P. aeruginosa* [23, 24]. Способность колистиметата натрия проникать через слизистую оболочку глаза достаточно низкая, однако его абсорбция повышается при воспалении. Наиболее значимые системные побочные эффекты колистина включают нейро- и нефротоксические реакции, но риск их развития на фоне применения препаратов в рекомендованных режимах минимален [25].

Тетрациклин – антибиотик – родоначальник группы тетрациклинов. Оказывает бактериостатическое действие за счет подавления синтеза белка вследствие нарушения образования комплекса между транспортной РНК и рибосомой. Активен в отношении многих грамположительных (*Staphylococcus* spp., включая *S. aureus*, *E. coli*) и гра-

мотрицательных микроорганизмов (*H. influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* spp.) и не действует на *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*, *Proteus* spp., *Serratia* spp.

Тетрациклин создает значительные концентрации в слезной жидкости, проникает в ткани глаза через неповрежденный эпителий, накапливается в водянистой влаге, сосудистой оболочке и сетчатке глаза, а также достаточно хорошо всасывается в системный кровоток. Использование мазей обеспечивает высокую интраокулярную биодоступность тетрациклина по сравнению с водными растворами [26].

Ролитетрациклин – полусинтетическое производное-пролекарство тетрациклина, отличающееся повышенной стабильностью в водных растворах [27]. Тетрациклин дополнительно подавляет коллагенолитический процесс при химических ожогах роговицы [28] и уменьшает сухость глаз за счет ингибирования матриксных металлопротеиназ и продукции провоспалительных цитокинов [29]. При нарушении барьерной функции барабанной перепонки тетрациклин повреждает волосковые клетки, однако риск явлений ототоксичности при его использовании ниже, чем на фоне применения полимиксинов и хлорамфеникола [30].

Хлорамфеникол – антибиотик бактериостатического действия, ингибирующий биосинтез белка на уровне 50S-субъединицы рибосомы на этапе трансфера аминокислот, переносимых тРНК. Хлорамфеникол активен в отношении многих видов грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) и грамотрицательных бактерий (*N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *E. coli*). Устойчивость микроорганизмов, в том числе *S. aureus*, к хлорамфениколу развивается относительно медленно [13].

При местном применении хлорамфеникол проникает в водянистую влагу, системный кровоток и центральную нервную систему, хорошо распределяется в жидкостях организма (ликвор, желчь, грудное молоко), проникает через плацентарный барьер. Случаи гипоплазии костного мозга вследствие длительного инстилляционного применения хлорамфеникола редки [10]. Ототоксические реакции при топическом применении хлорамфеникола у человека встречаются достаточно редко [7, 30].

Грамицидин (грамицидин D) – пептидный антибиотик, состоящий из изомеров грамицидина А, В и С в соотношении 80, 5 и 15%. Грамицидины обладают ионофорной активностью и образуют поры в мембранах бактериальных клеток и органелл, что приводит к потере клеткой электролитов, нарушению ионных градиентов, блокаде репликации ДНК, биосинтеза белка и продукции АТФ. Спектр действия грамицидина D ограничен грамположительными бактериями, такими как *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, однако активность препарата наблюдается и в отношении полирезистентных патогенов [31–33]. Токсические реакции на грамицидин

со стороны слухового аппарата и органов зрения в литературе не описаны.

Рифамицин – антибиотик из группы ансамицинов, оказывающий бактерицидное действие путем комплексообразования с ДНК-зависимой РНК-полимеразой, что нарушает процесс транскрипции. Препарат проявляет активность в отношении *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (в том числе *S. pneumoniae*), *N. gonorrhoeae*, в более высоких концентрациях – также *E. coli* и *Proteus* spp. [34]. Препараты рифамицина – одни из немногих, которые могут быть использованы при перфорации барабанной перепонки [10].

Характерным побочным эффектом рифамицина является розовая окраска барабанной перепонки, видимая при отоскопии, а также окрашивание биологических жидкостей в красно-розовый цвет. Рифамицин не обладает ототоксичностью и может применяться при перфоративных острых средних отитах без риска развития ототоксических реакций. При местном использовании в форме ушных капель препарат характеризуется низкой системной абсорбцией, но может отягощать существующие заболевания печени [10, 34]. Рифамицин характеризуется невысоким сенсibiliзирующим потенциалом, а также не вступает в перекрестное взаимодействие с другими перечисленными антибиотиками [34].

#### Синтетические антибактериальные средства

Фторхинолоны – бактерицидные средства широкого спектра действия, фторированные производные 4-хинолона. Механизм действия фторхинолонов заключается в ингибировании бактериальной ДНК-топиомеразы II (ДНК-гиразы) и, в значительно меньшей степени, – ДНК-топиомеразы IV – ферментов, участвующих в процессах компактизации и репликации ДНК, транскрипции, расхождения хромосом и клеточного деления.

Ципрофлоксацин оказывает клинически значимое бактерицидное действие на активные и покоящиеся формы многих аэробных грамположительных (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*) и грамотрицательных микроорганизмов (*H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*). *In vitro* подтверждена варьирующая активность соединения против штаммов *M. catarrhalis* и *N. gonorrhoeae*. Умеренной чувствительностью к препарату обладает *C. trachomatis*. Норфлоксацин высокоактивен против *Neisseria* spp., *M. catarrhalis*, *Pseudomonas* spp., *Chlamydia* spp., а также стафилококков и стрептококков [35].

Бактерицидная активность фторхинолонов первого поколения (ципрофлоксацин, норфлоксацин и офлоксацин) сравнима с таковой представителя второго поколения – левофлоксацина, но последний может быть более эффективным против атипичных возбудителей бактериальных инфекций глаза и стрептококков [36]. Левофлоксацин также высокоэффективен в отношении мультирезистентных изолятов. Фторхинолоны второго (левофлоксацин)

и третьего поколений (моксифлоксацин) высокоэффективны против как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, обеспечивают микробиологическую эрадикацию в течение достаточно коротких курсов лечения [37].

В сравнительных исследованиях инстилляции глазных капель левофлоксацина обеспечивали создание большей концентрации активного вещества в слезе, водянистой влаге и стекловидном теле по сравнению с офлоксацином и ципрофлоксацином. Проникновение левофлоксацина в переднюю камеру глаза облегчается механизмом его активного транспорта. Применение комбинации фторхинолонов и препаратов, содержащих соли металлов (цинка сульфат), ассоциируется со значительным снижением проникающей способности антибактериальных агентов [36]. Препараты фторхинолонов могут использоваться при перфорации барабанной перепонки [10].

Частота побочных эффектов на фоне терапии левофлоксацином сравнима с таковой при использовании плацебо [36]. Левофлоксацин также обладает наименьшей токсичностью для кератоцитов и эндотелиоцитов *in vitro* по сравнению с другими фторхинолонами [38]. Перекрестная резистентность бактерий развивается только в пределах группы хинолонов и не распространяется на препараты других групп, например бета-лактамы или аминогликозидные антибиотики. Резистентность бактерий к фторхинолонам развивается сравнительно медленно и может исчезать со временем [36]. Тем не менее прослеживается тенденция к распространению резистентности к ципрофлоксацину среди штаммов *P. aeruginosa*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli* и *K. pneumoniae* [39].

Сульфациетамид – производное сульфаниламида широкого спектра действия. Механизм действия сульфаниламидов основан на их структурном сходстве с парааминобензойной кислотой (ПАБК), что обеспечивает их конкурентный антагонизм. Вытесняя ПАБК из связи с дигидроптероатсинтетазой, сульфаниламиды нарушают синтез дигидро- и тетрагидрофолиевой кислот, а впоследствии – нуклеиновых кислот у бактерий. Сульфациетамид активен в отношении грамположительных (*S. aureus*, *S. pneumoniae*) и грамотрицательных микроорганизмов (*H. influenzae*, *Neisseria* spp., *Chlamydia* spp., *E. coli*), однако в последнее время распространенность резистентных к сульфаниламидам штаммов значительно возросла [40].

