



PMJ.  
МЕДИЦИНСКОЕ  
ОБОЗРЕНИЕ  
Russian Medical Inquiry

---

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

---

ТЕМА НОМЕРА  
**БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**  
**ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ**

MAIN TOPIC  
RESPIRATORY TRACT DISEASES  
OTORHINOLARYNGOLOGY



капсулы с порошком для ингаляций

# Форадил Комби

формотерол 12 мкг / будесонид 200/400 мкг

# Бронхиальная астма ПОД КОНТРОЛЕМ



83,8%

Достижение полного контроля  
бронхиальной астмы у 83,8%  
пациентов<sup>1</sup>

10-15  
раз

Значительное (в 10-15 раз)  
снижение частоты обострений  
бронхиальной астмы<sup>1</sup>



Понятный и простой  
в использовании  
аэролайзер<sup>2</sup>

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Форадил Комби

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ / ГРУППИРОВОЧНОЕ НАЗВАНИЕ:** Будесонид + Формотерол. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛСР-003336/09 (Издатель: РУ: «Новартис Фарма АГ»). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** капсулы с порошком для ингаляций, набор. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** бронхиальная астма, недостаточно контролируемая приемом ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) и  $\beta_2$ -агонистов короткого действия в качестве терапии по требованию; адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (при доказанной эффективности применения ГКС). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к формотеролу, будесониду или любому другому компоненту препарата; детский возраст до 6 лет; период грудного вскармливания. Для будесонида дополнительно: активная туберкулез легких. Не рекомендуется пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как лекарственная форма содержит лактозу. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** соблюдение особой осторожности при применении формотерола и тщательное наблюдение за пациентами требуется при наличии следующих сопутствующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма и проводимости сердца, особенно атриовентрикулярная блокада III степени, заболевания сердца в стадии декомпенсации, идиопатический подострый аортальный стеноз, артериальная гипертензия тяжелой степени, аневризма аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тиреотоксикоз, известное или подозреваемое удлинение интервала QT, гипокальциемия, гипокальциемия, фосфоромоцитома. У пациентов с сахарным диабетом рекомендуется регулярный контроль концентрации глюкозы крови. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** формотерол: часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – головная боль, тремор, ощущение сердцебиения. Будесонид: часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) – затрудненное глотание, кашель. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** формотерол у пациентов с бронхиальной астмой формотерол следует применять только в качестве дополнительного лечения при недостаточном контроле симптомов на фоне монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами или при тяжелой форме заболевания, требующей применения комбинации ингаляционного кортикостероида и  $\beta_2$ -агониста длительного действия. Формотерол не следует применять одновременно с другими  $\beta_2$ -агонистами длительного действия. Будесонид: при развитии парадоксального бронхоспазма следует сразу же прекратить применение будесонида, оценить состояние пациента и при необходимости начать терапию другими лекарственными препаратами. Парадоксальный бронхоспазм необходимо немедленно купировать с помощью  $\beta_2$ -адренергических препаратов короткого действия. Для снижения риска развития кандидозной инфекции полости рта и глотки рекомендуется тщательно полоскать рот водой после каждой ингаляции препарата. Необходимо регулярно контролировать динамику роста детей и подростков, получающих длительную терапию ингаляционными ГКС. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами на фоне применения формотерола и будесонида.

1. Чучалин А. Г. и др. Результаты российского наблюдательного исследования «ФРИСТАЙЛ» (Форадил Комби: эффективность, безопасность и compliance у пациентов с бронхиальной астмой). Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2011, № 2, 12–17 (по оценке через 6 мес. применения препарата Форадил Комби). 2. Ненчаева Н. М. Комбинированная терапия бронхиальной астмы: возможности изменения объема терапии. Consilium Medicum 2010, 12(11): 40–44.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3; тел.: +7 (495) 660-75-09, факс: +7 (495) 660-75-10, [www.sandoz.ru](http://www.sandoz.ru)



**SANDOZ** A Novartis Division

**РМЖ.**  
**Медицинское обозрение**

Т.4, № 4, 2020

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8  
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55  
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru  
URL: <http://www.rmj.ru>

**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ю.Е. Ефремова

**медицинские редакторы**

Ж.Г. Оганезова  
И.А. Королева

**редактор-корректор**

Т.В. Дека

**директор по развитию**

А.М. Шутая

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

М.М. Андрианова

**дизайн**

Д.Б. Баранов  
В.В. Рочев

**отдел распространения**

М.В. Казаков  
Е.В. Федорова  
Е.А. Шинтыпина

**техническая поддержка  
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

**Отпечатано: ООО «Вива-Стар»**

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3  
Тираж 50 000 экз. Заказ № 282438

Распространяется по подписке (индекс 57973)

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

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
«РМЖ (Русский Медицинский Журнал). Медицинское обозрение»  
ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

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

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Правила оформления статей, представляемых  
к публикации в РМЖ. Медицинское обозрение,  
указаны на сайте <https://rusmedreview.com>

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции не допускается

Свободная цена

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,378

**Дата выхода в свет**

16.09.2020

**Russian  
Medical Inquiry**

T.4, № 4, 2020

**Founder**

LLC «Russian Medical Journal»

**Publisher and Editorial Office**

LLC «Meditsina-Inform»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation  
Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55  
E-mail: postmaster@doctormedia.ru  
URL: <https://www.rusmedreview.com/>

**Editor-in-chief**

Andrei D. Kaprin

**Executive Editor**

Yuliya E. Efremova

**Scientific Editor**

Janna G. Oganetzova  
Irina A. Koroleva

**Proof-reader**

Tat'yana V. Deko

**Director of Development**

Alexandra M. Shutaya

**Commercial director**

Olga V. Filatova

**Publicity department**

Maya M. Andrianova

**Design**

Dmitry B. Baranov,  
Vladimir V. Rochev

**Distribution**

Mikhail V. Kazakov,  
Elena A. Shintyapina,  
Elena V. Fedorova

**Technical support  
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

**Printed: LLC «Viva-Star»**

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,  
Moscow, 107023, Russian Federation.  
The circulation of 50,000 copies. Order № 282438

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate  
PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service  
for Supervision of Communications, Information Technology  
and Mass Media (Roskomnadzor) on August 3, 2018

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

The editorial office is not responsible  
for the content of advertising materials.  
Published articles are not returned and are  
the property of the editorial office.

Instructions for Authors of "Russian Medical Inquiry"  
are available at <https://www.rusmedreview.com/>

The opinion of the editorial office does  
not always coincide with the views of the authors.  
Full or partial reprinting of materials without the written  
permission of the editorial office is not allowed.

Open price

**Date of issue:**

September 16, 2020

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Губергриц Наталья Борисовна**, профессор, Многопрофильная Клиника Into-Sana, Одесса, Украина

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Овчинников Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

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

**Рудович Наталья**, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

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

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

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

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

**Федоскова Татьяна Германовна**, д.м.н., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

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

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

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

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

**Верткин Аркадий Львович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

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

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

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

**Горелов Александр Васильевич**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Драпкина Оксана Михайловна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

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

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

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

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Малли Юдит**, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

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

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

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

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

**Ткачева Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

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

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

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

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

#### EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

**Natal'ya B. Gubergrits**, Professor, Multidisciplinary clinic In-to-Sana, Odessa, Ukraine

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

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

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

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

**Oleg V. Kalyuzhin**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Ivan G. Kozlov**, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

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

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

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

**Andrei Y. Ovchinnikov**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

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

**Tat'yana G. Fedoskova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

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

#### SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

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

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

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

**Arkadii L. Vertkin**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

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

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

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

**Aleksandr V. Gorelov**, Corresponding Member of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

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

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

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

**Natal'ya L. Kunel'skaya**, Professor, L.I. Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute for Otorhinolaryngology, Moscow, Russian Federation

**Igor' V. Maev**, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

**Ol'ga N. Tkacheva**, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

# Содержание

## БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

главный редактор раздела профессор О.Н. Титова

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<b>Диагностическое значение натрий-уретического пептида у больных хронической обструктивной болезнью легких с хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью</b> <i>Н.А. Кузубова, О.Н. Титова, В.А. Волчков, Д.Б. Склярова</i>	174
<b>Уровень контроля бронхиальной астмы и приверженность терапии у пациентов молодого возраста</b> <i>Н.М. Леонтьева, И.В. Демко, Е.А. Собко, О.П. Ищенко</i>	180
<b>Сравнительная характеристика и особенности клинической картины заболевания взрослых больных муковисцидозом с хроническим инфицированием нижних дыхательных путей <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и другой грамотрицательной неферментирующей флорой</b> <i>В.Р. Махмутова, Т.Е. Гембицкая, А.Г. Черменский, О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Т.А. Степаненко</i>	186
<b>Возможности патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции</b> <i>Л.Р. Мухамадиева, Г.А. Мавзютова, Е.Б. Тюрина, О.З. Кузовкина</i>	192
<b>Влияние комбинации короткодействующих <math>\beta_2</math>-агониста и М-холинолитика на эффективность коронарного кровотока по данным аппланационной тонометрии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких</b> <i>Д.А. Пунин</i>	199

### ОБЗОРЫ

<b>Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии</b> <i>О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева</i>	207
<b>Острые респираторные инфекции в амбулаторной практике в эпоху COVID-19: роль и место антибактериальной терапии</b> <i>Р.Ф. Хамитов</i>	214
<b>Реабилитация пациентов с болезнями органов дыхания и никотиновой зависимостью</b> <i>О.Н. Титова, В.Д. Куликов</i>	219

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

главный редактор раздела профессор С.А. Карпищенко

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<b>Паттерн красивого лица. Не описанные ранее пропорции</b> <i>М.М. Соловьев, Е.Б. Катинас, И.А. Ан</i>	226
<b>Аудиологическая диагностика детей первых месяцев жизни с использованием метода нефармакологической седации</b> <i>Е.П. Меркулова, К.Н. Устинович</i>	233

### ОБЗОРЫ

<b>Эффективное и безопасное лечение больных с воспалительными заболеваниями носа и носоглотки</b> <i>А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко, Ю.О. Николаева</i>	238
<b>Особенности септопластики у пациентов старших возрастных групп</b> <i>С.А. Карпищенко, Г.В. Лавренова, О.Е. Верещагина, П.И. Гаськова</i>	243

### КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

<b>Массивная холестеатома височной кости у пациентов, перенесших санлирующую операцию открытого типа</b> <i>И.А. Аникин, Н.Н. Хамгушкева, А.Д. Князев, Т.А. Бокучава</i>	247
<b>Опыт эндоскопической септопластики</b> <i>С.А. Карпищенко, О.Е. Верещагина, Е.О. Теплова</i>	254

# Contents

## RESPIRATORY TRACT DISEASES

Chief Editor of the Issue — professor O.N. Titova

### ORIGINAL ARTICLES

- Diagnostic importance of natriuretic peptide in chronic obstructive pulmonary disease with chronic hypoxemic respiratory failure**  
*N.A. Kuzubova, O.N. Titova, V.A. Volchkov, D.B. Sklyarova* ..... 174
- Level of asthma symptom control and adherence to treatment in young patients**  
*N.M. Leont'eva, I.V. Demko, E.A. Sobko, O.P. Ishchenko* ..... 180
- Comparative characteristics and clinical presentation of cystic fibrosis in adults with chronic lower respiratory tract infections with *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermenting gram-negative bacilli**  
*V.R. Makhmutova, T.E. Gembitskaya, A.G. Chermenskiy, O.N. Titova, N.A. Kuzubova, T.A. Stepanenko* ..... 186
- Pathogenetically-oriented therapy for novel coronavirus infection**  
*L.R. Mukhamadjeva, G.A. Mavzyutova, E.B. Tyurina, O.Z. Kuzovkina* ..... 192
- Effect of the combination of a short-acting  $\beta$ 2-agonist plus an anticholinergic drug on the efficacy of coronary blood flow measured by applanation tonometry in chronic obstructive pulmonary disease**  
*D.A. Punin* ..... 199

### REVIEWS

- The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia**  
*O.N. Titova, N.A. Kuzubova, E.S. Lebedeva* ..... 207
- Acute respiratory infections in outpatient care in the era of the COVID-19 pandemic: the role and position of antibacterial therapy**  
*R.F. Khamitov* ..... 214
- Rehabilitation of patients with respiratory diseases and nicotine addiction**  
*O.N. Titova, V.D. Kulikov* ..... 219

## OTORHINOLARYNGOLOGY

Chief Editor of the Issue — professor S.A. Karpishchenko

### ORIGINAL ARTICLES

- Pattern of facial beauty: previously undefined proportions**  
*M.M. Solov'ev, E.B. Katinas, I.A. An* ..... 226
- Hearing tests of infants using the non-pharmacological sedation method**  
*E.P. Merkulova, K.N. Ustinovich* ..... 233

### REVIEWS

- Effective and safe treatment for the inflammatory diseases of the nose and nasopharynx**  
*A.Yu. Ovchinnikov, N.A. Miroshnichenko, Yu.O. Nikolaeva* ..... 238
- Septoplasty in elderly patients**  
*S.A. Karpishchenko, G.V. Lavrenova, O.E. Vereshchagina, P.I. Gas'kova* ..... 243

### CLINICAL PRACTICE

- Massive cholesteatoma of the temporal bone after open-cavity surgery**  
*I.A. Anikin, N.N. Khamgushkeeva, A.D. Knyazev, T.A. Bokuchava* ..... 247
- Clinical experience with endoscopic septoplasty**  
*S.A. Karpishchenko, O.E. Vereshchagina, E.O. Teplova* ..... 254

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-174-179

## Диагностическое значение натрий-уретического пептида у больных хронической обструктивной болезнью легких с хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью

Н.А. Кузубова<sup>1</sup>, О.Н. Титова<sup>1</sup>, В.А. Волчков<sup>2</sup>, Д.Б. Складорова<sup>1</sup><sup>1</sup>НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) отмечается развитие не только легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности, но и левожелудочковой недостаточности, что может сопровождаться увеличением содержания натрий-уретического пептида (NT-proBNP).

**Цель исследования:** определение диагностического значения NT-proBNP у больных ХОБЛ с хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью.

**Материал и методы:** обследовано 60 больных ХОБЛ GOLD III и IV стадии (группа D, смешанный фенотип: эмфизематозно-бронхитический) в период ремиссии заболевания, средний возраст составил 64,78±6,9 года. Было выделено 3 группы пациентов: группа 1 — больные ХОБЛ с гипоксемией, получающие длительную кислородотерапию (ДКТ) (n=20); группа 2 — больные ХОБЛ с гипоксемией, не получающие ДКТ (n=20); группа 3 — больные ХОБЛ с нормоксемией (n=20). После первичного обследования пациентам из группы 1 назначалась ДКТ на дому, продолжительность — 16 ч в сутки. Пациенты из групп 2 и 3 не получали ДКТ. В качестве базисной терапии все пациенты получали комбинированный препарат, содержащий ингаляционный глюкокортикостероид и β<sub>2</sub>-адреномиметик (будесонид/формотерол 400/12 мкг 2 р./сут) и длительно действующий М-холинолитик (тиотропия бромид 2,5 мкг, 2 ингаляции 1 р./сут). Через 12 мес. больные обследовались повторно. Пациентам проводилось исследование газового состава артериальной крови, определение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови, спирометрия, эхокардиография.

**Результаты исследования:** содержание NT-proBNP у больных ХОБЛ с гипоксемией было достоверно повышено. Выявлены связи между NT-proBNP и парциальным напряжением кислорода в артериальной крови ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,05$ ), NT-proBNP и систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА) ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ). Анализ ROC-кривой для NT-proBNP выявил чувствительность и специфичность его определения у больных ХОБЛ с разной степенью дыхательной недостаточности. Использование ДКТ у больных ХОБЛ с гипоксемией привело к снижению СДЛА, улучшению диастолической функции левого желудочка и концентрации NT-proBNP.

**Выводы:** по мере прогрессирования гипоксемической хронической дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ отмечается повышение концентрации NT-proBNP. Результаты ROC-анализа позволяют рассматривать NT-proBNP как потенциальный маркер гипоксемии и легочной гипертензии. ДКТ способствует снижению концентрации NT-proBNP за счет улучшения состояния легочно-сердечной гемодинамики.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ХОБЛ, гипоксемия, натрий-уретический пептид, длительная кислородотерапия, легочная гипертензия, диастолическая дисфункция, правый желудочек.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кузубова Н.А., Титова О.Н., Волчков В.А., Складорова Д.Б. Диагностическое значение натрий-уретического пептида у больных хронической обструктивной болезнью легких с хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):174–179. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-174-179.

## Diagnostic importance of natriuretic peptide in chronic obstructive pulmonary disease with chronic hypoxemic respiratory failure

N.A. Kuzubova<sup>1</sup>, O.N. Titova<sup>1</sup>, V.A. Volchkov<sup>2</sup>, D.B. Sklyarova<sup>1</sup><sup>1</sup>Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** the progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is accompanied by pulmonary hypertension and right ventricular failure as well as left ventricular failure that can be associated with the elevated levels of N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP).

**Aim:** to evaluate the diagnostic importance of NT-proBNP in COPD with chronic hypoxemic respiratory failure.

**Patients and Methods:** 60 patients with COPD GOLD stage 3 and 4 (group D, mixed phenotype: emphysematous bronchitic) during remission were examined. Mean age was 64.78±6.9 years. The patients were divided into three groups. Group 1 included 20 COPD patients with



hypoxemia who received long-term oxygen therapy (LTOT). Group 2 included 20 COPD patients with hypoxemia who did not receive LTOT. Group 3 included 20 COPD patients with normoxemia. After the primary examination, group 1 patients were prescribed with in-home LTOT (16 hours daily). Group 2 and 3 patients were not prescribed with LTOT. All patients received basic treatment, i.e., a combined drug containing an inhaled corticosteroid and  $\beta_2$ -agonist (budesonide/formoterol 400/12  $\mu\text{g}$  twice daily) and a long-acting muscarinic antagonist (tiotropium bromide 2.5  $\mu\text{g}$ , 2 inhalations once daily). The patients were reexamined after 12 months. Arterial blood gases and serum NT-proBNP concentration were measured, spirometry and Doppler echocardiography were performed.

**Results:** NT-proBNP levels in COPD patients with hypoxemia were significantly elevated. The associations between NT-proBNP and partial oxygen arterial pressure ( $r = -0.71$ ,  $p < 0.05$ ), NT-proBNP and pulmonary artery systolic pressure (PASP) ( $r = 0.61$ ,  $p < 0.05$ ) were revealed. ROC analysis of NT-proBNP demonstrated its sensitivity and specificity in COPD patients with the different severity of respiratory failure. LTOT for COPD with hypoxemia reduces PASP, improves left ventricular diastolic function, and decreases NT-proBNP levels.

**Conclusions:** as chronic hypoxemic respiratory failure progresses in COPD, NT-proBNP concentration increases. ROC analysis demonstrates that NT-proBNP can be considered as a promising marker of hypoxemia and pulmonary hypertension. LTOT reduces NT-proBNP levels by improving pulmonary cardiac hemodynamics.

**KEYWORDS:** COPD, hypoxemia, natriuretic peptide, long-term oxygen therapy, pulmonary hypertension, diastolic dysfunction, right ventricle.

**FOR CITATION:** Kuzubova N.A., Titova O.N., Volchkov V.A., Sklyarova D.B. Diagnostic importance of natriuretic peptide in chronic obstructive pulmonary disease with chronic hypoxemic respiratory failure. Russian Medical Inquiry. 2020;4(4):174–179. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-174-179.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением легочной функции, приводящим к развитию дыхательной недостаточности [1]. При ХОБЛ развиваются легочная гипертензия и недостаточность правого желудочка (ПЖ), в последующем, даже при отсутствии клинически выраженной сердечно-сосудистой патологии, присоединяется левожелудочковая недостаточность [2], что может сопровождаться увеличением концентрации натрий-уретического пептида (NT-proBNP). NT-proBNP используется преимущественно как неинвазивный маркер левожелудочковой сердечной недостаточности [3]. Однако его концентрация может повышаться при дисфункции ПЖ и повышении систолического давления в легочной артерии (СДЛА) [4]. В ряде исследований были обнаружены корреляционные связи между NT-proBNP и показателями, характеризующими вентиляционную функцию легких (ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю с, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ОЕЛ — общая емкость легких), а также  $\text{pO}_2$  (парциальное напряжение кислорода в артериальной крови) [5], что позволяет предположить, что NT-proBNP является перспективным маркером для мониторинга течения и прогрессирования ХОБЛ [6].

У больных ХОБЛ в состоянии ремиссии отмечается повышенное содержание NT-proBNP по сравнению со здоровыми субъектами [7]. Пациенты с высокими концентрациями NT-proBNP имеют повышенный риск развития обострения и последующей госпитализации [8]. Повышение NT-proBNP при обострении ХОБЛ является неблагоприятным прогностическим фактором, увеличивающим риск потребности в интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии и возможного летального исхода [9].

Несмотря на то, что прогрессирование ХОБЛ сопровождается повышением концентрации NT-proBNP, в литературе отсутствуют исследования, определяющие динамику этого показателя по мере развития гипоксемической хронической дыхательной недостаточности. Кроме того, отсутствует информация о влиянии длительной кислородотерапии (ДКТ) на концентрацию NT-proBNP в крови, а следовательно, о возможности использования NT-proBNP в качестве маркера эффективности проводимой респираторной терапии.

Проведенное исследование имело **цель** определить диагностическое значение NT-proBNP у больных ХОБЛ с хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, СПб ГБУЗ «Введенская больница». Было обследовано 60 больных ХОБЛ в период ремиссии заболевания, средний возраст составил  $64,78 \pm 6,9$  года. В исследование включались пациенты с ХОБЛ, относящиеся к группе GOLD III и IV стадии (группа D, смешанный фенотип: эмфизематозно-бронхитический) [10]. К критериям исключения относились клинически значимая сопутствующая патология, перенесенные хирургические вмешательства на органах грудной клетки, острый инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Все пациенты получали базисную терапию, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ, включающую в себя комбинированный препарат, содержащий ингаляционный глюкокортикостероид и  $\beta_2$ -адреномиметик (будесонид/формотерол 400 мкг/12 мкг 2 р./сут) и длительно действующий М-холинолитик (тиотропия бромид 2,5 мкг, 2 ингаляции 1 р./сут) [11]. Пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия.

Было выделено 3 группы пациентов: группа 1 — больные ХОБЛ с гипоксемией, получающие ДКТ ( $n=20$ ); группа 2 — больные ХОБЛ с гипоксемией, не получающие ДКТ ( $n=20$ ); группа 3 — больные ХОБЛ с нормоксемией ( $n=20$ ). После первичного обследования пациентам из группы 1 назначалась ДКТ на дому с помощью кислородных концентраторов INVACARE perfecto 2 (INVACARE, Германия), продолжительность — 16 ч в сутки ежедневно в течение 1 года. Пациенты из групп 2 и 3 не получали ДКТ. Через 12 мес. больные обследовались повторно.

Тяжесть одышки оценивалась по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council questionnaire, mMRC).

Всем пациентам проводилась пульсоксиметрия ( $SpO_2$ ) и анализ газового состава артериальной крови, полученной путем катетеризации лучевой артерии, с определением величины парциального напряжения кислорода и углекислого газа ( $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ ).

Спирометрия проводилась на приборе для комплексного исследования функциональных показателей легких Masterscreen (Erich Jaeger GmbH, Германия). Определялись следующие показатели: ЖЕЛ, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ),  $ОФВ_1$ , индекс Тиффно (ИТ).

Концентрацию сывороточного NT-proBNP определяли с помощью тест-систем Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics, Германия) методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа ЕСИА.

Состояние центральной гемодинамики оценивалось с помощью эхокардиографии, которая проводилась с использованием ультразвуковой диагностической системы экспертного класса GEVID 7 Dimension (General Electrics, США) и матричного мультимодального датчика 2–4 МГц. Рассчитывались показатели, характеризующие глобальную систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический размер (КДР), фракция выброса (ФВ), индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ. Оценка состояния правых отделов сердца проводилась путем измерения конечного диастолического размера ПЖ, толщины миокарда передней стенки ПЖ в диастолу. Оценка СДЛА происходила путем использования непрерывно-волновой доплерографии.

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows v.7.0. Предварительно оценивалось соответствие исследуемых выборок закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка. Если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних использовался параметрический t-критерий Стьюдента. В противном случае использовались непараметрические методы. Определение числовых характеристик переменных с вычислением средней арифметической и средней квадратической ошибки было проведено с помощью описательной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализируемые группы существенно не различались по возрасту, полу и стажу курения (табл. 1). Длительность заболевания в соответствии с анамнезом и число обострений в год были достоверно больше у больных ХОБЛ с гипоксемией (группа 1). У пациентов из групп 1 и 2 исходно определялись низкие показатели  $PaO_2$  и сатурации крови кислородом, в то время как у пациентов из группы 3 эти показатели находились в пределах нормы (табл. 1). Все обследованные больные предъявляли жалобы на одышку, которая была выражена в большей степени у пациентов с гипоксемией, чем у пациентов с нормоксемией.

Пациенты 3 групп существенно не различались по параметрам вентилиционной функции легких, прежде всего по показателям  $ОФВ_1$  и  $PaCO_2$ .

На фоне базисной терапии комбинацией будесонид/формотерол 400 мкг/12 мкг 2 р./сут в сочетании с тiotропия бромидом 2,5 мкг, 2 ингаляции 1 р./сут, за весь период наблюдения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений.

**Таблица 1.** Клинико-функциональная характеристика больных ХОБЛ с гипо- и нормоксемией  
**Table 1.** Clinical functional characteristics of COPD patients with hypoxemia and normoxemia

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1 (n=20)	Группа 2 Group 2 (n=20)	Группа 3 Group 3 (n=20)
Возраст, лет Age, years	65,55±6,19	67,8±6,54	64,75±7,53
Стаж курения, пачка/лет Smoking, pack/year	40,45±10,42	42,85±9,54	43,4±11,36
Длительность заболевания Disease duration	8,8±5,09*	9,8±2,14	7,6±3,52
Число обострений в год Exacerbations per year	3±1,37*	3,15±0,15	2,15±0,45
$PaO_2$ , мм рт. ст. $PaO_2$ , mm Hg	55,28±6,23*	55,98±6,67*	81,38±5,68
$PaCO_2$ , мм рт. ст. $PaCO_2$ , mm Hg	42,42±5,65	40,7±6,96	38,72±3,33
$SpO_2$ , %	86,75±3,13*	87,3±3,18	93,8±1,1
mMRC, баллы mMRC, score	3,25±0,44*	3,3±0,47*	2,1±0,55
$ОФВ_1$ , % $FEV_1$ , %	28,24±5,56	29,16±5,5	30,79±4,64
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , % $FEV_1/FVC$ , %	<0,7	<0,7	<0,7

**Примечание.** \*  $p < 0,05$  при сравнении с группой 3.  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  — парциальное напряжение кислорода и углекислого газа соответственно,  $SpO_2$  — пульсоксиметрия, mMRC — шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета,  $ОФВ_1$  — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

**Note.** \*  $p < 0.05$  vs. group 3.  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  — partial pressure of oxygen and carbon dioxide,  $SpO_2$  — pulse oximetry, mMRC — Modified British Medical Research Council questionnaire,  $FEV_1$  — forced expiratory volume over one second, FVC — forced vital capacity.

Следует отметить, что, по данным эхокардиографии, ФВ ЛЖ, ИММ и КДР ЛЖ не различались в группах и не выходили за пределы нормы (табл. 2). В отличие от левых, нарушения со стороны правых камер сердца наблюдались преимущественно у пациентов групп 1 и 2. У больных ХОБЛ с гипоксемией были увеличены средняя величина размера ПЖ и толщина миокарда его передней стенки в диастолу, что указывало на наличие гипертрофии и дилатации ПЖ и формирование хронического «легочного сердца» (табл. 2). Помимо этого, у пациентов с гипоксемией отмечен повышенный уровень СДЛА, достоверно отличавшийся от такового у больных с нормоксемией.

Показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ и ПЖ, были снижены у всех больных, причем пиковая скорость раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А) ЛЖ была достоверно ниже у пациентов с гипоксемией.

Повышение содержания NT-proBNP было выявлено у всех пациентов с гипоксемией и только у 21% больных с нормоксемией.

**Таблица 2.** Динамика показателей легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ в течение 1 года наблюдения  
**Table 2.** Changes in the pulmonary cardiac hemodynamic parameters in COPD patients during 1-year follow-up

Показатель Parameter	Группа 1 / Group 1 (n=20)		Группа 2 / Group 2 (n=20)		Группа 3 / Group 3 (n=20)	
	Исходно At baseline	Через 1 год After 1 year	Исходно At baseline	Через 1 год After 1 year	Исходно At baseline	Через 1 год After 1 year
КДР ЛЖ, см LVEDD, cm	4,75±0,65	4,60±0,66	4,43±0,64	4,44±0,66	4,47±0,41	4,39±0,39
ИММ, г/м <sup>2</sup> LVMI, g/m <sup>2</sup>	91,3±15,94	95,35±27,36	96,8±13*	112,20±35,73	87,95±16	90,20±18,71
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	64,59±4,25	65,35±4,6 <sup>#</sup>	64,05±4,78	62,55±4,74	65,35±3,24	66,88±2,11
КДР ПЖ, см RVEDD, cm	3,46±0,25*	3,45±0,29 <sup>#</sup>	3,56±0,23*	3,63±0,29	3,27±0,31	3,31±0,2
ПС ПЖд, см EDWT, cm	0,48±0,05*	0,49±0,05	0,51±0,04*	0,52±0,04	0,46±0,04	0,45±0,04
СДЛА, мм рт. ст. sPAP, mm Hg	44,35±7,72**	40,15±6,33 <sup>#</sup>	48,04±6,88**	51,35±7,48	37,2±6,65	39,02±6,5
Е/А ЛЖ, у.е. LV E/A ratio, SU	0,72±0,13**	0,80±0,15 <sup>#</sup>	0,67±0,13*	0,64±0,12	0,91±0,18	0,85±0,14
Е/А ПЖ, у.е. RV E/A ratio, SU	0,55±0,11*	0,59±0,13 <sup>#</sup>	0,52±0,13*	0,48±0,13	0,67±0,14	0,67±0,11

**Примечание.** \*  $p < 0,05$  при сравнении с группой 3; \*  $p < 0,05$  при сравнении исходных показателей и показателей через 1 год внутри групп 1, 2, 3; #  $p < 0,05$  при сравнении показателей через 1 год в группах 1 и 2. ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, КДР — конечный диастолический размер, ИММ — индекс массы миокарда ЛЖ, ФВ — фракция выброса, ПС ПЖд — толщина миокарда передней стенки ПЖ в диастолу, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, Е/А — пиковая скорость раннего и позднего диастолического наполнения.

**Note.** \*  $p < 0.05$  vs. group 3; \*  $p < 0.05$  for baseline vs. 1-year parameters within the groups 1–3; #  $p < 0.05$  when comparing 1-year parameters (group 1 vs. group 2). LV — left ventricle, RV — right ventricle, LVEDD — left ventricular end-diastolic dimension, LVMI — left ventricular mass index, LVEF — left ventricular ejection fraction, RVEDD — right ventricular end-diastolic dimension, EDWT — end-diastolic wall thickness, sPAP — systolic pulmonary artery pressure, E/A — ratio of peak early diastolic flow over peak late diastolic flow.