При использовании глазных капель сульфациетамид хорошо всасывается и создает высокие концентрации в водянистой влаге, синовиальной, плевроальной и перитонеальной жидкостях [41]. В настоящий момент разработаны полимерные пленки, содержащие раствор сульфациетамида, обеспечивающие его контролируемое высвобождение и большую интраокулярную биодоступность [40]. Топические препараты сульфаниламидов редко вызывают системные

Таблица 1. Активность антибактериальных средств в отношении микроорганизмов, наиболее часто вызывающих инфекции уха или глаз

Антибактериальное средство	<i>S. aureus</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	MIC <sub>50</sub>	Источник	MIC <sub>50</sub>	Источник	MIC <sub>50</sub>	Источник	MIC <sub>50</sub>	Источник
Гентамицин	0,25	[13]	0,5	[13]	1,0	[13]	4,0	[13]
Тобрамицин	0,25	[13]	0,5	[13]	0,5	[13]	16	[13]
Неомицин	3,0	[43]	16	[59]	128	[59]	128	[59]
Нетилмицин	0,25	[13]	0,25	[13]	4,0	[13]	4,0	[13]
Хлорамфеникол	4–8	[44]	0,5	[45]	128	[59]	2	[59]
Полимиксин В	64	[59]	1	[59]	≤ 1	[46]	128	[59]
Колистиметат	–	–	–	–	0,5	[47]	16	[48]
Тетрацилин	≤ 4	[49]	0,25	[50]	34,2	[51]	0,5	[52]
Рифамицин	0,008–0,015	[53, 60]	1	[60]	32	[60]	0,12	[60]
Ципрофлоксацин	0,5	[13]	0,008	[13]	0,12	[13]	1,0	[13]
Норфлоксацин	1,6	[54]	< 0,05	[54]	0,8	[54]	–	–
Офлоксацин	0,25	[55]	4	[55]	1	[56]	1	[57]
Левифлоксацин	0,5	[58]	0,015	[48]	1	[58]	1,0	[58]
Моксифлоксацин	0,06	[13]	0,015	[13]	1,0	[13]	0,12	[13]

Примечание. MIC<sub>50</sub> (мкг/мл) – минимальная концентрация антибиотика, ингибирующая рост 50% культур определенного микроорганизма.

побочные эффекты, однако обладают достаточно высоким аллергизирующим потенциалом [41].

Антисептики играют вспомогательную роль в топической терапии заболеваний уха и глаз, но при бактериальном конъюнктивите могут использоваться в дополнение к фторхинолонам (например, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний, пиклосидин) [42].

Сравнительная *in vitro* активность антибактериальных средств в отношении микроорганизмов, наиболее часто вызывающих инфекции уха и глаз, отражена в табл. 1 [13, 43–60].

### Противогрибковые средства

Клотримазол – противогрибковое средство группы имидазолов. Его механизм действия заключается в изменении проницаемости клеточных мембран за счет влияния на синтез эргостерола и связывания с фосфолипидами клеточной стенки грибов. Клотримазол подавляет синтез белков, липидов, нуклеиновых кислот, полисахаридов, нарушает электролитный обмен и репликацию ДНК. Он активен в отношении дерматофитов (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*), дрожжей (*Candida* spp.), простейших (*Trichomonas vaginalis*) и некоторых грамположительных бактерий [61]. В отношении *Aspergillus* spp. препарат не активен. Монокомпонентные препараты клотримазола практически не обладают ототоксичностью [62, 63], однако в лечении наружных отитов он используется в основном при наличии бактериально-грибковых ассоциаций в виде фик-

сированных комбинаций с антибактериальным, противовоспалительным и анестезирующим компонентами.

Основными возбудителями грибкового поражения наружного слухового прохода являются плесневые грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. При кандидозном наружном отите могут быть использованы 1%-ные растворы клотримазола, нафтифина или хлорнитрофенола в виде аппликаций на турундах 5–10 минут каждая два раза в сутки в течение 10–14 дней. Терапию можно продолжить в течение 14 дней после стихания клинических признаков и/или до получения трехкратного отрицательного лабораторного анализа. При наружном отите, вызванном плесневыми грибами, препаратом выбора для проведения местного лечения является 1%-ный раствор нафтифина, применяемый по аналогичной схеме, но время экспозиции – 10–15 минут. Средняя длительность применения препаратов составляет примерно четыре недели [64, 65].

### Стероидные противовоспалительные средства

Глюкокортикоиды (ГК) в офтальмологии и оториноларингологии используются в топических формах (глазные, ушные и назальные капли, глазные мази) в качестве местных противовоспалительных средств самостоятельно или в составе комбинированных препаратов. ГК подавляют выработку медиаторов воспаления, угнетают пролиферацию Т-лимфоцитов, активность В-лимфоцитов и выработку иммуноглобулинов, ингибируют интра-

ретиальную миграцию иммунных клеток, снижают экспрессию фактора роста VEGF и уменьшают проницаемость гематоретинального барьера. При местном применении ГК оказывают выраженный противовоспалительный, противоаллергический, противозудный, антиэкссудативный и антипролиферативный эффекты [66, 67].

Показания к применению ГК в офтальмологии включают заболевания глаз аллергической природы (дерматит век, блефарит, конъюнктивит и кератоконъюнктивит), воспалительные заболевания переднего (блефарит, конъюнктивит, склерит, глубокий кератит без поражения эпителия, ирит, иридоциклит) и заднего отделов глаза (хориоидит, хориоретинит, неврит зрительного нерва), воспалительные реакции после травм и операций, а также восстановление прозрачности роговицы и подавление неоваскуляризации после перенесенных кератитов, химических и термических ожогов [66, 67].

Основным недостатком ГК в аспекте применения при заболеваниях глаза является их малая внутриглазная биодоступность, обусловленная наличием эпителиального и соединительнотканного барьеров, постоянным обновлением и оттоком слезной жидкости, а также плохой растворимостью липофильных молекул ГК в водных средах [68]. Современные лекарственные формы, обеспечивающие улучшенную интраокулярную биодоступность ГК, включают глазные мази, гели, эмульсии и суспензии, в том числе с наночастицами.

В то же время отток слезной жидкости по носослезному каналу опосредует системную абсорбцию ГК, что наряду с местным иммуносупрессорным и антипролиферативным воздействием обуславливает развитие наиболее часто встречаемых побочных эффектов [68]. При всасывании в кровоток на фоне длительного использования ГК могут вызывать характерные побочные эффекты, в частности дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и атрофию надпочечников, перераспределение жировой клетчатки, атрофию кожи и ее производных, изъязвление желудочно-кишечного тракта, повышение артериального и внутриглазного давления, развитие катаракты, снижение минеральной плотности костей. Риск развития системных побочных эффектов топических ГК снижается при их использовании строго в рамках рекомендованного периода. Кроме того, применение препаратов с высоким профилем безопасности ассоциируется с уменьшением данного риска [10, 68–70]. Так, топический ГК фторметолон вызывает повышение внутриглазного давления гораздо реже (8,5% пациентов) и в меньшей степени ( $\Delta P = 2,56$  мм рт. ст.), чем дексаметазон (62,5% пациентов и  $\Delta P = 8,58$  мм рт. ст. соответственно) [71].

Местным антипролиферативным эффектом ГКС может быть обусловлена атрофия роговицы и прилежащих тканей, что особенно важно при уже

имеющемся истончении роговицы (например, при кератоконусе) [10, 71]. Хотя интравитреальная биодоступность ГК в виде глазных капель и мазей оценивается сравнительно невысоко [66], истончение эпителия роговицы способствует ее существенному увеличению, в то время как одновременная инстилляция антибиотиков, напротив, может снижать ее [68]. Установлено, что наличие кератоконуса, а также дистрофии Фукса увеличивает риск повышения внутриглазного давления, приводящего к развитию вторичной глаукомы. Таким образом, местное применение ГК при заболеваниях, вызывающих дистрофию роговицы, требует тщательного мониторинга внутриглазного давления [71–73].

Длительное применение топических ГК также сопряжено с увеличением риска формирования задней субкапсулярной катаракты (особенно у пожилых пациентов), снижением местного иммунитета и сопротивляемости инфекциям, ухудшением заживления повреждений роговицы и склеры, возникновением мидриаза, птоза, тромбоза сосудов сетчатки и атрофии зрительного нерва [68].