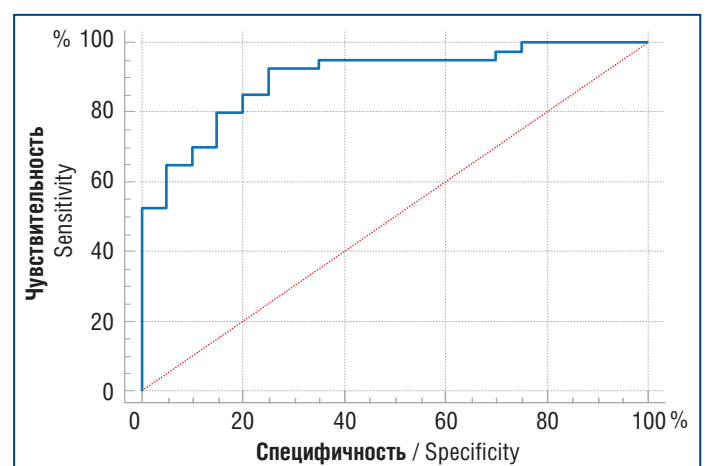
Установлены корреляционные связи между NT-proBNP и  $paO_2$  ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,05$ ), NT-proBNP и СДЛА ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ), NT-proBNP и Е/А ПЖ ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,05$ ).

Анализ ROC-кривой для NT-proBNP определил чувствительность и специфичность его определения у больных ХОБЛ с разной степенью дыхательной недостаточности (рис. 1). Площадь под ROC-кривой для NT-proBNP у больных ХОБЛ составила 0,900 ( $p < 0,05$ ; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,795–0,962). NT-proBNP имел чувствительность и специфичность 92,5% и 75% соответственно.

При повторном обследовании через 1 год пациенты с гипоксемией, получавшие ДКТ, продемонстрировали в динамике стабилизацию показателей, характеризующих состояние левых камер сердца (улучшение диастолической функции ЛЖ), уменьшение СДЛА (табл. 2) и тенденцию к улучшению диастолической функции ПЖ. В то же время у пациентов из группы 2 состояние левых камер сердца прогрессивно ухудшалось: увеличивался ИММ, отмечалась тенденция к снижению ФВ. Со стороны правых камер также отмечалась отрицательная динамика — тенденция к увеличению КДР ПЖ. СДЛА достоверно увеличилось по сравнению с первоначальным результатом. Выявлена тенденция к усугублению диастолической дисфункции ПЖ и ЛЖ.

У пациентов с нормоксемией в динамике при исследовании через 1 год существенных изменений со стороны гемодинамических показателей и концентрации NT-proBNP выявлено не было.

На фоне ДКТ у пациентов из группы 1 отмечалось достоверное снижение концентрации NT-proBNP (рис. 2), а у пациентов в группе 2, напротив, выявлена тенденция к повышению содержания NT-proBNP.

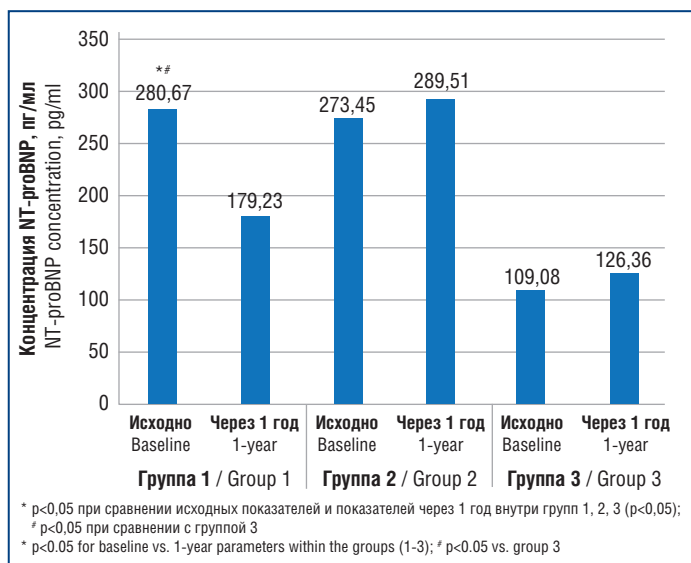


**Рис. 1.** Диагностическая ценность NT-proBNP у больных ХОБЛ с гипоксемией

**Fig. 1.** Diagnostic importance of NT-proBNP in COPD patients with hypoxemia

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования у всех обследованных больных ХОБЛ с гипоксемической хронической дыхательной недостаточностью было выявлено повышение концентрации NT-proBNP. В то время как среди больных с нормоксемией оно было зафиксировано лишь у 21% обследованных пациентов, имевших признаки хронического «легочного сердца» по данным эхокардиографии. Несмотря на то, что NT-proBNP широко используется как маркер левожелудочковой недостаточности, пациен-



**Рис. 2.** Динамика концентрации у NT-proBNP у больных ХОБЛ

**Fig. 2.** Changes in NT-proBNP concentrations in COPD patients

ты 3 групп достоверно не различались по показателям, характеризующим состояние левых камер сердца. Однако у больных с гипоксемией отмечались более выраженные нарушения диастолической функции обоих желудочков и легочная гипертензия. Кроме того, установлены корреляционные связи между NT-proBNP и СДЛА ( $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ), Е/А ПЖ ( $r=-0,52$ ,  $p<0,05$ ), что неоднократно было продемонстрировано в предыдущих исследованиях [12]. Полученные результаты еще раз подтверждают участие ПЖ в повышении продукции натрий-уретического пептида. NT-proBNP вырабатывается преимущественно в миокарде желудочков в ответ на повышение конечного диастолического давления и объема. В меньшем количестве он синтезируется в миокарде предсердий. Ряд авторов связывает повышение концентрации NT-proBNP у больных ХОБЛ с гемодинамическим ответом на развитие легочной гипертензии [13] в результате спазма легочных сосудов вследствие гипоксии.

В качестве альтернативных причин, способствующих повышению концентрации NT-proBNP при ХОБЛ, рассматриваются механическое сдавление извне стенки ЛЖ вследствие гиперинфляции и повышения внутригрудного давления [14]. При обострении ХОБЛ содержание NT-proBNP достоверно повышается, что может быть обусловлено в большей степени преходящими гемодинамическими нарушениями, включающими в себя транзиторное повышение СДЛА, присоединение или усугубление правожелудочковой недостаточности [15]. Литературные данные относительно концентрации NT-proBNP у больных ХОБЛ, находящихся в состоянии ремиссии, многочисленны, но содержат противоречивые результаты. Так, в исследовании К. Nishimura et al. не было выявлено повышения концентрации BNP у больных ХОБЛ, независимо от степени обструктивных нарушений [16]. В то время как в других исследованиях были обнаружены противоположные результаты, свидетельствующие о повышении NT-proBNP пропорционально степени обструктивных нарушений при стабильном течении заболевания [17]. В проведенном исследовании выявлено, что при разви-

тии гипоксемической хронической дыхательной недостаточности концентрация натрий-уретического пептида увеличивается. Кроме того, была выявлена корреляция между NT-proBNP и  $paO_2$  ( $r=-0,71$ ,  $p<0,05$ ).

При повторном проведении эхокардиографии через 1 год у пациентов, получавших ДКТ, отмечалась стабилизация гемодинамического состояния правых и левых отделов сердца, уменьшение СДЛА, опосредованное снижением легочной вазоконстрикции и легочного сосудистого сопротивления. Кроме того, в проведенном исследовании концентрация NT-proBNP на фоне ДКТ достоверно уменьшалась, что, по всей вероятности, является следствием положительных гемодинамических изменений. Напротив, у пациентов с гипоксемией, не получавших ДКТ, была выявлена тенденция к увеличению содержания NT-proBNP, что может быть обусловлено дальнейшим ухудшением состояния легочно-сердечного кровообращения на фоне прогрессирования ХОБЛ.

## Выводы

1. По мере прогрессирования гипоксемической хронической дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ отмечается повышение концентрации натрий-уретического пептида, который можно рассматривать как потенциальный динамический маркер не только прогрессирования легочной гипертензии, но и гипоксемии.
2. ДКТ способствует не только снижению СДЛА и улучшению состояния правых камер сердца, но и снижению концентрации натрий-уретического пептида, что позволяет рекомендовать использовать NT-proBNP для мониторинга эффективности проводимой терапии.

## Литература

1. Авдеев С.Н. Длительная кислородотерапия при хронической дыхательной недостаточности. М.: ФГУ «НИИ пульмонологии ФМБА» России; 2011.
2. Kaźmierczak M., Ciebiada M., Pekała-Wojciechowska A. et al. Correlation of inflammatory markers with echocardiographic parameters of left and right ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(6):290-297. DOI: 10.20452/pamw.2291.
3. Федотова Н.И., Белопольский А.А., Стуров Н.В. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных. *Трудный пациент.* 2013;11(7):32-35.
4. Гайнитдинова В.В., Шарафутдинова Л.А., Авдеев С.Н. Роль N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа как диагностического маркера легочной гипертензии у больных ХОБЛ. *Евразийский кардиологический журнал.* 2015;4:26-32.
5. Chi S.Y., Kim E.Y., Ban H.J. et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a prognostic marker in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2012;190(3):271-276. DOI: 10.1007/s00408-011-9363-7.
6. Portillo K., Abad-Capa J., Ruiz-Manzano J. Chronic obstructive pulmonary disease and left ventricle. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(5):227-234. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.03.012.
7. Inoue Y., Kawayama T., Iwanaga T., Aizawa H. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. *Intern Med.* 2009;48(7):503-512. DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1701.
8. Park S.Y., Lee C.Y., Kim C. et al. One-year prognosis and the role of brain natriuretic peptide levels in patients with chronic cor pulmonale. *J Korean Med Sci.* 2015;30(4):442-449. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.4.442.
9. Pavasini R., Tavazzi G., Biscaglia S. et al. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis.* 2017;14(2):117-126. DOI: 10.1177/1479972316674393.
10. Singh S., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report 2019. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.

11. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество. Пульмонология. 2014;3:15–36.
12. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, связь с воспалением. Пульмонология. 2017;27(3):357–365.
13. Гайнитдинова В.В., Шарафутдинова Л.А., Авдеев С.Н. Диагностическая и прогностическая значимость N-концевого натрийуретического пептида С-типа как маркера легочной гипертензии при ХОБЛ. Пульмонология. 2015;25(6):693–697.
14. Hawkins N.M., Kholsa A., Virani S.A., McMurray J.J.V. B-type natriuretic peptides in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. BMC Pulm Med. 2017;17(1):11. DOI: 10.1186/s12890-016-0345-7.
15. Lee M.H., Chang C.L., Davies A.R. et al. Cardiac dysfunction and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Intern Med J. 2013;43(5):595–598. DOI: 10.1111/imj.12112.
16. Nishimura K., Nishimura T., Onishi K. et al. Changes in plasma levels of B-type natriuretic peptide with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:155–162. DOI: 10.2147/COPD.S55143.
17. Bozkanat E., Tozkoparan E., Baysan O. et al. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. J Int Med Res. 2005;33(5):537–544. DOI: 10.1177/147323000503300509.

## References

1. Avdeev S.N. Long-term oxygen therapy in chronic respiratory failure. M.: FSU "Research Institute of Pulmonology FMBA" Russia, 2011 (in Russ.).
2. Kaźmierczak M., Ciebiada M., Pękala-Wojciechowska A. et al. Correlation of inflammatory markers with echocardiographic parameters of left and right ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. Pol Arch Med Wewn. 2014;124(6):290–297. DOI: 10.20452/pamw.2291.
3. Fedotova N.I., Belopolsky A.A., Sturov N.V. Diagnostic significance of NT-proBNP in cardiac patients. Trudnyy patsiyent. 2013;11(7):32–35 (in Russ.).
4. Gainitdinova V.V., Sharafutdinova L.A., Avdeev S.N. The role of the N-terminal precursor of C-type natriuretic peptide as a diagnostic marker of pulmonary hypertension in patients with COPD. Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2015;4:26–32 (in Russ.).
5. Chi S.Y., Kim E.Y., Ban H.J. et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a prognostic marker in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lung. 2012;190(3):271–276. DOI: 10.1007/s00408-011-9363-7.
6. Portillo K., Abad-Capa J., Ruiz-Manzano J. Chronic obstructive pulmonary disease and left ventricle. Arch Bronconeumol. 2015;51(5):227–234. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.03.012.
7. Inoue Y., Kawayama T., Iwanaga T., Aizawa H. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. Intern Med. 2009;48(7):503–512. DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1701.
8. Park S.Y., Lee C.Y., Kim C. et al. One-year prognosis and the role of brain natriuretic peptide levels in patients with chronic cor pulmonale. J Korean Med Sci. 2015;30(4):442–449. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.4.442.
9. Pavasini R., Tavazzi G., Biscaglia S. et al. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. Chron Respir Dis. 2017;14(2):117–126. DOI: 10.1177/1479972316674393.
10. Singh S., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report 2019. Eur Respir J. 2019;53(5):1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
11. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Federal clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Russian respiratory society. Pul'monologiya. 2014;3:15–36 (in Russ.).
12. Gainitdinova V.V., Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension: features of the course, association with inflammation. Pul'monologiya. 2017;27(3):357–365 (in Russ.).
13. Gainitdinova V.V., Sharafutdinova L.A., Avdeev S.N. Diagnostic and prognostic significance of the N-terminal C-type natriuretic peptide as a marker of pulmonary hypertension in COPD. Pul'monologiya. 2015;25(6):693–697 (in Russ.).
14. Hawkins N.M., Kholsa A., Virani S.A., McMurray J.J.V. B-type natriuretic peptides in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. BMC Pulm Med. 2017;17(1):11. DOI: 10.1186/s12890-016-0345-7.
15. Lee M.H., Chang C.L., Davies A.R. et al. Cardiac dysfunction and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Intern Med J. 2013;43(5):595–598. DOI: 10.1111/imj.12112.

16. Nishimura K., Nishimura T., Onishi K. et al. Changes in plasma levels of B-type natriuretic peptide with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:155–162. DOI: 10.2147/COPD.S55143.
17. Bozkanat E., Tozkoparan E., Baysan O. et al. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. J Int Med Res. 2005;33(5):537–544. DOI: 10.1177/147323000503300509.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Кузубова Наталия Анатольевна** — д.м.н., зам. директора по научной работе, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

**Титова Ольга Николаевна** — д.м.н., профессор, директор, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

**Волчков Владимир Анатольевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО СПбГУ, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; ORCID iD 0000-0002-5664-7386.

**Склярова Дарья Борисовна** — к.м.н., младший научный сотрудник, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44; ORCID iD 0000-0001-7052-6903.

**Контактная информация:** Кузубова Наталия Анатольевна, e-mail: kuzubova@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 06.07.2020, поступила после рецензирования 19.07.2020, принята в печать 02.08.2020.

## ABOUT THE AUTHORS:

**Nataliya A. Kuzubova** — MD, PhD, Deputy Director for Scientific Work, Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 12, Roentgen str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

**Olga N. Titova** — MD, PhD, Professor, Director, Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 12, Roentgen str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

**Vladimir A. Volchkov** — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Medical Faculty, St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5664-7386.

**Dar'ya B. Sklyarova** — MD, PhD, junior researcher, Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 12, Roentgen str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7052-6903.