В оториноларингологии препараты, содержащие ГК (чаще в комбинации с антибактериальными средствами), применяются при наружном и среднем отите инфекционной и неинфекционной этиологии. Их включение в комбинированные рецептуры позволяет блокировать каскад медиаторных реакций и уменьшить выраженность местного воспаления, что обеспечивает уменьшение боли, отека, зуда, экссудации и эритемы [7]. Системная абсорбция и риск ассоциированных побочных эффектов при использовании ГК в форме ушных капель минимальны [74]. В отличие от нестероидных противовоспалительных средств ГК не обладают ототоксичностью [7].

Сравнительная характеристика ГК для местного применения в офтальмологии и оториноларингологии приведена в табл. 2.

### **Нестероидные противовоспалительные препараты**

Группа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в составе средств для лечения отитов представлена феназоном и холина салицилатом. НПВП ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ) 1 и 2, блокируя образование провоспалительных простагландинов и тромбоксана A<sub>2</sub> из арахидоновой кислоты. В результате уменьшаются воспаление, боль, эритема, отек, зуд и экссудация.

Феназон – производное пиразолона, неселективный ингибитор ЦОГ. По анальгезирующей и жаропонижающей активности феназон близок к производным салициловой кислоты. Противовоспалительная активность препарата, по имеющимся данным, уступает его анальгетической активности [75]. При попадании во внутреннее ухо и системной абсорбции феназон способен вызывать ототоксические реакции, угнетение костномозгового кроветворения и образование язвенных дефектов желудочно-ки-

Таблица 2. Сравнительная характеристика ГК для местного применения в офтальмологии и оториноларингологии

№	Наименование	Наличие галогена	Активность	Лекарственные формы
<i>ГК, входящие в состав монопрепаратов</i>				
1	Гидрокортизон <sup>1</sup>	Нет	Низкая	Глазная мазь (0,5, 1, 2,5%)
2	Дезонид <sup>1</sup>	Нет	Низкая	Глазные капли (0,25%), глазная мазь (0,25%)
3	Преднизолон ацетат <sup>1,2</sup>	Нет	Низкая	Глазная суспензия (1%)
4	Дексаметазон <sup>1,3</sup>	Да (фтор)	Средняя	Глазные и ушные капли (0,1%)
5	Фторметолон ацетат <sup>1,3</sup>	Да (фтор)	Средняя	Глазные капли (0,1%)
6	Лотепреднола этабонат <sup>1,4</sup>	Да (хлор)	Средняя	Глазной гель (0,5%)
7	Бетаметазона динатрия фосфат <sup>3</sup>	Да (фтор)	Высокая	Глазные капли и ушные капли (0,1%)
8	Беклометазона дипропионат <sup>3</sup>	Да (хлор)	Высокая	Ушные капли (0,025%)
9	Дифлупреднат <sup>1,4</sup>	Да (фтор)	Высокая	Глазная эмульсия (0,05%)

<sup>1</sup> Входит в состав монопрепаратов.

<sup>2</sup> Не зарегистрирован в России в формах для применения в офтальмологии и/или оториноларингологии.

<sup>3</sup> Входит в состав комбинированных препаратов.

<sup>4</sup> Не зарегистрирован в России.

шечного тракта [10]. Препарат не применяется при наружном отите, но в комбинации с лидокаином может использоваться для уменьшения оталгии при остром среднем отите [76].

Холина салицилат – производное салициловой кислоты, неселективный ингибитор ЦОГ, в кислой среде также оказывающий противомикробный и противогрибковый эффекты. Препарат характеризуется анальгетической активностью и может использоваться для симптоматического лечения ушной боли при остром среднем, хроническом среднем и наружном отите, мiringите. При местном применении холина салицилат не оказывает системного действия [10].

Следует помнить, что применение НПВП при среднем отите возможно только при сохранении целостности барабанной перепонки (в первые дни развития процесса). При неясной клинической картине, наличии перфорации или вероятности ее возникновения можно применять либо антибактериальные ушные капли (фторхинолоны, рифамицин), либо, при наличии шунта барабанной перепонки, комбинации фторхинолона и ГК (Комбинил). Применение этой комбинации возможно также при сохранении целостности барабанной перепонки.

### Местные анестетики

Местные анестетики достаточно часто используются в качестве средств для топического применения в офтальмологии и оториноларингологии. Механизм их действия заключается в блокаде быстрых натриевых каналов нейрональной мембраны, что препятствует возникновению и распространению потенциала действия. Препараты этой группы нередко комбинируют с противомикробными агентами и противовоспалительными средствами, что позволяет увеличить анальгетический и противозудный эффекты

последних. Особенностью действия местных анестетиков является более быстрое (одна-две минуты) наступление эффекта по сравнению с противовоспалительными препаратами [7].

Монопрепараты местных анестетиков, содержащие проксиметакаин, оксибупрокаин или лидокаин, как правило, не применяются при инфекционно-воспалительных заболеваниях глаз и используются для проведения поверхностной анестезии глазного яблока [77].

Местные анестетики могут оказывать токсическое действие на клетки роговицы при длительном использовании или в высоких концентрациях [77]. Лидокаин обладает не только большей анестезирующей активностью, но и более высокой степенью проникновения в переднюю камеру глаза по сравнению с прокакаином [78]. Скорость инактивации прокаина больше скорости его проникновения через слизистые оболочки, в связи с чем при топическом применении он не оказывает системного эффекта [10].

В оториноларингологии доминирующим анестетиком для топического применения в составе комбинированных лекарственных препаратов является лидокаин, значительно превосходящий по эффективности терминальной анестезии реже используемый прокаин.

### Комбинированные лекарственные препараты

Традиционно применение топических комбинированных препаратов при болезнях уха и глаз преследует цель добиться одновременно этиотропного, патогенетического и симптоматического воздействия на патологический процесс. Большинство выпускаемых комбинированных препаратов содержат антибактериальный и противовоспалительный компоненты. К ушным каплям иногда добавляют местный анестетик для достижения более быстрого обезболивающего эффекта.

Сочетание двух лекарственных веществ в одном флаконе способно улучшить приверженность больного лечению за счет сокращения времени, необходимого для введения капель, частоты использования и общего количества используемых флаконов. Кроме того, использование одного лекарственного препарата, а не нескольких снижает ежедневные затраты на проводимую терапию. Сокращается также время закапывания капель и потенциально повышается их эффективность за счет устранения эффекта вымывания ранее закапанного препарата.

Кроме того, в фиксированной комбинации суммарное количество получаемых пациентом консервантов будет меньше, чем при использовании разных препаратов, что может улучшить переносимость лечения (особенно актуально при неонатальных конъюнктивитах).

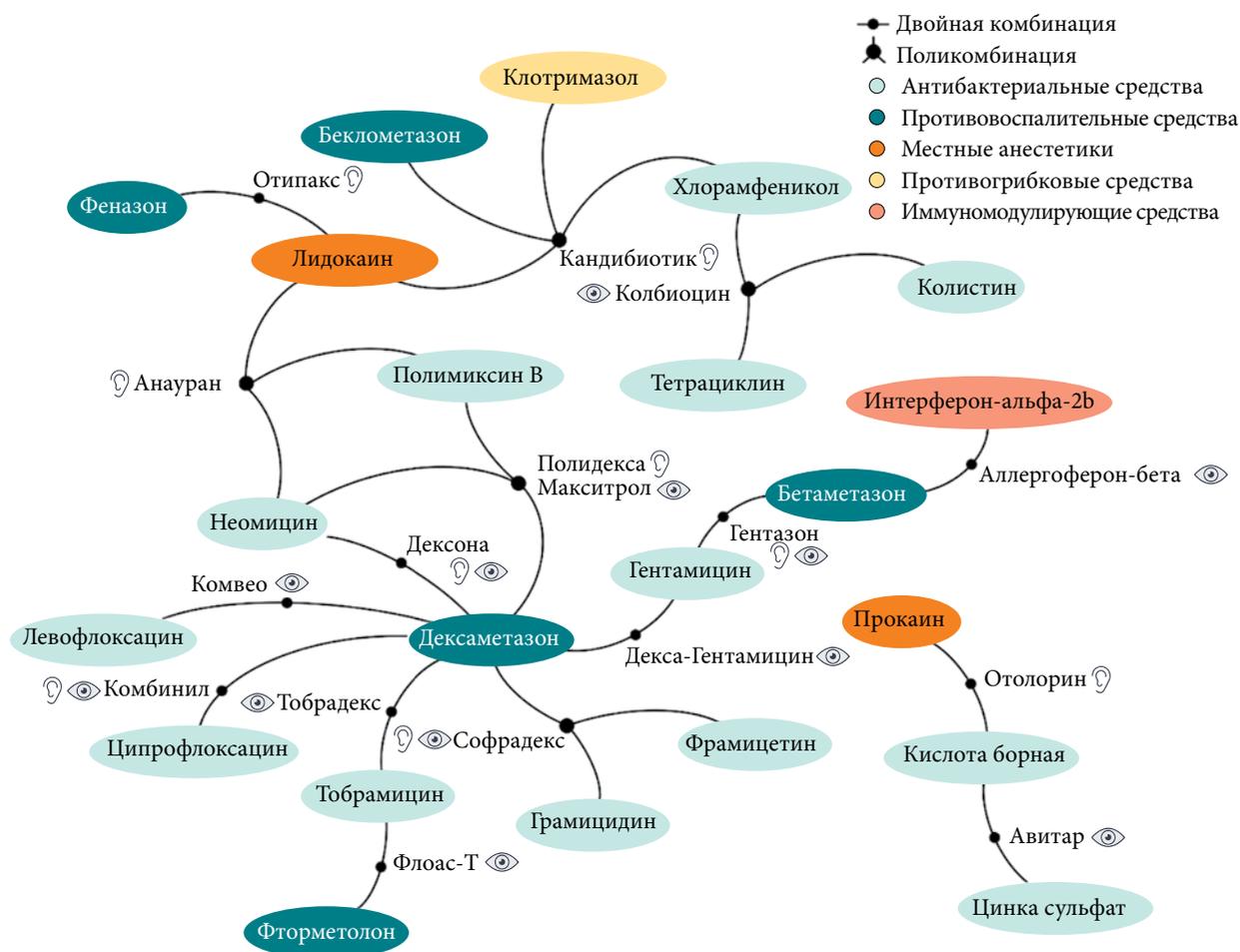
Примером комбинированных глазных/ушных капель является комбинация ципрофлоксацина и дексаметазона, зарегистрированная в России под торговым названием Комбинил. На данный момент это единственная в РФ комбинация фторхинолона и ГК,

используемая как в офтальмологии, так и в оториноларингологии.

Данная комбинация включена в клинические рекомендации по лечению наружного и среднего отита у детей (с одного года) и взрослых. За рубежом комбинация ципрофлоксацина и дексаметазона зарегистрирована для лечения отита у детей с шести месяцев, что служит подтверждением безопасности данной комбинации [76, 79, 80].

В качестве вспомогательного вещества Комбинил содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин, который способен образовывать комплексы с молекулами лекарственных веществ, увеличивая их растворимость, стабильность в среде физиологических жидкостей и при хранении, усиливая фармакологическую активность, пролонгируя терапевтическое действие, снижая побочные эффекты, в том числе раздражающее действие на слизистые [81].

Современный ассортимент комбинированных глазных капель, мазей и ушных капель для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний представлен на рисунке и в табл. 3.



Комбинированные лекарственные препараты для применения при инфекционно-воспалительных заболеваниях в офтальмологии и отологии

Таблица 3. Характеристика состава и особенностей применения глазных и ушных капель комбинированного состава

Препарат	Компоненты			
	антибактериальный	противовоспалительный	местноанестезирующий	противогрибковый
<i>Глазные капли и мази</i>				
Колбиоцин (мазь)	Хлорамфеникол, коллестиметат, тетрациклин	–	–	–
Макситрол	Полимиксин В, неомицин	Дексаметазон	–	–
Тобрадекс	Тобрамицин	Дексаметазон	–	–
Флоас-Г	Тобрамицин	Фторметолон	–	–
Декса-Гентамицин	Гентамицин	Дексаметазон	–	–
Комвео	Левовфлоксацин	Дексаметазон	–	–
Авитар	Кислота борная, цинка сульфат	–	–	–
<i>Ушные капли</i>				
Отипакс	–	Феназон	Лидокаин	–
Кандибиотик	Хлорамфеникол	Беклометазон	Лидокаин	Клотримазол
Анауран	Полимиксин В, неомицин	–	Лидокаин	–
Полидекса	Полимиксин В, неомицин	Дексаметазон	–	–
Отолорин	Кислота борная	–	Прокаин	–
<i>Глазные и ушные капли</i>				
Гентазон	Гентамицин	Дексаметазон	–	–
Дексона	Неомицин	Дексаметазон	–	–
Комбинил	Ципрофлоксацин	Дексаметазон	–	–
Софрадекс	Грамицидин, фрамицетин	Дексаметазон	–	–

<sup>1</sup> В инструкции по применению не сказано, с какого возраста препарат можно использовать у детей. Однако информация из открытых источников предполагает возможность применения препарата с двух лет [75], [www.drugs.com/cons/maxitrol.html](http://www.drugs.com/cons/maxitrol.html) (дата обращения – 08.12.2023).

<sup>2</sup> У детей до года, а также при беременности и лактации препарат можно использовать только в случае крайней необходимости.

<sup>3</sup> В инструкции по применению не сказано, с какого возраста препарат можно использовать у детей. Однако информация из открытых источников предполагает возможность применения препарата с двух лет [77], [www.mayoclinic.org/drugs-supplements/neomycin-polymyxin-b-and-dexamethasone-ophthalmic-route/side-effects/drg-20406312?p=1](http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/neomycin-polymyxin-b-and-dexamethasone-ophthalmic-route/side-effects/drg-20406312?p=1) (дата обращения – 08.12.2023).

<sup>4</sup> При бактериальных воспалительных заболеваниях уха.

<sup>5</sup> При бактериальных воспалительных заболеваниях глаз и его придатков.

<sup>6</sup> Препарат противопоказан детям грудного возраста и с осторожностью применяется у детей младшего возраста.

Основные цели проводимой топической терапии при заболеваниях уха и глаз – элиминация возбудителя, устранение клинических симптомов, профилактика распространения инфекционного процесса и развития его осложнений. Выбор оптимальных топических препаратов для данных целей является эмпирическим и основан на знаниях о наиболее частых возбудителях заболеваний и состоянии антибиотикорезистентности (в первую очередь локальных, региональных и национальных) в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Лечение воспалительных заболеваний наружного уха предполагает целый комплекс мероприятий – этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. При лечении неосложненных наружных отитов, как правило, достаточно применения местных лекарственных препаратов. При этом нет

необходимости в проведении системной антибактериальной терапии. Быстрый клинический эффект достигается на фоне применения ушных капель, создающих высокие местные концентрации действующих веществ без системных побочных эффектов [7]. При всех формах наружного отита могут использоваться различные монопрепараты и комбинированные средства. Однако предпочтение следует отдавать фторхинолон-содержащим средствам [76]. При остром диффузном наружном отите используемые препараты должны быть эффективны против *S. aureus* и *P. aeruginosa*. В этом случае предпочтение также отдается фторхинолонам (офлоксацин, ципрофлоксацин). К используемым препаратам можно добавить антисептики. При остром среднем отите в составе комплексной терапии на постперфоративной стадии рекомендовано применение транстимпаналь-

Минимальный возраст применения, лет	Возможность применения при:		Возможность применения при перфорации барабанной перепонки
	беременности	лактации	
8	–	–	–
21	–	–	–
2	1-й триместр	–	–
18	1-й триместр	–	–
18	+	–	–
18	–	–	–
18	–	–	–
0	+	+	Нет
6	+	-	Нет
02	+	+	Нет
23	–	–	Нет
18	–	–	Нет
8	+	–	Нет
18	+	–	Нет
14, 25	–	–	При наличии шунта барабанной перепонки
16	–	–	Нет

но ушных капель на основе рифамицина или фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин) [79]. Эти же препараты в силу высокой эффективности (чувствительны 75,6% изолятов) и безопасности рекомендованы как средства выбора при хроническом гнойном среднем отите (в том числе при перфорации барабанной перепонки) [80].

Благодаря высокой антимикробной активности и хорошей интраокулярной биодоступности фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) могут считаться препаратами выбора при бактериальных конъюнктивитах, особенно резистентных к другим антибиотикам, и профилактике бактериальных инфекций в офтальмохирургии [42].