**Contact information:** Nataliya A. Kuzubova, e-mail: kuzubova@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 06.07.2020, revised 19.07.2020, accepted 02.08.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185

## Уровень контроля бронхиальной астмы и приверженность терапии у пациентов молодого возраста

Н.М. Леонтьева<sup>1,2</sup>, И.В. Демко<sup>1,2</sup>, Е.А. Собко<sup>1,2</sup>, О.П. Ищенко<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия<sup>2</sup>КГБУЗ ККБ, Красноярск, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** течение бронхиальной астмы (БА) крайне вариабельно, степень тяжести заболевания может меняться на протяжении месяцев и лет. Наряду с достижением контроля над симптомами заболевания у многих больных в большей степени возникают сложности в поддержании данного состояния в течение длительного времени. Хороший контроль над симптомами БА является нестабильным состоянием даже у пациентов с легким течением заболевания. Причины утраты контроля над астмой заключаются в низкой приверженности терапии, прежде всего обусловленной страхом применения гормональных препаратов, в контакте с аллергеном, присоединении респираторных вирусных инфекций, неудобстве использования ингалятора вследствие неправильной техники ингаляции.

**Цель исследования:** изучить уровень контроля и приверженность лечению у пациентов молодого возраста с БА легкого и средне-тяжелого течения.

**Материал и методы:** обследовано 146 пациентов с установленным диагнозом БА легкого и среднетяжелого течения вне обострения. В зависимости от степени тяжести заболевания выделено 2 группы.

**Результаты исследования:** на момент обследования отсутствие контроля над симптомами заболевания регистрировалось у 89% больных БА. Средний суммарный балл по шкале АСТ (Asthma Control Test — тест по контролю астмы) в группе больных БА легкого течения составил 17 [15; 21] баллов, по шкале АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire — опросник по контролю над астмой) — 1,8 [1,4; 2,2] балла. Средний суммарный балл по АСТ в группе больных БА среднетяжелого течения составил 15 [12; 21] баллов, по шкале АСQ-5 — 2,2 [1,4; 2,8] балла. При оценке приверженности пациентов лечению с помощью опросника Мориски — Грина низкая приверженность терапии выявлена у 94% больных легкой БА и у 91% больных со среднетяжелым течением заболевания.

**Заключение:** одним из ключевых факторов, способствующих снижению приверженности лечению, является невысокий уровень знаний пациентов о заболевании и недостаточная информированность о важности регулярной базисной терапии в долгосрочной перспективе. Таким образом, актуальным на сегодняшний день остаются применение и совершенствование новых технологий для обучения больных БА, а также оптимизация и персонализация терапевтических подходов с целью достижения и поддержания контроля над симптомами заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бронхиальная астма, контроль астмы, стабильное течение, пациенты молодого возраста, приверженность лечению.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П. Уровень контроля бронхиальной астмы и приверженность терапии у пациентов молодого возраста. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):180–185. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185.

## Level of asthma symptom control and adherence to treatment in young patients

N.M. Leont'eva<sup>1,2</sup>, I.V. Demko<sup>1,2</sup>, E.A. Sobko<sup>1,2</sup>, O.P. Ishchenko<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation<sup>2</sup>Territorial Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** asthma is a highly variable disease, with changes in the severity over months and years. In addition to achieving asthma control, many patients experience challenges in the long-term maintenance of this condition. Good symptom control is a volatile entity even in mild asthma. The loss of asthma control is accounted for by poor adherence to treatment due the fears of taking hormonal therapy, contact with an allergen, respiratory viral infections, and the inconvenience of using the inhaler resulting in incorrect inhaler technique.

**Aim:** to assess the control over asthma and adherence to treatment in young patients with mild-to-moderate asthma.

**Patients and Methods:** 146 patients with verified mild-to-moderate asthma were examined. All patients were divided into two groups based on disease severity.

**Results:** at the time of examination, the lack of the control over asthma symptoms was reported in 89% of the patients. In mild asthma, mean Asthma Control Test (AST) score was 17 [15; 21] and ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) score was 1.8 [1.4; 2.2]. Meanwhile, in moderate asthma, mean AST score was 15 [12; 21] and ACQ-5 score was 2.2 [1.4; 2.2]. Poor medication adherence measured by the Morisky Green Levine Medication Adherence Scale was revealed in 94% of the patients with mild asthma and 91% of the patients with moderate asthma.

**Conclusion:** *poor patient's knowledge on asthma and little awareness of the long-term importance of regular basic therapy are the critical factors contributing to poor medication adherence. Therefore, novel approaches to patient education as well as optimized and personalized therapeutic strategies are currently important for achieving and maintaining the control over asthma symptoms.*

**KEYWORDS:** *asthma, asthma control, stable course, young patients, adherence to treatment.*

**FOR CITATION:** *Leont'eva N.M., Demko I.V., Sobko E.A., Ishchenko O.P. Level of asthma symptom control and adherence to treatment in young patients. Russian Medical Inquiry. 2020;4(4):180–185. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185.*

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний, которым в мире страдает около 300 млн человек [1]. Развитие и прогрессирование заболевания у лиц молодого возраста отрицательно влияют на уровень трудоспособности и качество жизни, а также повышают затраты здравоохранения на решение данной проблемы. Согласно рекомендациям GINA (2019) понятие тяжести течения заболевания неразрывно связано с понятием контроля [2]. Тяжесть течения определяется по объему терапии, необходимой для достижения контроля БА, а также по активности заболевания на фоне проводимого лечения. На сегодняшний день у пациентов с БА достижение контроля является ключевой целью лечения, а также главным признаком оказания качественной медицинской помощи [2]. Однако, несмотря на значительный прогресс современной клинической фармакологии и широкую доступность препаратов, число больных с неконтролируемой БА колеблется от 40 до 67% в различных странах [3]. В России, по результатам наблюдательного исследования контроля над астмой (НИКА), полный контроль заболевания имели 23% больных БА, частичный — 35%, а у 42% пациентов имела место неконтролируемая БА [4]. Причины неудовлетворительного контроля над астмой — в низкой приверженности терапии, прежде всего обусловленной страхами пациентов перед гормональными препаратами из-за недостаточной осведомленности о действующих веществах, а также боязнью долгосрочного эффекта, появления зависимости, опасений по поводу вреда здоровью, снижения эффективности при регулярном приеме, неудобства использования ингалятора [5, 6]. Многие пациенты самостоятельно регулируют объем базисной терапии в зависимости от частоты и тяжести симптомов. Кроме того, примерно треть больных начинает применять препараты только при появлении симптомов и отменяет прием при улучшении самочувствия. В результате препараты, предназначенные для регулярного приема, используются по интермиттирующей схеме [7].

Согласно рекомендациям GINA (2020) перед постановкой диагноза или коррекцией фармакотерапии неконтролируемой БА рекомендуется оценивать приверженность пациентов лечению [8]. По определению Всемирной организации здравоохранения, приверженность рассматривается как степень, в которой действия пациента — прием лекарственных препаратов, соблюдение диеты, смена образа жизни — соотносятся со следованием рекомендациям врача [9]. Исходя из этого, приверженность подразумевает не слепое подчинение больного, а активное вовлечение его в процесс лечения. Проведен ряд исследований с целью изучения возможностей методов, способствующих увеличению приверженности больных терапии, в которых показано, что повысить приверженность лечению у больных БА проблематично даже с помощью комплекса методов [10]. Отсутствие терапии либо нерегулярный прием назначен-

ных препаратов неизбежно приводят к тяжелым обострениям даже пациентов с легким течением астмы. Таким образом, низкая приверженность больных БА лечению и, как следствие, плохой контроль над симптомами заболевания являются на сегодняшний день ключевыми проблемами в данной области.

**Цель исследования:** изучить уровень контроля и приверженности лечению пациентов молодого возраста с БА легкого и среднетяжелого течения.

**В задачи** исследования входило: провести общеклиническое обследование пациентов с БА различной степени тяжести, оценить функциональное состояние респираторной системы у больных БА с помощью метода спирометрии, уровень контроля над симптомами заболевания с помощью опросников АСТ (Asthma Control Test — тест по контролю астмы), АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire — опросник по контролю над астмой), а также приверженность больных БА легкого и среднетяжелого течения терапии с помощью опросника Мориски — Грина (MMAS-6) в зависимости от степени тяжести заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 146 пациентов с установленным диагнозом БА аллергического генеза легкого и среднетяжелого течения вне обострения. В основной группе обследовано: мужчин — 55 (38%), женщин — 91 (62%), медиана возраста составила 28 [24; 37] лет, медиана длительности заболевания — 5 [2; 13] лет. В зависимости от степени тяжести БА выделено 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с легким течением БА, во 2-ю группу — пациенты с БА среднетяжелого течения. В 1-ю группу включено 68 больных, среди них 27 (40%) мужчин и 41 (60%) женщина, медиана возраста составила 29 [24; 37] лет, медиана длительности заболевания — 3 [1; 9] года. Во 2-й группе наблюдалось 78 человек, мужчин — 28 (36%), женщин — 50 (64%), медиана возраста составила 30 [24; 38] лет, медиана длительности заболевания — 6 [2; 14] лет.

**Критерии включения:** БА аллергического генеза легкого, среднетяжелого течения вне обострения; возраст от 18 и до 45 лет; возможность правильного использования базисных препаратов; адекватная оценка своего состояния (по мнению исследователя); получение информированного согласия на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** БА тяжелого течения; обострение БА; наличие цереброваскулярных заболеваний (острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки); заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда в анамнезе, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность IIБ и III стадий); злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; сахарный диабет; хроническая обструктивная болезнь легких; беременность.

Диагноз «бронхиальная астма» у всех пациентов был ранее установлен, что подтверждалось наличием медицинской документации о стационарном лечении и/или обращении за медицинской помощью в амбулаторном порядке.

Тяжесть течения заболевания фиксировалась в соответствии с медицинской документацией с последнего осмотра врача аллерголога-иммунолога. Все пациенты на момент включения в исследование находились на динамическом наблюдении и получали базисную терапию, степень тяжести заболевания оценивалась ретроспективно, исходя из необходимого для контроля симптомов и обострений объема терапии. Диагноз БА легкого течения устанавливался пациентам, у которых, по данным медицинской документации, зафиксировано достижение контроля над симптомами заболевания при приеме терапии ступеней 1 и 2, среднетяжелого течения — при достижении контроля на ступени 3 [2].

*Общеклиническое обследование* заключалось в опросе больного (сбор жалоб, анамнеза), получении физикальных данных (осмотр, аускультация).

Изучение анамнеза осуществлялось путем опроса больных, учитывались частота обострений, триггеры, вызывающие ухудшение состояния, объем ранее проводившегося лечения. Спектр сенсибилизации определяли на основании данных аллергологического анамнеза и результатов специфического аллергологического обследования, прежде всего, кожных тестов с аллергенами.

Оценка уровня контроля и приверженности терапии осуществлялась с помощью специализированных опросников. Анкетирование пациентов выполнялось без временно-го интервала между заполнением опросников.

Оценка приверженности базисной терапии осуществлялась путем устного опроса пациентов и анкетирования больных с помощью модифицированного опросника MMAS-6, по доменам «Приверженность», «Мотивация», «Осведомленность» [11]. Приверженными считались пациенты, набравшие 4 балла, неприверженными — менее 4 баллов. Количество баллов 0–1 свидетельствовало о низкой мотивации или, соответственно, низкой осведомленности, 2–3 — о высокой мотивации или высокой осведомленности.

Для оценки уровня контроля астмы использовались вопросники АСТ и АСQ-5. По шкале АСТ симптомы оценивались пациентом за 4 нед. Сумма баллов менее 20 свидетельствовала об отсутствии контроля над симптомами заболевания, 20–24 балла — о частичном контроле, при наборе пациентом 25 баллов диагностировалось контролируемое течение БА. С помощью опросника АСQ-5 уровень контроля над симптомами заболевания оценивался за последнюю неделю. О контролируемом течении астмы судили при результате менее 0,5 балла, частично контролируемая БА диагностировалась при показателе от 0,75 до 1,5 балла, набор 1,5 балла и более демонстрировал отсутствие контроля над симптомами заболевания.

После проведения анкетирования все пациенты были проконсультированы аллергологом, им были даны соответствующие рекомендации по объему базисной терапии, необходимости регулярного приема препаратов. Пациенты посетили астма-школу, где проводится обучение правильной технике ингаляции.

*Изучение функционального состояния респираторной системы* осуществлялось с помощью спирометрии. Исследования были проведены на установке Master Screen Body

(Jaeger, Германия). Спирометрия выполнена в рамках стандартов качества исследований Европейского респираторного общества (European Respiratory Society — ERS) и Американского торакального общества (American Thoracic Society — ATS) [12, 13]. Пациенту рекомендовалось воздержаться от курения и приема кофе в день обследования. Своевременно были отменены лекарственные средства, способные повлиять на результаты теста.

В ходе работы были проанализированы следующие параметры спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>), индекс Генслера (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ), объемная скорость на среднем участке кривой «поток — объем» форсированного выдоха между 25–75% выдохнутой ФЖЕЛ (СОС<sub>25–75</sub>).

Данные спирометрии оценивались с учетом требований ERS, ATS [12, 13] и Федеральных клинических рекомендаций Российского респираторного общества по применению метода спирометрии [14].

*Статистический анализ* данных проводился с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q1; Q3], где Q1 — 25-й процентиль, Q3 — 75-й процентиль. Качественные переменные описаны абсолютными значениями и в виде процентных долей и их стандартных ошибок. При сравнении групп по количественным признакам применялся непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Качественные признаки оценивались с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе больных с легким течением БА за 12 мес. до включения в исследование обострение заболевания наблюдалось у 78% пациентов. При оценке уровня контроля с использованием критериев GINA (2019) отмечено наличие дневных приступов затрудненного дыхания более 2 раз в неделю у большинства пациентов 1-й группы (медиана 0,71 [0,42; 1] раза в сутки). Ежедневно применяли короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (КДБА) 23 (34%) пациента, 45 (66%) респондентов использовали их менее 1 раза в сутки. Необходимо отметить, что ежедневный прием КДБА в группе БА легкого течения регистрировался у больных, которые по тем или иным причинам не принимали базисную терапию. Медиана частоты потребности в КДБА в группе составила 0,72 [0,43; 1] раза в сутки. По данным опросников, отсутствие контроля над симптомами заболевания регистрировалось у 61 (90%) пациента и лишь у 7 (10%) больных отмечен частичный контроль над симптомами заболевания. Средний суммарный балл по шкале АСТ в группе больных БА легкого течения составил 17 [15; 21] баллов, по шкале АСQ-5 — 1,8 [1,4; 2,2] балла.

В группе пациентов со среднетяжелым течением заболевания имели обострение и проходили стационарное лечение за последние 12 мес. до включения в исследование все пациенты. Обращает на себя внимание то, что у всех респондентов 2-й группы регистрировались ежедневные симптомы астмы. Так, медиана дневных приступов удушья составила 1 [1; 2] раз в сутки, ночных приступов — 1 [0,1; 1,0] раз в сутки. Ежедневно применяли ситуационно КДБА все пациенты с частотой 2 [1,3; 2,5] раза в сутки. Среди пациентов с БА среднетяжелого течения регистрировалось отсутствие контроля над сим-



птомами заболевания у 68 (87%) человек, частичный контроль отмечен у 10 (13%) больных. Средний суммарный балл по шкале АСТ составил 15 [12; 21] баллов, по шкале АСQ-5 — 2,2 [1,4; 2,8] балла.