Препараты ципрофлоксацина в форме глазных капель зарегистрированы в России для применения у детей с одного года (монопрепараты), комбинация ципрофлоксацина и дексаметазона – с двух лет. Офлоксацин и левофлоксацин в форме глазных капель зарегистрированы для применения у детей с одного года [81–83].

Интересным решением, способствующим оптимизации профиля эффективности и безопасности, стало использование в глазных/ушных каплях, содержащих офлоксацин (Данцил), и глазных

каплях, содержащих левофлоксацин (Сигницеф), вспомогательного вещества гипромеллозы. Она обладает высокой биосовместимостью, химической инертностью, стабильностью и биоразлагаемостью. Использование гипромеллозы позволяет обеспечить прозрачность получаемых лекарственных форм, увеличить всасывание плохо растворимых лекарственных веществ и замедлить всасывание быстрорастворимых, повысить время удержания капле в зоне применения, пролонгировать и усилить эффекты лекарственных веществ на уровне тканей глаза/уха [59].

### Заключение

Рациональное применение лекарственных средств этиотропного и патогенетического действия позволяет осуществить эффективную эрадикацию инфекционного агента и уменьшить выраженность симптомов заболевания, включая воспаление, отечность, зуд и экссудацию. Одним из оптимальных способов решения этой задачи считается использование комбинированных лекарственных препаратов, содержащих антибактериальные (с акцентом на фторхинолоны) и противовоспалительные компоненты. ☺

## Литература

1. Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e36226.
2. Azari A.A., Barney N.P. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA*. 2013; 310 (16): 1721–1729.
3. Watson S., Cabrera-Aguas M., Khoo P. Common eye infections. *Aust. Prescr*. 2018; 41 (3): 67–72.
4. Teweldemedhin M., Gebreyesus H., Atsbaha A.H., et al. Bacterial profile of ocular infections: a systematic review. *BMC Ophthalmol*. 2017; 17 (1): 212.
5. Rosenfeld R.M., Brown L., Cannon C.R., et al. Clinical practice guideline: acute otitis externa. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2006; 134 (4 Suppl): S4–S23.
6. Wiegand S., Berner R., Schneider A., et al. Otitis Externa. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2019; 116 (13): 224–234.
7. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю., Малыгин С.В. Медикаментозная терапия наружного и среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2012; 1: 52–26.
8. Silva M.D., Sillankorva S. Otitis media pathogens – a life entrapped in biofilm communities. *Crit. Rev. Microbiol*. 2019; 45 (5–6): 595–612.
9. Schilder A.G., Chonmaitree T., Cripps A.W., et al. Otitis media. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2 (1): 16063.
10. Государственный реестр лекарственных средств // [grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx](http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx) (дата обращения – 08.04.2023).
11. Tabbara K.F. Antimicrobial agents in ophthalmology. *Ocular Infections*. 2014.
12. Krause K.M., Serio A.W., Kane T.R., Connolly L.E. Aminoglycosides: an overview. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2016; 6 (6): a027029.
13. Sanfilippo C.M., Morrissey I., Janes R., Morris T.W. Surveillance of the activity of aminoglycosides and fluoroquinolones against ophthalmic pathogens from Europe in 2010–2011. *Curr. Eye Res*. 2016; 41 (5): 581–589.
14. Craig W.A., Gudmundsson S., Reich R.M. Netilmicin sulfate: a comparative evaluation of antimicrobial activity, pharmacokinetics, adverse reactions and clinical efficacy. *Pharmacotherapy*. 1983; 3 (6): 305–315.
15. Papa V., Aragona P., Scuderi A.C., et al. Treatment of acute bacterial conjunctivitis with topical netilmicin. *Cornea*. 2002; 21 (1): 43–47.
16. Neomycin (including framycetin and soframycin). Committee for Veterinary Medicinal Products summary report // [www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/neomycin-including-framycetin-soframycin-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/neomycin-including-framycetin-soframycin-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf) (дата обращения – 08.04.2023).
17. Campochiaro P.A., Lim J.I. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. The Aminoglycoside Toxicity Study Group. *Arch. Ophthalmol*. 1994; 112 (1): 48–53.
18. Hancock H.A., Guidry C., Read R.W., et al. Acute aminoglycoside retinal toxicity in vivo and in vitro. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005; 46 (12): 4804–4808.
19. O'Sullivan M.E., Cheng A.G. Mind your ears: a new antidote to aminoglycoside toxicity? *J. Med. Chem*. 2018; 61 (1): 81–83.
20. Tam V.H., Schilling A.N., Vo G., et al. Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2005; 49 (9): 3624–3630.
21. Wright C.G., Meyerhoff W.L., Halama A.R. Ototoxicity of neomycin and polymyxin B following middle ear application in the chinchilla and baboon. *Am. J. Otol*. 1987; 8 (6): 495–499.
22. Leach J.L., Wright C.G., Edwards L.B., Meyerhoff W.L. Effect of topical fosfomycin on polymyxin B ototoxicity. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1990; 116 (1): 49–53.
23. Jain R., Murthy S.I., Motukupally S.R., Jain M. Use of topical colistin in multiple drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacterial keratitis. *Cornea*. 2014; 33 (9): 923–927.
24. Seo M.H., Yun H.N., Do H.L., Jin H.K. A case of successful treatment using topical colistin in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacterial ulcer. *J. Korean Ophthalmol. Soc*. 2016; 57 (8): 1307–1311.
25. Conly J., Johnston B. Colistin: the phoenix arises. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol*. 2006; 17 (5): 267–269.
26. Salamon S.M. Tetracyclines in ophthalmology. *Surv. Ophthalmol*. 1985; 29 (4): 265–275.
27. Testa B. Prodrug objectives and design. In: Taylor J.B., Triggler D.J., eds. *Comprehensive medicinal chemistry II*. Elsevier Science, Amsterdam. 2007; 5: 1009–1041.
28. Ralph R.A. Tetracyclines and the treatment of corneal stromal ulceration: a review. *Cornea*. 2000; 19 (3): 274–277.
29. Shafaa M.W., El Shazly L.H., El Shazly A.H., et al. Efficacy of topically applied liposome-bound tetracycline in the treatment of dry eye model. *Vet. Ophthalmol*. 2011; 14 (1): 18–25.
30. Stupp H., Küpper K., Lagler F., et al. Inner ear concentrations and ototoxicity of different antibiotics in local and systemic application. *Audiology*. 1973; 12 (5): 350–363.
31. Wang F., Qin L., Pace C.J., et al. Solubilized gramicidin A as potential systemic antibiotics. *Chembiochem*. 2012; 13 (1): 51–55.
32. Pavithra G., Rajasekaran R. Gramicidin peptide to combat antibiotic resistance: a review. *Int. J. Pept. Res. Ther*. 2019; 26: 191–199.
33. Takada Y., Itoh H., Paudel A., et al. Discovery of gramicidin A analogues with altered activities by multidimensional screening of a one-bead-one-compound library. *Nat. Commun*. 2020; 11 (1): 4935.

34. Туровский А.Б., Ивойлов А.И., Шадрин Г.Б., Лаврова А.С. Лечение острого воспаления наружного и среднего уха. Вестник оториноларингологии. 2014; 3: 54–58.
35. Sharma D., Patel R.P., Zaidi S.T.R., et al. Interplay of the quality of ciprofloxacin and antibiotic resistance in developing countries. *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 546.
36. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Офтальмологические фторхинолоны в лечении и профилактике глазных инфекций (обзор литературы). *Клиническая офтальмология.* 2008; 9 (1): 28–30.
37. Мальханов В.Б., Гумерова Е.И. Применение современных фторхинолонов при лечении воспалительных заболеваний глаз. Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад 2013». Уфа, 2013.
38. Skelnik D.L., Clark L.A., Bezwada P. Effect of drug concentration and exposure time of levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin on human corneal endothelial cells and keratocytes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44 (13): 4739.
39. Shariati A., Arshadi M., Khosrojerd M.A., et al. The resistance mechanisms of bacteria against ciprofloxacin and new approaches for enhancing the efficacy of this antibiotic. *Front. Public Health.* 2022; 10: 1025633.
40. Nagpal M.A., Sharma K., Anand N., et al. Preparation and evaluation of sulfacetamide sodium ocusert for controlled drug delivery. *J. Drug Delivery Ther.* 2020; 10 (2): 164–170.
41. Fernández-Villa D., Aguilar M.R., Rojo L. Folic acid antagonists: antimicrobial and immunomodulating mechanisms and applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (20): 4996.
42. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России». Конъюнктивит. Клинические рекомендации // [cr.minzdrav.gov.ru/recomend/629\\_1](http://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/629_1) (дата обращения – 08.04.2023).
43. Mehta R., Champney W.S. Neomycin and paromomycin inhibit 30S ribosomal subunit assembly in *Staphylococcus aureus*. *Curr. Microbiol.* 2003; 47 (3): 237–243.
44. Rubin J.E., Ball K.R., Chirino-Trejo M. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from various animals. *Can. Vet. J.* 2011; 52 (2): 153–157.
45. Cerami A.T., Shungu D.L. Comparative in vitro activity of imipenem against *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1986; 30 (1): 179–180.
46. Paranos P., Vourli S., Pournaras S., Meletiadi J. Assessing clinical potential of old antibiotics against severe infections by multi-drug-resistant gram-negative bacteria using in silico modelling. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15 (12): 1501.
47. Malekzadegan Y., Abdi A., Heidari H., et al. In vitro activities of colistin, imipenem and ceftazidime against drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates in the south of Iran. *BMC Res. Notes.* 2019; 12 (1): 301.
48. Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) // [atlas-surveillance.com/#/database/](http://atlas-surveillance.com/#/database/) (дата обращения – 08.04.2023).
49. Perovic O., Iyaloo S., Kularatne R., et al. Prevalence and trends of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia in hospitalized patients in South Africa, 2010 to 2012: Laboratory-based surveillance mapping of antimicrobial resistance and molecular epidemiology. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0145429.
50. Dong Q., Shi W., Cheng X., et al. Widespread of non-typeable *Haemophilus influenzae* with high genetic diversity after two decades use of Hib vaccine in China. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020; 34 (4): e23145.
51. Melake N.A., Mahmoud H.A., Al-Semary M.T. Bactericidal activity of various antibiotics versus tetracycline-loaded chitosan microspheres against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Afr. J. Microbiol. Res.* 2012; 6 (25): 5387–5398.
52. Bidell M.R., Pai M.A.P., Lodise T.P. Use of oral tetracyclines in the treatment of adult patients with community-acquired bacterial pneumonia: a literature review on the often-overlooked antibiotic class. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9 (12): 905.
53. Piccinini R., Zecconi A. Relationship among plasmids recovered from *Staphylococcus aureus*, milk leukocytes, and antimicrobial resistance. *J. Dairy Sci.* 2001; 84 (12): 2641–2648.
54. Neu H.C., Labthavikul P. In vitro activity of norfloxacin, a quinolonecarboxylic acid, compared with that of beta-lactams, aminoglycosides, and trimethoprim. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982; 22 (1): 23–27.
55. Adeyemi-Doro F.A., Rotowa N.A. Comparison of the in vitro activity of ofloxacin and gentamicin against isolates from hospitalised patients. *Infection.* 1986; 14 Suppl 4: S240–S242.
56. Chiaradia V., Pascoli L., Mucignat G., et al. Ofloxacin: in vitro activity against recently isolated gram-negative bacterial strains. *J. Chemother.* 1989; 1 (2): 80–83.
57. Frémaux A., Sissia G., Geslin P. In-vitro bacteriostatic activity of levofloxacin and three other fluoroquinolones against penicillin-susceptible and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43 Suppl C: 9–14.
58. Zhang H., Xu Y., Jia P., et al. Global trends of antimicrobial susceptibility to ceftaroline and ceftazidime-avibactam: a surveillance study from the ATLAS program (2012–2016). *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2020; 9 (1): 166.
59. Рязанцев С.В., Аникин И.А., Заварзин Б.А. Применение ушных капель, содержащих ципрофлоксацин, при лечении острых и хронических воспалительных заболеваний уха. *Российская оториноларингология.* 2009; 3: 156–159.
60. Thornsberry C., Hill B.C., Swenson J.M., McDougal L.K. Rifampin: spectrum of antibacterial activity. *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5 Suppl 3: S412–S417.

61. Shafiei M., Peyton L., Hashemzadeh M., Foroumadi A. History of the development of antifungal azoles: a review on structures, SAR, and mechanism of action. *Bioorg. Chem.* 2020; 104: 104240.
62. Tom L.W. Ototoxicity of common topical antimycotic preparations. *Laryngoscope.* 2000; 110 (4): 509–516.
63. Abou-Halawa A.S., Khan M.A., Alrobaee A.A., et al. Otomycosis with perforated tympanic membrane: self medication with topical antifungal solution versus medicated ear wick. *Int. J. Health Sci. (Qassim.)*. 2012; 6 (1): 73–77.
64. Наружный отит. Клинические рекомендации. Возрастная категория: взрослые. Одобрены Научно-практическим советом Минздрава России. М., 2021.
65. Наружный отит. Клинические рекомендации. Возрастная категория: дети. Одобрены Научно-практическим советом Минздрава России. М., 2021.
66. Лоскутов И.А. Стероидные мази в современной офтальмологической практике. *РМЖ.* 1999; 7: 14.
67. Мурадова Р.Р., Хайдаров М.М. Клинико-фармакологические аспекты применения гормональных препаратов в офтальмологии. Достижения науки и образования. 2021; 3 (75): 100–102.
68. Gaballa S.A., Kompella U.B., Elgarhy O., et al. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2021; 11 (3): 866–893.
69. McGhee C.N. Pharmacokinetics of ophthalmic corticosteroids. *Br. J. Ophthalmol.* 1992; 76 (11): 681–684.
70. Kanellopoulos A.J., Cruz E.M., Ang R.E., Asimellis G. Higher incidence of steroid-induced ocular hypertension in keratoconus. *Eye Vis. (Lond.)*. 2016; 3: 4.
71. Akingbehin A.O. Comparative study of the intraocular pressure effects of fluorometholone 0.1% versus dexamethasone 0.1%. *Br. J. Ophthalmol.* 1983; 67 (10): 661–663.
72. Erdurmus M., Cohen E.J., Yildiz E.H., et al. Steroid-induced intraocular pressure elevation or glaucoma after penetrating keratoplasty in patients with keratoconus or Fuchs dystrophy. *Cornea.* 2009; 28 (7): 759–764.
73. Dibas A., Yorloto T. Glucocorticoid therapy and ocular hypertension. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 787: 57–71.
74. Salt A.N., Plontke S.K. Pharmacokinetic principles in the inner ear: influence of drug properties on intratympanic applications. *Hear Res.* 2018; 368: 28–40.
75. Brune K. Next generation of everyday analgesics. *Am. J. Ther.* 2002; 9 (3): 215–223.
76. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Отит средний острый. Клинические рекомендации // [cr.minzdrav.gov.ru/schema/314\\_2](http://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314_2) (дата обращения – 08.12.2023).
77. Астахов Ю.С., Шахназарова А.А. Сравнительное изучение действия местных анестетиков, используемых в офтальмологической практике. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2004; 5 (1): 24.
78. Maxitrol (Ophthalmic). *Drugs. Com.* // [www.drugs.com/cons/maxitrol.html](http://www.drugs.com/cons/maxitrol.html) (дата обращения – 08.04.2023).
79. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Хронический средний отит. Клинические рекомендации // [cr.minzdrav.gov.ru/schema/698\\_1](http://cr.minzdrav.gov.ru/schema/698_1) (дата обращения – 08.12.2023).
80. Кедик С.А., Панов А.В., Тюкова В.С., Золотарева М.С. Циклодекстрины и их применение в фармацевтической промышленности (обзор). *Фармацевтическая технология и нанотехнологии. Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2016; 3 (16).
81. Инструкция по медицинскому применению препарата Данцил // [grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=041d4a38-b110-4be1-b437-276fe97525a5](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=041d4a38-b110-4be1-b437-276fe97525a5) (дата обращения – 08.12.2023).
82. Инструкция по медицинскому применению препарата Сигницеф // [grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=7e8c5930-eb84-437c-b8b4-be47e5db766b](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7e8c5930-eb84-437c-b8b4-be47e5db766b) (дата обращения – 08.12.2023).
83. Бутранова О.И., Зырянов С.К. Гипромеллоза: место в офтальмологической практике. *Офтальмология.* 2023; 20 (3): 390–397.