При анализе спектра сенсибилизации чаще выявлялась поливалентная сенсибилизация к различным группам аллергенов. Моносенсибилизация выявлялась реже, чаще всего к бытовым аллергенам — у 20 (13,7%) больных. Наиболее часто в обследованных группах регистрировалась полисенсибилизация к бытовым и эпидермальным аллергенам — у 25 (17,1%) пациентов. Сенсибилизация к растительным, бытовым и эпидермальным аллергенам наблюдалась у 23 (15,8%) больных, к растительным, эпидермальным и пищевым аллергенам — у 19 (13,0%) человек, поливалентная сенсибилизация к бытовым, эпидермальным, пищевым и растительным аллергенам выявлена у 14 (9,6%) респондентов.

Известно, что ключевыми параметрами, характеризующими наличие бронхиальной обструкции, являются ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, индекс Генслера (отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ). По данным спирометрии, в группе больных БА легкого течения вентиляционные нарушения по обструктивному типу выявлены у 12 (18%) пациентов. При количественном анализе показателя ОФВ<sub>1</sub> были зарегистрированы легкие нарушения проходимости дыхательных путей (НПДП) у 4 (6%) человек, умеренные НПДП — у 8 (12%) пациентов, при этом параметры ФЖЕЛ у всех обследованных находились в пределах нормальных значений, снижение показателя СОС<sub>25-75</sub> установлено у 14 (21%) больных.

По результатам спирометрии в группе больных БА среднетяжелого течения обструктивные нарушения выявлены у 22 (28%) человек. Нарушения, соответствующие легкой степени тяжести, выявлены у 12 (15%) человек, умеренные НПДП установлены у 10 (13%) пациентов, показатель ФЖЕЛ находился в пределах нормы у всех респондентов.

Анализ приверженности проводимому лечению продемонстрировал, что большинство пациентов самостоятельно отменяют базисную терапию после улучшения самочувствия. Так, на момент обследования в обеих группах выявлен крайне низкий процент пациентов, которые постоянно получали противовоспалительную терапию. При анализе различий по исследуемым показателям, рассчитанных с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса, выявлены значимые различия между 1-й и 2-й группой:  $p=0,048$  при сравнении пациентов, регулярно принимавших базисную терапию,  $p=0,043$  — в группах больных, допускаявших периодические пропуски,  $p=0,036$  — среди респондентов, не принимавших препараты (рис. 1).

При оценке приверженности лечению в группе больных БА легкого течения с помощью опросника MMAS-6 у 94,1% больных выявлена низкая приверженность терапии, которая сформирована за счет пропуска препарата при хорошем самочувствии у 83,8% человек и невнимательности к часам приема лекарств у 60,3% респондентов. Также 18 (26,5%) пациентов пропускали следующий прием при плохом самочувствии после приема препарата. Низкая мотивация зарегистрирована у 48 (70,6%) больных, преимущественно за счет пропуска приема лекарственных препаратов у 47 (97,9%) человек и невнимательности к часам приема у 40 (83,3%) пациентов. У 45 (66,2%) респондентов отмечалась низкая осведомленность о своем заболевании.

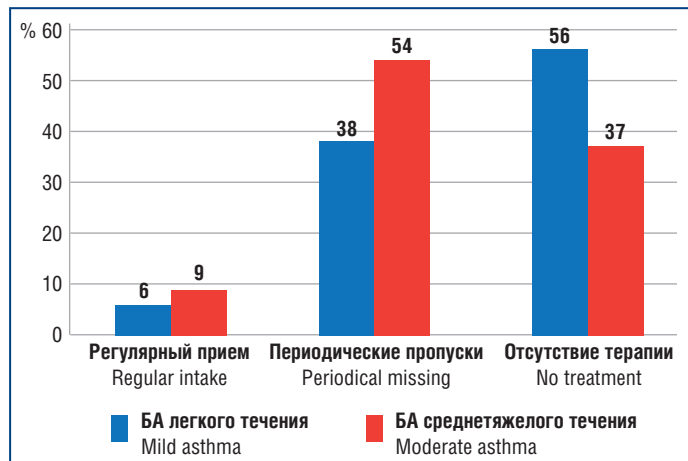


Рис. 1. Приверженность базисной терапии у больных БА различной степени тяжести

Fig. 1. Adherence to basic treatment in patients with asthma of various severity

При оценке приверженности терапии в группе больных БА среднетяжелого течения с помощью опросника MMAS-6 у 91% больных выявлена низкая приверженность терапии, которая сформирована за счет пропуска препарата при хорошем самочувствии у 79,5% пациентов и невнимательности к часам приема лекарств у 61,5% респондентов. Пропускали следующий прием при плохом самочувствии после приема препарата 19 (24,4%) человек. Низкая мотивация зарегистрирована у 61 (78,2%) больного, преимущественно за счет пропуска приема лекарственных препаратов у 54 (88,5%) человек и невнимательности к часам приема у 49 (80,3%) пациентов. У 32 (41%) респондентов отмечалась низкая осведомленность о своем заболевании (табл. 1).

Таким образом, пациенты группы БА легкого течения были менее осведомлены о своем заболевании в сравнении с больными со среднетяжелым течением заболевания. Во 2-й группе несколько чаще встречались пациенты, имевшие низкий уровень мотивации к приему лекарств. Среди обследованных больных вне зависимости от степе-

Таблица 1. Приверженность базисной терапии, мотивация, осведомленность больных БА различной степени тяжести

Table 1. Adherence to basic treatment, motivation, and knowledge in patients with asthma of various severity

Характеристика Characteristic	БА легкого течения Mild asthma (n=68), n (%)	БА среднетяжелого течения Moderate asthma (n=78), n (%)	p
Низкий уровень приверженности Poor adherence to treatment	64 (94,1)	71 (91)	0,057
Низкий уровень мотивации Lack of motivation	48 (70,6)	61 (78,2)	0,042
Низкий уровень осведомленности Poor knowledge	45 (66,2)	32 (41)	0,036

ни тяжести отмечался крайне высокий процент больных с низкой приверженностью лечению и самостоятельно отменяющих прием базисной терапии при улучшении самочувствия. Одним из ключевых факторов, способствующих снижению приверженности лечению, является невысокий уровень знаний пациентов о заболевании и недостаточная информированность о важности регулярной базисной терапии в долгосрочной перспективе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение БА крайне вариабельно, степень тяжести заболевания может меняться на протяжении месяцев и лет. Наряду с достижением контроля над симптомами заболевания у многих больных в большей степени возникают сложности в поддержании данного состояния в течение длительного времени. Основными причинами отсутствия контроля у пациентов с БА являются: низкая приверженность регулярной базисной терапии и неправильная техника ингаляции. В настоящем исследовании вне зависимости от тяжести БА у 92% пациентов молодого возраста установлена низкая приверженность лечению. Таким образом, актуальными на сегодняшний день остаются вопросы разработки новых терапевтических подходов, которые, возможно, будут способствовать более высокой приверженности пациентов лечению.

Кроме того, у 52% больных выявлен невысокий уровень осведомленности о своем заболевании. На сегодняшний день активно функционируют школы для больных БА, целью которых является расширение знаний пациентов об астме и разъяснение факторов риска, определяющих развитие осложнений заболевания. Однако сохраняющийся низкий уровень приверженности пациентов лечению свидетельствует о том, что деятельность астма-школ оказывает умеренное положительное действие, которое длится короткий период [10].

Подводя итоги, необходимо отметить, что в настоящее время требуются разработка и совершенствование программ, направленных на поддержание уровня знания пациентов, приобретение их к проведению самоконтроля и самоконтроля. При этом подход к проблеме комплаентности больных молодого возраста должен осуществляться с двух сторон: как со стороны специалиста, так и со стороны пациента. Обучение основам коммуникации и мотивации, тактика персонализированного подхода и внедрение компьютерных технологий являются на сегодняшний день приоритетными задачами для здравоохранения с целью повышения приверженности лечению и контроля над симптомами БА.

### Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19–315–90030.

### Funding

The study is partially supported by RFBR, research project No. 19–315–90030.

### Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2019 г. (Электронный ресурс). URL: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf). Дата обращения: 20.05.2020.

2. Global Initiative for Asthma. GINA 2019. (Electronic resource). URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. Access date: 19.04.2020.

3. Анохина Т.Н., Белевский А.С. Трудная для контроля бронхиальная астма: всегда ли это тяжелая форма заболевания? Астма и аллергия. 2016;2:31–36.

4. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. Пульмонология. 2011;6:87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.

5. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. Практическая пульмонология. 2017;1:82–93.

6. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. Chest. 2006;130:65–72. DOI: 10.1378/chest.130.1\_suppl.65S.

7. Белевский А.С., Ненашева Н.М., Княжеская Н.П. и др. Легкая астма: игнорировать нельзя лечить. Где поставить знак препинания? Эффективная фармакотерапия. 2018;10:52–62.

8. Global Initiative for Asthma. GINA 2020. (Electronic resource). URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf). Access date: 05.06.2020.

9. Costa E., Giardini A., Savin M. et al. Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. Patient Prefer Adherence. 2015;9:1303–1314. DOI: 10.2147/PPA.S87551.

10. Ненашева Н.М. Приверженность лечению больных бронхиальной астмой и возможные стратегии ее повышения. Практическая пульмонология. 2014;4:2–9.

11. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10(5):348–354. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.

12. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. Eur Respir J. 2005;26(3):511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.

13. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J. 2005;26(4):720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.

14. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. Пульмонология. 2014;6:11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.

### References

1. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma, 2019. (Electronic resource). URL: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf). Access date: 20.05.2020 (in Russ.).

2. Global Initiative for Asthma. GINA 2019. (Electronic resource). URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. Access date: 19.04.2020.

3. Anokhina T.N., Belevsky A.S. Difficult to control bronchial asthma: is it always a severe form of the disease? Astma i allergiya. 2016;2:31–36 (in Russ.).

4. Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multicenter observational study. Pulmonologiya. 2011;6:87–93 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.

5. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. Principles of therapy selection for patients with mild bronchial asthma. Agreed recommendations of the RAAC and RRO. Prakticheskaya pulmonologiya. 2017;1:82–93 (in Russ.).

6. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. Chest. 2006;130:65–72. DOI: 10.1378/chest.130.1\_suppl.65S.

7. Belevsky A.S., Nenasheva N.M., Knyazheskaya N.P. et al. Mild asthma: it is impossible to treat it. Where do we put punctuation marks? Effektivnaya farmakoterapiya. 2018;10:52–62 (in Russ.).

8. Global Initiative for Asthma. GINA 2020. (Electronic resource). URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf). Access date: 05.06.2020.

9. Costa E., Giardini A., Savin M. et al. Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1303–1314. DOI: 10.2147/PPA.S87551.
10. Nenasheva N.M. Adherence to treatment of patients with bronchial asthma and possible strategies for its improvement. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2014;4:2–9 (in Russ.).
11. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348–354. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
12. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
13. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
14. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S. Ju. et al. Federal clinical guidelines of the Russian respiratory society on the use of the spirometry method. *Pulmonologiya*. 2014;6:11–24 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Леонтьева Нигора Минавваровна** — аспирант, младший научный сотрудник кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач функциональной диагностики, КГБУЗ ККБ, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; ORCID iD 0000-0001-8915-5153.

**Демко Ирина Владимировна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочно-аллергологическим центром, КГБУЗ ККБ, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-2186-1876.

**Собко Елена Альбертовна** — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая отделением аллергологии, КГБУЗ ККБ, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3153-899X.

**Ищенко Ольга Петровна** — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-аллерголог, КГБУЗ ККБ, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-1784-9356.

**Контактная информация:** Леонтьева Нигора Минавваровна, e-mail: [nigora-razzakova@rambler.ru](mailto:nigora-razzakova@rambler.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 08.06.2020, поступила после рецензирования 16.07.06.2020, принята в печать 29.07.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Nigora M. Leont'eva** — postgraduate student, junior researcher of the Department of Internal Diseases and Immunology and the Course of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; diagnostician, Territorial Clinical Hospital, 3A, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8915-5153.

**Irina V. Demko** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Immunology and the Course of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; Head of Pulmonary Allergic Center, Territorial Clinical Hospital, 3A, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2186-1876.

**Elena A. Sobko** — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases and Immunology and the Course of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; Head of the Department of Allergy, Territorial Clinical Hospital, 3A, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3153-899X.

**Olga P. Ishchenko** — Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Internal Diseases and Immunology and the Course of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; allergist, Territorial Clinical Hospital, 3A, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1784-9356.

**Contact information:** Nigora M. Leont'eva, e-mail: [nigora-razzakova@rambler.ru](mailto:nigora-razzakova@rambler.ru). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 08.06.2020, revised 16.07.06.2020, accepted 29.07.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-186-191

# Сравнительная характеристика и особенности клинической картины заболевания взрослых больных муковисцидозом с хроническим инфицированием нижних дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* и другой грамотрицательной неферментирующей флорой

В.Р. Махмутова<sup>1</sup>, Т.Е. Гембицкая<sup>2</sup>, А.Г. Черменский<sup>2</sup>, О.Н. Титова<sup>2</sup>, Н.А. Кузубова<sup>2</sup>, Т.А. Степаненко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** в России показатель ожидаемой продолжительности жизни пациентов с муковисцидозом (МВ) с 2011 по 2017 г. вырос более чем на 10 лет и составил 55,49 года на 2017 г., увеличилось число пациентов с хроническим инфицированием неферментирующей грамотрицательной флорой (НФГФ) — *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter spp.*

**Цель исследования:** оценить разницу нутритивного, функционального статуса, тяжести мутаций в группах больных МВ с хронической синегнойной инфекцией и с НФГФ, определить чувствительность синегнойной палочки у пациентов с МВ к тобрамицину в Северо-Западном регионе РФ.

**Материал и методы:** обследована группа, включавшая 31 пациента с МВ в возрасте от 18 до 43 лет, из них мужчин — 18 (58,1%), женщин — 13 (41,9%). Длительность исследования составила 12 мес. Проведена оценка показателей спирометрического, антропометрического обследования, посевов мокроты.

**Результаты исследования:** преобладающим патогеном была *Pseudomonas aeruginosa* в монокультуре 18 больных (58%), *Achromobacter spp.* — у 9 больных (29%), *Burkholderia spp.* — у 4 больных (13%). Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — с хронической синегнойной инфекцией (18 пациентов (58%)), из них 10 — с мукоидным штаммом *P. aeruginosa*; 2-я группа — с хронической НФГФ (13 пациентов (42%)). В 1-й группе медиана возраста составила 27 лет, мода — 27 лет; во 2-й группе медиана возраста — 24 года, мода — 22 года. Было установлено, что пациенты с МВ и хроническим инфицированием НФГФ имеют достоверно более низкий нутритивный статус ( $p < 0,05$ ), чем группа пациентов с хроническим инфицированием *P. aeruginosa*, и не имеют достоверных различий в функциональном статусе и тяжести мутации гена МВТР. У пациентов с хроническим инфицированием *P. aeruginosa* выявлена высокая чувствительность к тобрамицину (94,4%).

**Выводы:** *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter spp.* составляют значительную часть (41,9%) среди грамотрицательной флоры, выявляемой у больных с МВ и хроническим инфицированием нижних дыхательных путей, и требуют дальнейшего изучения и мониторинга лекарственной чувствительности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** муковисцидоз, ДНК-диагностика, хроническое инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter spp.*, неферментирующая грамотрицательная флора, мутация МВТР, нутритивный статус, функция внешнего дыхания, ингаляционная антибактериальная терапия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. и др. Сравнительная характеристика и особенности клинической картины заболевания взрослых больных муковисцидозом с хроническим инфицированием нижних дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* и другой грамотрицательной неферментирующей флорой. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):186–191. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-186-191.

## Comparative characteristics and clinical presentation of cystic fibrosis in adults with chronic lower respiratory tract infections with *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermenting gram-negative bacilli

V.R. Makhmutova<sup>1</sup>, T.E. Gembitskaya<sup>2</sup>, A.G. Chermenskiy<sup>2</sup>, O.N. Titova<sup>2</sup>, N.A. Kuzubova<sup>2</sup>, T.A. Stepanenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** in Russia, the life expectancy of cystic fibrosis (CF) patients increased by 10 years in 2011–2017 being 55.49 years in 2017. However, the number of patients with the chronic infection caused by non-fermenting gram-negative bacilli (NFGNB), e.g., *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter spp.* etc., increased as well.

**Aim:** to evaluate the differences in the nutritional and functional status and the severity of mutations in CF patients with chronic *Pseudomonas* infection or NFGNB infection and to assess the sensitivity of *P. aeruginosa* to tobramycin in CF patients in the Northwest region of Russia.

**Patients and Methods:** 31 patients with CF aged 18–43 years (18 men and 13 women) were examined. The duration of the study was 12 months. Spirometry, anthropometry, and sputum culture were performed.

**Results:** *P. aeruginosa* alone was isolated in 18 patients (58%), *Achromobacter* spp. in 9 patients (29%), and *Burkholderia* spp. in 4 patients (13%). The patients were divided into two groups, i.e., patients with chronic *Pseudomonas* infection (group 1, n=18, 10 out of 18 patients with mucoid strains of *P. aeruginosa*) or chronic NFGNB infection (group 2, n=13). The median age and the mode age were 27 years and 27 years, respectively, in group 1 and 24 years and 22 years, respectively, in group 2. It was demonstrated that CF patients with chronic NFGNB infection are characterized by poorer nutritional status ( $p<0.05$ ) but similar functional status and the severity of CFTR gene mutation compared to CF patients with chronic *Pseudomonas* infection. It was also shown that *P. aeruginosa* is highly sensitive to tobramycin (94.4%).

**Conclusions:** in CF patients, chronic lower respiratory tract infections with *Burkholderia cepacia* and *Achromobacter* spp. account for 41.9% of gram-negative rod infections. Further studies and drug sensitivity monitoring are needed.

**KEYWORDS:** cystic fibrosis, DNA test, chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter* spp, non-fermenting gram-negative bacilli, CFTR mutation, nutritional status, pulmonary function tests, inhaled antibiotic therapy.

**FOR CITATION:** Makhmutova V.R., Gembitskaya T.E., Chermenskiy A.G. et al. Comparative characteristics and clinical presentation of cystic fibrosis in adults with chronic lower respiratory tract infections with *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermenting gram-negative bacilli. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(4):186–191. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-186-191.

## ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) — генетически обусловленное, моногенное, прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов с нарушением функции ионных каналов и формированием обезвоженного вязкого секрета.

В патологический процесс при МВ вовлекаются органы респираторной системы, желудочно-кишечного тракта, семьяносящие протоки у мужчин. Ген муковисцидоза *МВТР* кодирует муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости — трансмембранный белок, который располагается на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток и функционирует как хлорный канал. Мутации гена *МВТР* приводят к нарушению функции белка в эпителиальных клетках бронхиального дерева, к блокаде транспорта ионов хлора и увеличению абсорбции ионов натрия, что сопровождается дегидратацией апикальной поверхности клеток эпителия, увеличением вязкости слизи, которая инфицируется, вызывает обструкцию, ухудшение функции легких и развитие дыхательной недостаточности [1].

Клинические проявления МВ отличаются полиморфизмом, в большинстве случаев МВ начинается в раннем детском возрасте. Тяжесть заболевания и продолжительность жизни больного МВ определяются в первую очередь состоянием бронхолегочной системы — более 90% пациентов умирают от болезней легких [2].

Основная причина осложнений при МВ — хронические инфекции дыхательных путей, при которых чаще всего выделяют *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* [3]. В 2017 г. в Регистре больных МВ были суммированы сведения о 3096 пациентах, средний возраст которых составил  $12,1 \pm 9,4$  года, медиана возраста — 9,7 года (интерквартильный размах — 11,9 года). Отмечена тенденция к увеличению числа больных МВ старше 18 лет: по данным регистра, они составили 22,3% [4]. Частота хронического инфицирования дыхательных путей различной флорой, по данным регистра, в 2017 г. составила: *S. aureus* — 57,1%, *P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) — 32,4%, *P. aeruginosa* (интермиттирующий высеv) — 14,9%, *Burkholderia cepacia complex* — 6,2%, *Achromobacter* spp. — 4,6%, метициллинрезистентный золотистый стафилококк — 4,0%, *Stenotrophomonas maltophilia* — 3,5%. В 14,1% случаев дыхательные пути больных хронически инфицированы другой грамотрицательной флорой (без учета *Achromobacter* spp.). Ингаляционные

антибиотики для терапии осложнений со стороны органов дыхания применялись у 48,5% больных [4].

Взросление больного МВ сопровождается снижением респираторной функции, сменой микрофлоры дыхательных путей на более агрессивную [3, 5]. При оценке микробиологического профиля респираторного тракта во всех странах зафиксирован рост частоты высева грамотрицательной флоры с увеличением возраста больных. Наибольшая частота инфицирования *P. aeruginosa* в РФ выявляется у пациентов старше 24 лет — 57,3%, инфицирование больных МВ *Achromobacter* spp. по стране составляет 4,4% [6].

При оценке динамики роста ожидаемой продолжительности жизни пациентов с МВ в РФ с 2011 по 2017 г. отмечено, что показатель вырос более чем на 10 лет и составил 55,49 года на 2017 г. [6]. За последние 2 десятилетия увеличилось число пациентов с МВ, которые переходят из педиатрической во взрослую пульмонологическую сеть здравоохранения.

Общая численность населения Северо-Западного федерального округа — 13,8 млн человек, что составляет 9,8% от всего населения РФ. Около половины из них живут в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

Пациенты с МВ старше 18 лет, проживающие в г. Санкт-Петербурге и Ленинградской области, а также в других городах Северо-Западного региона РФ, наблюдаются в 2 центрах МВ Санкт-Петербурга.

Следует подчеркнуть, что взрослые больные МВ, проживающие в Санкт-Петербурге, наблюдались согласно стандартам диагностики, лечения и преемственности, а структура и особенности пациентов с МВ в Северо-Западном регионе РФ, в т. ч. Ленинградской области, изучены недостаточно.

**Цель исследования:** оценить разницу нутритивного, функционального статуса, тяжести мутаций в группах больных МВ с хронической синегнойной инфекцией и с неферментирующей грамотрицательной флорой (НФГФ), определить чувствительность синегнойной палочки у пациентов с МВ к тобрамицину в Северо-Западном регионе РФ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование: пациенты старше 18 лет, проживающие в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, с установленным диагнозом МВ согласно диагности-

ческим критериям ECFS (European Cystic Fibrosis Society — Европейское общество муковисцидоза) и хроническим инфицированием *P. aeruginosa* или НФГФ (*Achromobacter spp.* и *Burkholderia spp.*) (критерии Lee et al.) [5] на январь 2020 г. Всего включен 31 пациент, из них мужчин — 18 (58,1%), женщин — 13 (41,9%). Длительность исследования составила 12 мес. (с апреля 2019 г. по март 2020 г.).

#### Методы исследования:

- ♦ Функциональное обследование для оценки состояния функции внешнего дыхания, выявления степени obstructивных нарушений дыхательных путей. Спирометрия, бодиплетизмография, выполненная с использованием MasterScreen Body Care Fusion (Jager, США).

- ♦ Микробиологическое обследование образцов свободно отделяемой мокроты или промывных вод бронхов на неспецифическую флору, в т. ч. НФГФ.

- ♦ Антропометрическое обследование для оценки нутритивного статуса пациента. Нутритивный статус оценивался по показателю индекса массы тела (ИМТ): более 18,5 кг/м<sup>2</sup> — норма; менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>, но более 16 кг/м<sup>2</sup> — дефицит массы тела; менее 16 кг/м<sup>2</sup> — выраженный дефицит массы тела.

- ♦ Генетическое исследование гена *МВТР*. 100% включенных пациентов генетически обследованы: использовано генотипирование наиболее распространенных мутаций (30 частых мутаций в Санкт-Петербурге) или полноэкзомное секвенирование гена *МВТР* в случае выявления только одной мутации (метод Сэнгера). Мутации *МВТР* I–III классов отнесены к «тяжелым» мутациям, мутации IV–V классов — к «мягким» мутациям (критерии ERCF 2001 г.).

Методы микробиологического обследования респираторных образцов больных МВ в исследовании. Исследовалась свободно отделяемая мокрота как оптимальный биоматериал для микробиологического исследования респираторных инфекций [7], сбор и транспортировка образцов биоматериала проводились согласно методическим указаниям [8].

Частота микробиологического обследования респираторных инфекций у пациентов с МВ составляла 1 раз в 3 мес. Основным методом диагностики хронической респираторной инфекции являлся культуральный метод с посевом респираторных образцов на неселективные, селективные и хромогенные питательные среды (рекомендуемые питательные среды для основных этиологически значимых микроорганизмов респираторных инфекций при МВ [9]). Выявление грамотрицательных бактерий, идентификация которых может вызывать трудности: *Achromobacter spp.*, *Burkholderia spp.*, проводилось методами молекулярной идентификации (временноточная масс-спектрометрия MALDI-TOF MS) согласно рекомендациям [10]. Определение чувствительности микроорганизмов, выделенных от пациентов с МВ, к антибактериальным препаратам и интерпретацию результатов проводили в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [11].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS Statistic (версия 17.0 от 30.11.2018) с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Межгрупповое сравнение полученных данных проводилось по критерию Стьюдента. Различия между выборками считались статистически достоверными при значении альфа-ошибки менее 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой группе медиана возраста составила 27 лет. Распределение больных МВ по возрастным группам было следующим: 18–22 года — 9 пациентов (29,1%), 23–27 лет — 12 (38,8%), 28–32 года — 6 (19,1%), 33–37 лет — 2 (6,5%), 38 и старше — 2 (6,5%). К концу исследования живы 29 пациентов, умерли 2.

У всех исследуемых больных МВ в течение более чем 1 года наблюдения определялась хроническая инфекция в нижних отделах дыхательных путей. Преобладающим патогеном была *P. aeruginosa* в монокультуре у 18 больных (58%), что соответствует средним значениям по РФ (57%), *Achromobacter spp.* — у 9 больных (29%), это выше, чем в среднем по РФ (8,8%), *Burkholderia spp.* — у 4 (13%) (по РФ — 12,9%) [4].

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа включала больных с хронической синегнойной инфекцией — 18 (58%), из них 10 — с мукоидным штаммом *P. aeruginosa*, 2-я группа с хронической НФГФ — 13 пациентов (42%), из них 4 — с хроническим инфицированием *Burkholderia spp.*, 9 — с хроническим инфицированием *Achromobacter spp.*

В 1-й группе медиана возраста составила 27 лет, мода — 27 лет; во 2-й группе медиана возраста — 24 года, мода — 22 года. Возраст инфицирования в группах был представлен в разных интервалах: в 1-й группе — от 0 до 41 года, средний возраст — 15,6 года, медиана возраста — 10 лет, мода — 17 лет. Во 2-й группе возраст инфицирования — от 9 до 27 лет, средний возраст — 27 лет, медиана возраста — 17 лет, мода — 22 года. Таким образом, возраст инфицирования во 2-й группе выше, чем в 1-й группе.

При оценке функции внешнего дыхания у пациентов обеих групп установлено отсутствие obstructивных нарушений у 7 человек (22,6%), легкие нарушения выявлены у 2 (6,5%), умеренные — в 1 случае (3,2%). Obstructивные нарушения функции внешнего дыхания наблюдались у большинства исследуемых — у 21 (67,7%), из них у 7 пациентов (22,6%) — резкие, у 14 пациентов (45,1%) — крайне резкие (рис. 1).

Нутритивный статус больных МВ во многом определяет прогноз заболевания. Низкий нутритивный статус у данных пациентов связан с тяжелым течением бронхолегочного процесса. Панкреатическая недостаточность у них обычно купируется адекватно подобранной заместительной терапией. У исследованных больных о состоянии питания судили

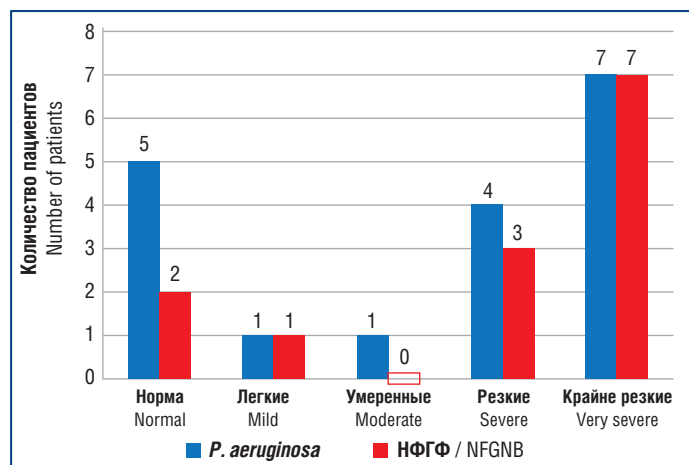
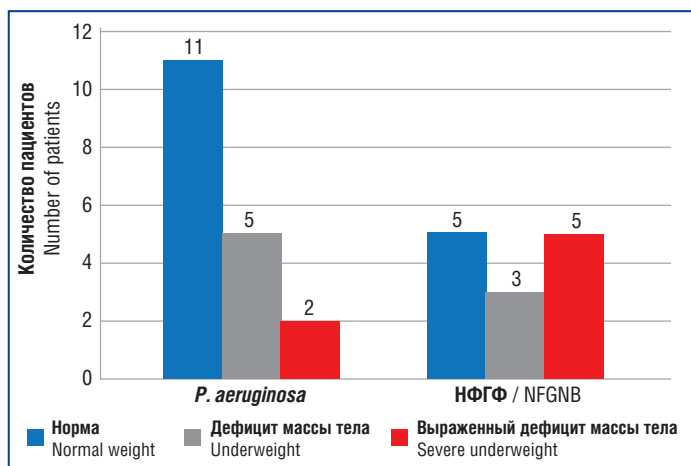


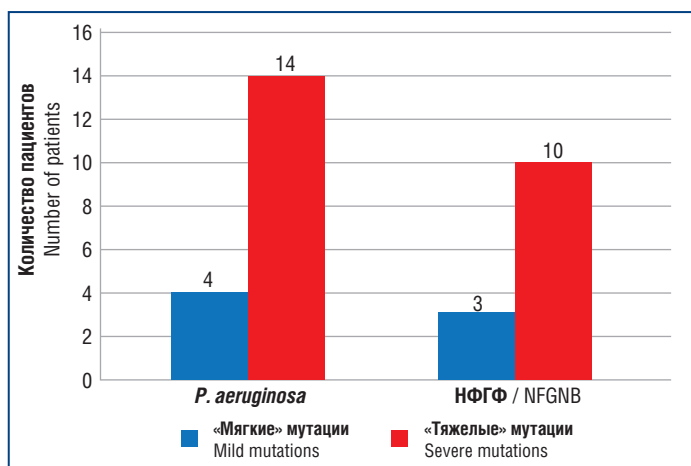
Рис. 1. Степень obstructивных нарушений у пациентов с хроническим инфицированием *P. aeruginosa* и НФГФ

Fig. 1. Severity of obstruction in patients with chronic *P. aeruginosa* or NFGNB infection