## Topical Medications for the Treatment of Infectious and Inflammatory Diseases of the Ear and Eyes

S.V. Okovity, PhD, Prof., V.A. Prikhodko

*St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University*

Contact person: Veronika A. Prikhodko, [veronika.prihodko@pharminnotech.com](mailto:veronika.prihodko@pharminnotech.com)

*In most cases, infectious and inflammatory diseases of the ear and eyes are amenable to local treatment using etiotropic and/or pathogenetic therapy, taking into account the species of the infectious agent and clinical symptoms. The use of combined drugs can significantly increase the effectiveness of treatment, achieve recovery in a shorter time and significantly improve the quality of life of patients. The article analyzes modern monocomponent and combined drugs used in ophthalmological and otorhinolaryngological practice for topical treatment of infectious and inflammatory diseases.*

**Keywords:** otitis media, conjunctivitis, antibacterial agents, antifungal agents, steroid anti-inflammatory drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, combined medications



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!**





<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup> Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина

# Эндоскопическая коррекция перегородки носа как доступ к удалению грибкового тела из клеток решетчатого лабиринта

С.А. Карпищенко, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, О.Е. Верещагина, к.м.н.<sup>1</sup>, П.В. Игнатович<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Сергей Анатольевич Карпищенко, karpischenkos@mail.ru

Для цитирования: Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Игнатович П.В. Эндоскопическая коррекция перегородки носа как доступ к удалению грибкового тела из клеток решетчатого лабиринта. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (49): 50–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-49-50-52

*В статье описана сочетанная патология внутренних структур полости носа, сопровождающаяся грибковым поражением околоносовых синусов. Представлен клинический случай эндоскопической коррекции перегородки носа как первого этапа лечения и эндоскопического удаления грибкового тела из клеток решетчатого лабиринта. Коррекция перегородки носа в качестве первого этапа доступа к клеткам решетчатого лабиринта позволяет осуществить ревизию зоны хирургического интереса и провести послеоперационную профилактику воспалительного процесса в области вмешательства. Показано, что интраназальный спрей с антибактериальным и гормональным компонентами помогает предупредить воспаление и осуществить уход в послеоперационном периоде.*

**Ключевые слова:** эндоскопическая коррекция перегородки носа, грибковое тело, околоносовые пазухи, решетчатый лабиринт

## Введение

Микозы околоносовых пазух – грибковые инфекционные заболевания, вызванные проникновением и дальнейшим патогенным воздействием грибов и грибковых ассоциаций в организме человека [1, 2]. Основными возбудителями микозов являются грибы рода *Aspergillus* (*A. fumigates*, *A. flavus*, *A. niger*), *Penicillium* spp., грибы родов *Alternaria* и *Bipolaris*, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, грибковые ассоциации [1–3].

Основной причиной развития грибковых синуситов является повышенная восприимчивость слизистых оболочек околоносовых пазух к патогенному действию грибов. Предрасполагающий фактор развития микотических заболеваний – снижение уровня общего и местного иммунитета [2, 4].

Проникновение возбудителя в околоносовые пазухи может произойти аэрогенным путем при выдыхании частиц или спор грибов, гематогенным или травматическим способами. Возможны и другие пути развития микозов [5].

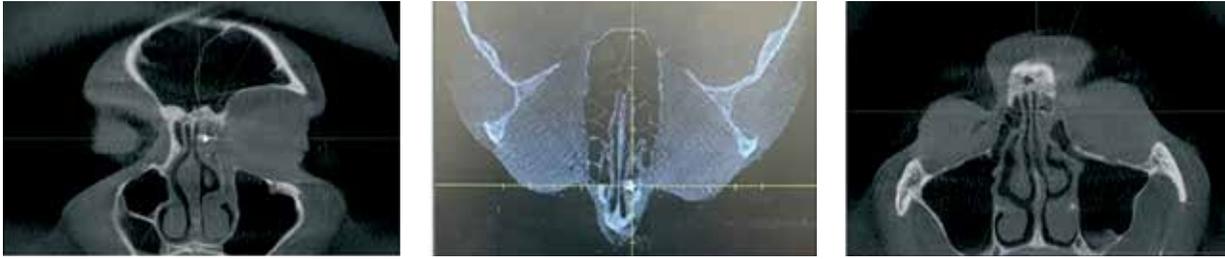
Согласно современной клинко-патоморфологической классификации, грибковые синуситы подразде-

ляют на инвазивные (острая, хроническая и гранулематозная формы) и неинвазивные (грибковое тело и аллергический грибковый синусит) [1, 5, 6].

Грибковые тела чаще имеют одонтогенный путь инфицирования. Источником инфекции могут служить хронические воспалительные заболевания зубов, пародонтит, инородное тело, попавшее в околоносовые синусы во время стоматологического лечения. Установлена взаимосвязь между повышенным ростом *Aspergillus* spp. и содержанием оксида цинка и сульфата бария в составе пломбирочного материала, что является благоприятной питательной средой для развития грибковых синуситов [2, 4].

По данным разных авторов [2, 3, 6], хирургический метод лечения грибкового синусита оптимален для получения положительного результата и может исключать применение системных противогрибковых препаратов. Этот метод лечения применим при наличии свободного доступа к синусу [7].

Деформации внутренних структур полости носа, такие как искривление перегородки носа, буллезные средние носовые раковины, синехии полости носа, могут рассматриваться как состояние, препятствую-



*Рис. 1. КТ околоносовых пазух: наличие рентгенопозитивного инородного тела в проекции передней клетки решетчатой кости слева. КТ-признаки девиации перегородки полости носа и ринита*

ющее адекватной аэрации придаточных пазух носа, способствующее усилению отека слизистой оболочки и возникновению блока естественных соустьев околоносовых пазух. Гипертрофированные и измененные интраназальные структуры не только препятствуют уходу за полостью носа, но и служат барьером для доступа к более глубоким отделам носовой полости и пазух носа. В литературе широко рассматривается вопрос первичной коррекции перегородки носа у пациентов с сопутствующей патологией соседних структур.

### Клинический случай

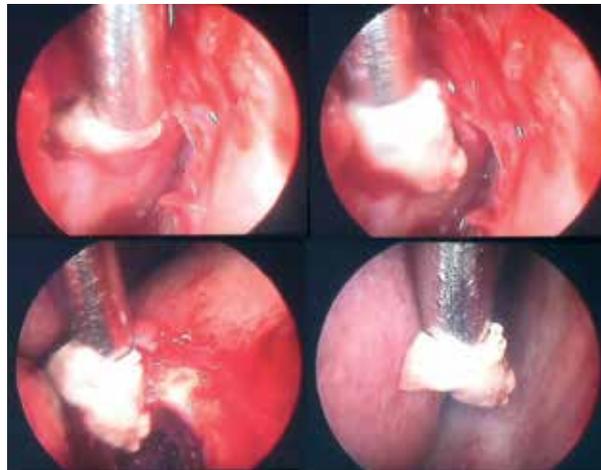
В клинику оториноларингологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова обратилась пациентка Т., 31 год. При поступлении она предъявляла жалобы на периодическую головную боль, затруднение носового дыхания слева, слизистые выделения из полости носа, обострение верхнечелюстных синуситов до двух-трех раз в год.

Из анамнеза известно, что указанные жалобы отмечались в течение четырех лет. Впервые обострение заболевания возникло в мае 2017 г. Пациентка была госпитализирована в стационар больницы г. Ухты, где диагностировали двусторонний верхнечелюстной синусит, фронтит. Больной выполнили двустороннюю гайморотомию, трепанопункцию в условиях местной анестезии. Впоследствии пациентка наблюдалась амбулаторно у лор-врача в поликлинике по месту жительства и получала консервативную терапию с временным положительным эффектом.

При обращении пациентки в клинику оториноларингологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с целью установления диагноза была выполнена конусно-лучевая компьютерная томография (КТ) околоносовых пазух: КТ-признаки девиации перегородки полости носа и ринита, КТ-признаки инородного тела – пломбирочный материал в передней клетке решетчатой кости слева (рис. 1).

При сборе стоматологического анамнеза пациентка отрицала факт недавнего посещения врача-стоматолога.