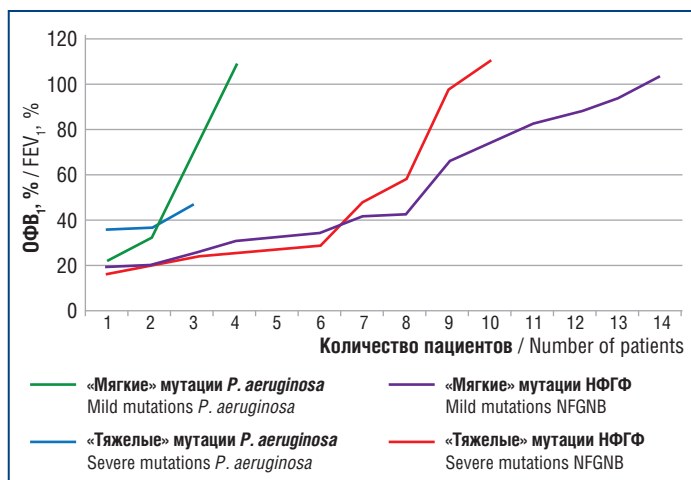
**Рис. 2.** Показатели нутритивного статуса пациентов с хроническим инфицированием *P. aeruginosa* и НФГФ

**Fig. 2.** Nutritional status of patients with chronic *P. aeruginosa* or NFGNB infection



**Рис. 3.** Тяжесть мутации гена *MBTP* у пациентов с муковисцидозом и хроническим инфицированием *P. aeruginosa* и НФГФ

**Fig. 3.** Severity of *CFTR* gene mutations in cystic fibrosis patients with chronic *P. aeruginosa* or NFGNB infection



**Рис. 4.** Уровень обструктивных нарушений у пациентов с муковисцидозом и хроническим инфицированием *P. aeruginosa* и НФГФ с «тяжелыми» и «мягкими» мутациями гена *MBTP*

**Fig. 4.** Airflow obstruction in cystic fibrosis patients with chronic *P. aeruginosa* or NFGNB infection and severe or mild *CFTR* gene mutations

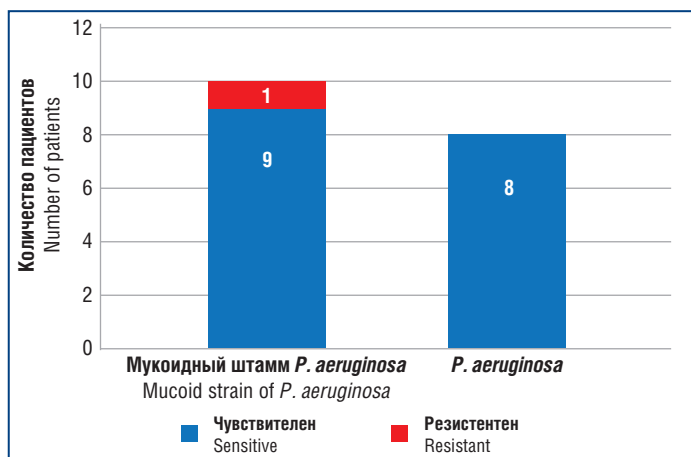
на основании ИМТ, показатели которого были нормальными у 16 пациентов (51,6%), в подавляющем большинстве это были больные с хронической синегнойной инфекцией. Недостаточный ИМТ выявлен у 8 (25,8%), а выраженный дефицит встретился у 7 (22,6%) больных, в этой группе преобладали больные с НФГФ (рис. 2). Таким образом, более выраженные нарушения нутритивного статуса отмечались у взрослых пациентов с МВ и НФГФ, что связано с более тяжелым течением бронхолегочного процесса у этих больных.

При генетическом исследовании больных выявлено 26 различных мутаций гена *MBTP*. Преобладающей по частоте мутацией является мутация F508del, которая определена у 74% больных. В гомозиготном состоянии F508del была у 4 пациентов (12,9%). Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del — 74%, 2143delT — 6,4%, 2184insA и 3849+10kbC>T — по 4,8%, R334W — 3,2%. После определения аллельной частоты всех обнаруженных мутаций идентифицировалась степень тяжести генотипа. Для «тяжелого» обязательно наличие мутации I–III класса, для «мягкого» — хотя бы одна мутация IV–V класса. «Мягкий» генотип был выявлен у 25,0% больных.

В настоящее время время описано около 2000 мутаций в гене *MBTP*, из них более 300 — клинически значимые [6]. По данным Регистра больных МВ, в России частота мутации F508del составляет 52,81%, CFTRdele2,3 — 6,21%, E92K — 3,00% [4].

При сравнении группы больных с НФГФ и хроническим инфицированием синегнойной палочкой не было выявлено достоверных различий их генотипа, что может быть объяснено влиянием целого ряда других факторов, прежде всего — лечения, на течение болезни (рис. 3). В двух обследуемых группах не выявлена зависимость обструктивных нарушений от тяжести мутаций (рис. 4). Оценка функционального статуса проводилась по параметру  $ОФВ_1$  — объем форсированного выдоха за 1 с.

В Санкт-Петербурге на базе СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2» оказывается помощь больным МВ, согласно клиническим рекомендациям, как в рамках диспансерного наблюдения, так и в стационаре. В процессе наблюдения за больными установлена высокая чувствительность штаммов синегнойной палочки к тобрамицину — 94,4% (рис. 5), что привело к значительной частоте применения ингаляционных антибактериальных препаратов тобрамицина у больных МВ для лечения инфекционного процесса в легких. Указанные данные совпадают с результатами работы по определению чувствительности штаммов синегнойной палочки к ингаляционному тобрамицину с помощью метода контрольных точек, предложенной группой MENSURA (Испанский комитет по антибиотикограммам), 95,1% штаммов *P. aeruginosa* были чувствительны к тобрамицину как при использовании метода разбавления агара, так и Е-теста [12]; при использовании значений CLSI (Комитет для клинических и лабораторных стандартов) эти показатели были меньше (79,1% и 81,1% соответственно) [12]. Ингаляционная антибактериальная терапия применялась у всех больных с синегнойной палочкой в исследуемой выборке, внутривенная терапия назначалась 100% больных при обострении, требующем стационарного лечения. Ингаляционные формы высококонцентрированных растворов тобрамицина (300 мг тобрамицина в 4 мл физиологического раствора) используются в Санкт-Петербурге с 2010 г. Применение новых лекарственных форм антибактериальных препаратов и методов их доставки позволяет сократить количество курсов внутривенной терапии в стационаре и сроков госпитализации.

Рис. 5. Чувствительность *P. aeruginosa* к тобрамицинуFig. 5. *P. aeruginosa* sensitivity to tobramycin

## Выводы

1. Обследование групп пациентов с МВ и *P. aeruginosa* и пациентов с МВ и НФГФ (*Achromobacter spp.*, *Burkholderia spp.*) в Санкт-Петербурге и Ленинградской области подтверждает общемировую тенденцию роста грамотрицательной флоры с возрастом.
2. В Санкт-Петербурге пациенты с МВ и хроническим инфицированием НФГФ (*Achromobacter spp.* и *Burkholderia spp.*) имеют достоверно более низкий нутритивный статус, чем группа пациентов с хроническим инфицированием *P. aeruginosa*.
3. В обеих обследуемых группах не выявлена зависимость обструктивных нарушений функции внешнего дыхания от тяжести мутаций гена *МВТР*.
4. В группе НФГФ не выявлено увеличение числа «тяжелых» мутаций гена *МВТР* по сравнению с группой больных МВ с хроническим инфицированием *P. aeruginosa*.
5. В Санкт-Петербурге пациенты с МВ и хроническим инфицированием *P. aeruginosa* имеют высокую чувствительность к тобрамицину (94,4%).
6. Грамотрицательная флора нижних дыхательных путей пациентов с МВ требует дальнейшего изучения и мониторинга лекарственной чувствительности.

## Литература

1. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre, 2016.
2. Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008;7(3):179–196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.
3. Puma J.J. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clinical Microbiology reviews.* 2010;23(2):299–323. DOI: 10.1128/CMR.00068-09.
4. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. Под ред. А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской и др. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2019.
5. Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003;2(1):29–34. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00141-8.
6. Национальный консенсус по муковисцидозу. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Под ред. Кондратьевой Е.И., Каширской Н.Ю., Капранова Н.И. М.; 2016.
7. Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2005;4(1):7–26. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.12.002.
8. МУ 4.2.2039–05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». (Электронный ресурс). URL: [https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=4750](https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4750). Дата обращения: 12.05.2020.

9. СП 1.2.036–95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортировки микроорганизмов I–IV групп патогенности». (Электронный ресурс). URL: <http://docs.cntd.ru/document/901799960>. Дата обращения: 12.05.2020.
10. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. и др. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. 2014;16(4):276–290.
11. Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2018 г.). (Электронный ресурс). URL: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations>. Дата обращения: 12.05.2020.
12. Morosini M.I., Garcia-Castillo M., Loza E. et al. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to inhaled tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips. *J. Clin. Microbiol.* 2005;43(9):4480–4485. DOI: 10.1128/JCM.43.9.4480-4485.2005.

## References

1. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre, 2016.
2. Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008;7(3):179–196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.
3. Puma J.J. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clinical Microbiology reviews.* 2010;23(2):299–323. DOI: 10.1128/CMR.00068-09.
4. Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2017 year. Ed. A.Yu. Voronkova, E.L. Amelina, N.Yu. Kashirskaya et al. M.: Publishing House «Medpraktika-M», 2019 (in Russ.).
5. Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003;2(1):29–34. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00141-8.
6. National Consensus on Cystic Fibrosis. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy. Ed. Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. M.; 2016 (in Russ.).
7. Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2005;4(1):7–26. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.12.002.
8. МУ 4.2.2039–05 «Technique for the collection and transportation of biomaterials to microbiological laboratories». (Electronic resource). URL: [https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=4750](https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4750). Access date: 12.05.2020 (in Russ.).
9. SP 1.2.036–95 «The order of accounting, storage, transmission and transportation of microorganisms of I-IV pathogenicity groups» (Electronic resource). URL: <http://docs.cntd.ru/document/901799960>. Access date: 12.05.2020 (in Russ.).
10. Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A. et al. Microbiological diagnosis algorithm for chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2014;16(4):276–290 (in Russ.).
11. Clinical recommendations. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents (2018). (Electronic resource). URL: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations>. Access date: 12.05.2020 (in Russ.).
12. Morosini M.I., Garcia-Castillo M., Loza E. et al. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to inhaled tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips. *J. Clin. Microbiol.* 2005;43(9):4480–4485. DOI: 10.1128/JCM.43.9.4480-4485.2005.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Махмутова Виктория Ринатовна** — врач-пульмонолог пульмонологического отделения № 2, СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID iD 0000-0002-1105-1204.

**Гембицкая Татьяна Евгеньевна** — д.м.н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44; ORCID iD 0000-0002-2293-3739.

**Черменский Алексей Георгиевич** — к.м.н., старший научный сотрудник, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44; ORCID iD 0000-0003-1487-4182.



**Титова Ольга Николаевна** — д.м.н., директор, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

**Кузубова Наталия Анатольевна** — д.м.н., руководитель отдела хронической обструктивной патологии легких, заместитель директора по научной работе, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

**Степаненко Татьяна Александровна** — к.м.н., заведующая пульмонологическим отделением № 2, СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID iD 0000-0002-6509-172X.

**Контактная информация:** Махмутова Виктория Рина-товна, e-mail: eladaspb@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 01.06.2020, поступила после рецензирования 15.06.2020, принята в печать 27.06.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Viktoriya R. Makhmutova** — pulmonologist of the Department of Pulmonology No. 2, City Multidisciplinary Hospital No. 2, 5, Uchebnyy Lane, St. Petersburg, 194354, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1105-1204.

**Tat'yana E. Gembitskaya** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapeutic Pulmonology, Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 12, Roentgen str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2293-3739.

**Aleksey G. Chermenskiy** — Cand. of Sci. (Med.), senior researcher, Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 12, Roentgen str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1487-4182.

**Olga N. Titova** — Dr. of Sci. (Med.), Director, Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 12, Roentgen str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

**Nataliya A. Kuzubova** — Dr. of Sci. (Med.), Head of the Division of Chronic Obstructive Pulmonary Pathologies, Deputy Director for Scientific Work, Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 12, Roentgen str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

**Tat'yana A. Stepanenko** — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonology No. 2, City Multidisciplinary Hospital No. 2, 5, Uchebnyy Lane, St. Petersburg, 194354, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6509-172X.

**Contact information:** Viktoriya R. Makhmutova, e-mail: eladaspb@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no **conflict of interests.** Received 01.06.2020, revised 15.06.2020, accepted 27.06.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-192-198

## Возможности патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции

Л.Р. Мухамадиева<sup>1</sup>, Г.А. Мавзютова<sup>1</sup>, Е.Б. Тюрина<sup>2</sup>, О.З. Кузовкина<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ РБ ГКБ № 5 г. Уфа, Уфа, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность азоксимера бромида для включения в комплексную терапию госпитализированных пациентов с COVID-19.

**Материал и методы:** в исследование были включены 20 пациентов в возрасте от 16 до 65 лет с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести, находившиеся на стационарном лечении. Пациенты были разделены на 2 группы: основную (n=10 человек), в комплексную терапию которых был включен азоксимера бромид, и группу сравнения (n=10 человек), которые получали только стандартную терапию без применения иммунокоррекции. В качестве критериев оценки эффективности терапии оценивали динамику основных симптомов заболевания, динамику рентгенологической картины заболевания, а также динамику лабораторных показателей, характеризующих воспаление.

**Результаты исследования:** включение азоксимера бромида в состав комплексного лечения новой коронавирусной инфекции позволяет быстрее купировать основные симптомы заболевания (кашель, отделение мокроты, лихорадку, частоту дыхания) по сравнению с пациентами, в лечении которых не применялся данный препарат (p<0,05). На фоне применения азоксимера бромида отмечается более быстрое уменьшение объема поражения паренхимы легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии: процент поражения паренхимы легких уменьшился до 5% на 14-й день лечения при применении азоксимера бромида, в группе сравнения процент поражения паренхимы легких на 14-й день снизился до 10–12%, p<0,05), а также положительная динамика лабораторных признаков воспаления (отмечено снижение количества лейкоцитов до нормы и уменьшение значения СОЭ, p<0,05).

**Заключение:** включение азоксимера бромида в комплексную терапию больных новой коронавирусной инфекцией сопровождалось положительной клинической динамикой, проявляющейся более быстрым купированием общевоспалительного синдрома и синдрома поражения легочной ткани по сравнению с пациентами, которые находились только на стандартной терапии, без применения иммунокоррекции. Побочных эффектов при применении препарата не отмечалось.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** коронавирусная инфекция, SARS-CoV2, COVID-19, пневмония, иммунокоррекция, патогенетическая терапия, азоксимера бромид.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Тюрина Е.Б., Кузовкина О.З. Возможности патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):192–198. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-192-198.

## Pathogenetically-oriented therapy for novel coronavirus infection

L.R. Mukhamadiev<sup>1</sup>, G.A. Mavzyutova<sup>1</sup>, E.B. Tyurina<sup>2</sup>, O.Z. Kuzovkina<sup>2</sup><sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 5 of the city of Ufa, Ufa, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to assess clinical efficacy of azoximer bromide in the complex inpatient treatment for COVID-19.

**Patients and Methods:** the study included 20 patients aged 16–65 years with verified moderate novel coronavirus infection who received inpatient care. All patients were divided into two groups. Study group patients (n=10) received complex treatment that included azoximer bromide. Control group patients (n=10) received standard therapy only. The criterion of treatment efficacy was the improvement of major disease symptoms, radiographic manifestations, and pro-inflammatory laboratory tests.

**Results:** azoximer bromide as a component of the treatment for novel coronavirus infection provides more rapid symptom relief (i.e., cough, sputum, fever, respiratory rate) compared to the standard therapy (p<0.05). azoximer bromide also provides more rapid radiographic improvement as demonstrated by helical computed tomography, i.e., by day 14, the percentage of lung parenchyma involved was 5% in the study group and 10–12% in the control group (p<0.05). In addition, the improvement of pro-inflammatory laboratory tests (i.e., normal WBC count, decrease in ESR) was revealed as well (p<0.05).