Предоперационный диагноз: хронический левосторонний верхнечелюстной синусит, хронический этмоидит, искривление перегородки носа, вазомоторный ринит.



*Рис. 2. Процесс извлечения инородного тела из передней клетки решетчатой кости слева*

В ходе лечения на кафедре оториноларингологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова прежде всего была проведена эндоскопическая септум-операция, что сделало возможными следующие этапы лечения: левосторонняя гайморотомия, удаление кисты верхнечелюстной пазухи слева, двусторонняя инфундибулотомия, этмоидотомия, удаление инородного тела из передней клетки решетчатой кости слева (рис. 2). Гистологическое исследование содержимого клеток решетчатого лабиринта показало наличие грибкового тела со скоплениями петрификатов.

В послеоперационном периоде пациентка получала системную антибактериальную, а также местную ирригационную и антибактериальную терапию в виде интраназального спрея с антибактериальным и гормональным компонентами, осуществлялся ежедневный туалет полости носа физиологическим раствором.

Локальная противовоспалительная и противомикробная терапия направлена на снижение рисков развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение с рекомендациями применения интраназального спрея с антибактериальным и гормональным компо-



нентами по одному ведению в каждую половину носа до 4–6 раз в сутки не более семи дней.

В состав комбинированного интраназального спрея входит антибиотик для местного применения, активный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, вызывающих развитие инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Интраназальный спрей с антибактериальным и гормональным компонентами особенно эффективен в профилактике и лечении воспалительного процесса после оперативного вмешательства. Преимуществом такого препарата является возможность эффективного распыления активного вещества с образованием мелкодисперсного облака, которое равномерно распространяется по слизистой оболочке полости носа. Коррекция перегородки носа открывает доступ лекарственному препарату к более глубоким отделам полости носа, что обеспечивает комплексное лечение всех интраназальных структур.

Через два месяца после операции пациентка самостоятельно прошла контрольное рентгенологическое

исследование области вмешательства: признаки инородного тела не обнаружены.

## Заключение

Грибковое поражение лабиринта решетчатой кости в клинической практике встречается достаточно редко. Согласно результатам исследования P. Nicolai и соавт., из 160 эпизодов грибковых синуситов в 135 (84,4%) случаях грибковые тела выявлены в верхнечелюстной пазухе, в 23 (14,4%) – в клиновидной, в 1 (0,6%) – в решетчатой и лобной [7–9].

Коррекция перегородки носа в качестве первого этапа доступа к клеткам решетчатого лабиринта позволяет не только полноценно осуществить ревизию зоны хирургического интереса, но и полноценно провести послеоперационную профилактику воспалительного процесса в области вмешательства.

Интраназальный спрей с антибактериальным и гормональным компонентами помогает предупредить воспаление и осуществить уход в послеоперационном периоде. ☺

## Литература

1. Дворяничков В.В., Миронов В.Г., Черныш А.В. и др. Современные аспекты диагностики грибковых тел околоносовых пазух. Российская оториноларингология. 2019; 18 (3): 33–38.
2. Li L.L., Zhao Z.T., Wan Z., et al. Application of PCR combined with reverse line blot assay in detection and identification of common pathogenic *Aspergillus* in fungal sinusitis. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2012; 41 (1): 6–10.
3. Баранская С.В., Карпищенко С.А. Грибковые поражения верхнечелюстных пазух: КТ-диагностика. Лучевая диагностика и терапия. 2014; 4: 62–67.
4. Chakrabarti A., Denning D.W., Ferguson B.J., et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. Laryngoscope. 2009; 119 (9): 1809–1818.
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. М.: Бином, 2008.
6. Карпищенко С.А., Станчева О.А., Суворкина А.Д. Особенности диагностики и лечения изолированных грибковых поражений клиновидной пазухи. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2017; 23 (3): 50–57.
7. Редько Д.Д., Шляга И.Д., Шевченко Н.И. Системная антимикотическая терапия хронического грибкового риносинусита. Медицинская панорама. 2008; 7: 12–16.
8. Montone K.T., Livolsi V.A., Feldman M.D., et al. Fungal rhinosinusitis: a retrospective microbiologic and pathologic review of 400 patients at a single university medical center. Int. J. Otolaryngol. 2012; 2012: 684835.
9. Lee K.C. Clinical features of the paranasal sinus fungus ball. J. Otolaryngol. 2007; 36 (5): 270–273.

## Endoscopic Correction of the Nasal Septum As an Approach To the Fungal Body Removal from Labyrinth Cells

S.A. Karpishchenko, PhD, Prof.<sup>1</sup>, O.Ye. Vereshchagina, PhD<sup>1</sup>, P.V. Ignatovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

<sup>2</sup> P.A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital

Contact person: Sergey A. Karpishchenko, karpischenkos@mail.ru

*The article describes the combined fungal infection of the nasal cavity and paranasal sinuses. The report is dedicated to the clinical case of endoscopic correction of the nasal septum as an approach to the fungal body removal from labyrinth cells. Endoscopic correction of the nasal septum as an approach to the fungal body removal from labyrinth cells. This method of treatment prevents the inflammatory process. An intranasal spray with antibacterial and hormonal components prevents inflammation during the postoperative period.*

**Keywords:** endoscopic correction of the nasal septum, fungus ball, paranasal sinuses, ethmoidal labyrinth



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

**Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе**



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>

Реклама



# КОМБИНИЛ®

РУ ЛСР-006467/09 отпуск по рецепту

## Капли глазные и ушные 5 мл

Ципрофлоксацин 0,3%  
+ дексаметазон 0,1%

  
**РЕЗРЕШЕН  
ДЕТЯМ  
С 1 ГОДА**

**Первая и единственная в России комбинация фторхинолона и глюкокортикостероида с высокой антибактериальной и противовоспалительной активностью при лечении наружных отитов у взрослых и детей с 1 года<sup>1,2</sup>**

- + Высокая активность против возбудителей отита, включая синегнойную палочку (выше, чем у комплекса с неомицином)<sup>4</sup>
- + Выраженное противовоспалительное действие, достоверное уменьшение боли и отека<sup>5,6</sup>
- + Отсутствие ототоксичности<sup>3</sup>



  
**РЕЗРЕШЕН  
ДЕТЯМ  
С 1 ГОДА**

# ДАНЦИЛ®

РУ ЛСР-009895 отпуск по рецепту

## Капли глазные и ушные 5 мл

Офлоксацин 0,3%

**Для лечения наружного и среднего отитов, в том числе с перфорацией, у взрослых и детей с 1 года**

- + Максимально широкий спектр антибактериальной активности в отношении возбудителей отита, включая хламидии<sup>8</sup>
- + Водный раствор обеспечивает лучшее проникновение в ткани. Не окрашивает кожу и не маскирует клиническую картину<sup>7</sup>
- + Отсутствие ототоксичности<sup>7,3</sup>

  
**SENTISS**  
Ясный взгляд в будущее

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ**

115432, Москва, Проектируемый 4062-й проезд, д. 6, стр. 16, этаж 4, ком. 12.  
Тел.: +7 (495) 229-76-63 / e-mail: [sentiss@sentiss.ru](mailto:sentiss@sentiss.ru) / [www.sentiss.ru](http://www.sentiss.ru)

1. Государственный реестр лекарственных средств. от 16.03.2021 г. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата КомбиниЛ® (<https://grls.rosminzdrav.ru>). 3. Косяков С.Я. и соавт. Местное применение фторхинолонов в фармакотерапии заболеваний наружного и среднего уха: учеб. пособие. М., 2014. 4. Dohar J.E., Roland P. et al. Differences in bacteriologic treatment failures in acute otitis externa between ciprofloxacin/ dexamethasone and neomycin/polymyxin B/hydrocortisone: results of a combined analysis. Curr Med Res Opin. 2009;25(2):287-91. 5. Mösges R., Schröder T., Baues C.M., Sahin K. Dexamethasone phosphate in antibiotic ear drops for the treatment of acute bacterial otitis externa. Curr Med Res Opin. 2008;24(8):1339-47. 6. Храпко Н.С. и соавт. Опыт использования ушных капель КомбиниЛ при лечении наружного диффузного отита. Вестник оториноларингологии. 2013;78(6):72-5. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата ДанциЛ®. 8. Справочник по антимикробной терапии. Под ред. Козлова Р.С. и др. МАКСИМ, 2013.