**Conclusion:** azoximer bromide as a component of the complex treatment for novel coronavirus infection is associated with the clinical improvement that manifests with more rapid relief of inflammation and lung parenchyma involvement as compared with the standard therapy. No adverse reactions were reported.

**KEYWORDS:** coronavirus infection, SARS-CoV2, COVID-19, pneumonia, immune correction, pathogenetically-oriented therapy, azoximer bromide.

**FOR CITATION:** Mukhamadiev L.R., Mavzyutova G.A., Tyurina E.B., Kuzovkina O.Z. Pathogenetically-oriented therapy for novel coronavirus infection. Russian Medical Inquiry. 2020;4(4):192–198. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-192-198.

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что особенностью иммунного ответа на коронавирусы является чрезмерная активация иммунной системы («цитокиновый шторм»), которая приводит к повреждению клеток и тканей организма. Коронавирус вызывает гибель Т-лимфоцитов. Поздние стадии инфекции характеризуются истощением Т-клеточного звена иммунной системы, что приводит к задержке элиминации вируса из организма [1]. «Цитокиновый шторм» сопровождается выбросом в циркулирующую кровь ряда провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин ИЛ-6, ИЛ-1 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Вместе с тем наблюдается супрессия иммунных механизмов, отвечающих за ограничение воспалительной реакции, снижается количество иммунных клеток [1, 2]. В исследованиях, проведенных нами, у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (ВП) было показано, что применение азоксимера бромиды позволяет снизить концентрацию ИЛ-6 в 1,6 раза по сравнению с группой, которая не применяла этот препарат (37 против 59 пг/мл,  $p < 0,05$ ), также нами отмечено и снижение уровня ФНО- $\alpha$  у этих пациентов [3].

Показано, что одним из факторов, приводящих к усилению симптомов интоксикации и воспаления, а также ведущих к увеличению тяжести течения инфекционного заболевания, является образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [4, 5]. При встрече с возбудителем заболевания нейтрофил выбрасывает во внеклеточное пространство сети, состоящие из ДНК, гистонов и содержимого секреторных гранул. Образуется подобие трехмерной сети-ловушки, в которую должен попасть патоген и погибнуть под воздействием токсических веществ. При этом вещества, содержащиеся в НВЛ, токсичны не только для инфекционных агентов, но и для собственных клеток организма. В результате усугубляется повреждение слизистой оболочки, увеличивается количество слизи, что может привести к обструкции дыхательных путей, а также к формированию биопленок и присоединению в дальнейшем бактериальной инфекции. Формирование НВЛ в капиллярах повышает вязкость крови и приводит к образованию тромбов. В недавно завершённых исследованиях было обнаружено, что у пациентов с COVID-19 в крови повышены специфические маркеры образования НВЛ по сравнению со здоровыми добровольцами [6]. Кроме того, количество этих маркеров повышается у пациентов с тяжелым течением заболевания по сравнению с пациентами с более легким течением. Авторы исследования сделали вывод, что уровень образования НВЛ при COVID-19 может быть связан с тяжестью течения заболевания. В исследованиях *in vitro* показано, что азоксимера бромид способен подавлять формирование НВЛ, активируя при этом фагоцитоз [4].

Эффективность и безопасность азоксимера бромиды подтверждены клиническими исследованиями. Так, в 2017 г. завершено исследование PASS (Post Authorisation Safety Study) — многоцентровое проспективное открытое неинтервенционное пострегистрационное исследование безопасности азоксимера бромиды в Европе (Словакия). В исследовании приняли участие 502 пациента в 15 исследовательских центрах. В исследование были включены пациенты со следующими заболеваниями: хроническая рецидивирующая бактериальная инфекция ( $n=194$ ), хроническая рецидивирующая

вирусная инфекция ( $n=209$ ), острая бактериальная инфекция ( $n=18$ ), острая вирусная инфекция ( $n=23$ ) и аллергические заболевания, сопровождающиеся вторичным иммунодефицитом ( $n=58$ ). 90% участников исследования отметили улучшение состояния во время лечения. Профиль безопасности был подтвержден у всех категорий пациентов [7].

В 2019 г. опубликован метаанализ данных клинических исследований эффективности азоксимера бромиды в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей в возрасте от 3 до 18 лет. Всего проанализированы данные 5 клинических исследований с участием 542 пациентов. Метаанализ показал, что добавление азоксимера бромиды к терапии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей способствует сокращению срока нормализации температуры тела (по сравнению с приемом плацебо или стандартной терапией без добавления азоксимера бромиды), продолжительности симптомов интоксикации, симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей [5].

С учетом спектра свойств азоксимера бромиды (иммуномодулирующее, детоксицирующее, антиоксидантное, противовоспалительное и мембранопротекторное свойства) данный препарат представляется перспективным для применения в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции.

Уже есть первый успешный опыт применения азоксимера бромиды в Словакии при новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, на основании которого он внесен в клинические рекомендации этой страны по лечению пациентов с COVID-19 [8].

Одобрено Министерством здравоохранения РФ и начато международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое адаптивное рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности азоксимера бромиды лиофилизата для приготовления раствора для инъекций 6 мг в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 в России.

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность азоксимера бромиды для включения в комплексную терапию госпитализированных пациентов с COVID-19.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 20 пациентов, проходивших лечение в стационаре на базе ГБУЗ РБ ГKB № 5 г. Уфы, в отделении по лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19.

При поступлении пациенты предъявляли жалобы на острое начало заболевания, появление озноба, повышение температуры, кашель, появление боли и ощущение заложенности в грудной клетке, одышки, болезненные ощущения в мышцах.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 65 лет;
- диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма. Внебольничная вирусно-бактериальная двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность II степени. Степень

выявленных изменений по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки — КТ-2 (визуальный объем поражения легких — от 25 до 50%).

Критерии не включения в исследование:

- возраст моложе 16 лет и старше 65 лет;
- беременность и лактация;
- туберкулез легких;
- рак легких;
- иммуномодифицирующие заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания почек, печени, эндокринных органов, гематологические заболевания, болезни суставов и соединительной ткани).

У всех пациентов, включенных в исследование, получено информированное согласие на проведение обследования и лечения.

Комплексное обследование всех пациентов проводилось дважды — в день поступления больных в стационар и через 14 дней после начала лечения. Общеклиническое обследование больных проводили в соответствии с медицинскими стандартами:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- определение методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках со слизистой оболочки носоглотки РНК коронавируса (SARS-CoV-2);
- пульсоксиметрия;
- мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки в динамике;
- электрокардиография (ЭКГ).

### Клиническая характеристика больных

Средний возраст больных, включенных в исследование и находившихся на стационарном лечении, составил  $43 \pm 1,3$  года. Среди исследуемых больных было 10 мужчин (50%) и 10 женщин (50%). При поступлении на стационарное лечение пациенты предъявляли жалобы на кашель в 100% случаев, одышку (60%), боль в грудной клетке (70%), высокую температуру тела (100%), слабость (100%).

Повышение температуры тела беспокоило всех больных, однако температурная реакция была различна: у 8 человек она была субфебрильной (до  $38^\circ\text{C}$ ), у 8 носила умеренно лихорадочный характер ( $38\text{--}39^\circ\text{C}$ ), у 4 больных была высоколихорадочной ( $39\text{--}41^\circ\text{C}$ ). Характер кашля был разнообразным: сухой кашель наблюдался у 6 (30%) больных, влажный со слизистой мокротой — у 11 (55%), влажный с гнойной мокротой — у 3 (15%).

В настоящем исследовании больным проводилась МСКТ органов грудной клетки (ОГК) в динамике: до начала лечения (в день поступления больного в стационар), на 12–14-й день лечения и далее по показаниям. Объем поражения легочной ткани соответствовал степени тяжести пневмонии. У больных на МСКТ в первые дни пребывания в стационаре в большинстве случаев было зарегистрировано полисегментарное двустороннее поражение легких. Процент поражения паренхимы легких в среднем составлял 44% (КТ-2).

При поступлении в стационар лейкоциты были повышены у 5 пациентов до  $15,9 \times 10^9/\text{л}$  (норма —  $4\text{--}9 \times 10^9/\text{л}$ ), у 3 пациентов наблюдалась лейкопения —  $2,6 \times 10^9/\text{л}$ , у остальных

пациентов уровень лейкоцитов составлял  $5,9 \times 10^9/\text{л}$ . Повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) выше 40 мм/ч (норма —  $2\text{--}15$  мм/ч) отмечалось у всех пациентов.

В биохимическом анализе крови отмечалась качественная положительная реакция на С-реактивный белок (СРБ +++) у 20 (100%) больных, повышение уровня фибриногена выше 5 г/л (норма —  $2\text{--}4$  г/л) — у 6 (30%) больных, у остальных пациентов уровень фибриногена был повышен до 6,5 г/л.

Таким образом, у пациентов отмечались выраженный синдром интоксикации, общевоспалительные изменения, полисегментарное двустороннее поражение легочной ткани. По данным ПЦР, определена РНК коронавируса SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носоглотки.

При госпитализации пациентам назначалась антибактериальная терапия (цефотаксим по 1 г внутримышечно 2 р./сут № 7, азитромицин по 500 мг по 1 таблетке в день № 7), лопинавир + ритонавир 400/100 мг 2 р./сут № 10, с целью дезинтоксикации проводились внутривенные инфузии 0,9% раствора NaCl, глюкозы, раствора Рингера, дозы и кратность вливания зависели от степени тяжести, возраста и показателей гемодинамики. Проводилось также патогенетическое лечение — применялись муколитики (амброксол, бромгексин, алтея лекарственного травы экстракт).

Наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы: основную ( $n=10$ ), в комплексное лечение которой был включен азоксимера бромид, и группу сравнения ( $n=10$ ), получавшую только стандартную терапию (без применения иммунокоррекции). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту и степени тяжести течения заболевания.

В основной группе пациентам назначался азоксимера бромид в дозе 6 мг внутримышечно 1 р./сут, 3 дня подряд, затем через день. Курс лечения — 10 инъекций.

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики. Определяли среднюю арифметическую ( $M$ ), стандартную ошибку средней арифметической ( $m$ ). Оценку значимости различий показателей проводили с использованием критерия Манна — Уитни для независимых выборок и парного Т-критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Применялся дисперсионный анализ и множественные сравнения с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов основной группы отмечалась нормализация частоты дыхания (ЧД), исчезновение таких симптомов, как кашель, отделение мокроты, повышенная температура тела, в среднем на 2 дня раньше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Снижение количества лейкоцитов и СОЭ на фоне лечения наблюдалось в основной группе, получавшей азоксимера бромид: уровень лейкоцитов при поступлении повышался до  $15,9 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ — до 48 мм/ч, после лечения уровень лейкоцитов в основной группе составил  $6,3 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ — 18,6 мм/ч, в группе сравнения после терапии уровень лейкоцитов —  $8,1 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ — 20,6 мм/ч ( $p < 0,05$ ). У 3 пациентов с лейкопенией при поступлении в стационар уровень лейкоцитов  $2,6 \times 10^9/\text{л}$  в основной группе на фоне комплексной терапии с включением

азоксимера бромид достиг уровня нормы и составил  $5,1 \times 10^9$ /л, СОЭ — 20,6 мм/ч. У больных основной группы на МСКТ на фоне комплексной терапии процент поражения паренхимы легких уменьшился до 5% на 14-й день лечения. В группе сравнения у 4 пациентов процент поражения паренхимы легких на 14-й день лечения, по данным МСКТ, составил до 12%, у остальных пациентов в группе сравнения — до 10% ( $p < 0,05$ ).

Средний срок госпитализации пациентов основной группы и группы сравнения составил 14 дней. Все пациенты хорошо перенесли терапию с включением азоксимера бромид, побочных эффектов не отмечалось.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной Г., 1975 г. р., поступил 14.04.2020 в приемное отделение с жалобами на боль в грудной клетке, кашель с гнойной мокротой и прожилками крови, слабость, озноб, одышку в покое, предположительный диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19, среднетяжелая форма.

Из анамнеза известно, что начало болезни отмечает с 10.04.2020, когда появился кашель, повысилась температура тела ( $39^\circ\text{C}$ ), стали беспокоить одышка, боль в грудной клетке и выраженная слабость. Больной вызвал участкового терапевта на дом 14.04.2020, до этого дня никакого лечения не получал. Врач оценил состояние больного как среднетяжелое, подозрение на новую коронавирусную инфекцию, была вызвана бригада скорой медицинской помощи, доставившая больного в стационар. Пациент находился в командировке 10 дней назад в г. Москве. В молодости больной дважды переносил пневмонию, из других заболеваний отмечает тонзиллэктомию по поводу хронического тонзиллита.

Больной работает менеджером в частном предприятии. Не курит, алкоголь употребляет умеренно. Наследственность не отягощена.

*Объективное исследование:* вес — 75 кг, рост — 178 см, правильное телосложения. При поступлении в стационар больной находится в сознании, несколько заторможен. Кожные покровы бледные, влажные, акроцианоз, отмечается гипертермия ( $t = 39^\circ\text{C}$ ). Периферические лимфоузлы не увеличены. Костная система без патологии. ЧД 32 в минуту. Дистанционные хрипы не слышны. Тоны сердца приглушены во всех точках, ритмичны, частота сердечных сокращений 100 в минуту. Сатурация крови кислородом  $\text{SpO}_2 = 94\%$ . Пульс слабого наполнения, ритмичный. Артериальное давление на обеих руках 120/80 мм рт. ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Периферических отеков нет. Физиологические отправления не нарушены. Значение по шкале оценки тяжести пациента NEWS 6 баллов. Состояние больного оценено как среднетяжелое

Данные МСКТ ОГК при поступлении: диффузно в обоих легких субплеврально непрозрачные зоны «матового стекла» на фоне тяжистых изменений. КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. Степень вероятности вирусной пневмонии по КТ-признакам высокая. Процент поражения паренхимы легких — до 44%, присвоена категория КТ-2.

С первых часов нахождения больного в стационаре начато его обследование согласно медико-экономическо-

му стандарту: выявление РНК (SARS-CoV-2), МСКТ ОГК, пульсоксиметрия, общий анализ крови, мочи, определение коагулограммы, биохимический анализ крови, ЭКГ, взяты образцы мокроты для бактериологического исследования. Проведено исследование иммунного статуса больного (в т. ч. цитокинового профиля) в 1-й и 13-й дни лечения. Результаты лабораторных обследований пациента и измерения  $\text{SpO}_2$  представлены в таблице 1.

По данным ЭКГ: в 1-й день: синусовая тахикардия с ЧСС 100 в минуту, умеренные неспецифические изменения миокарда заднедиафрагмальной области; на 13-й день: ритм синусовый, улучшение процессов реполяризации.

Данные МСКТ ОГК на 13-й день: процент поражения паренхимы легких уменьшился до 5%.

Больному с первых часов пребывания в стационаре была назначена терапия: цефотаксим по 1 г внутримышечно 2 р./сут № 7, азитромицин по 500 мг 1 р./сут № 7, лопинавир + ритонавир 400/100 мг 2 р./сут № 10, 5% раствор глюкозы, солевые растворы внутривенно капельно; для коррекции дыхательной недостаточности — бронхолитик, дыхательные analeптики, с целью коррекции нарушений в свертывающей системе крови — гепарин натрия подкожно, также больному назначались витамины, муколитики. С учетом нарушений иммунного статуса пациенту назначен азоксимера бромид в дозе 6 мг, курс — 3 инъекции в/м ежедневно 1 р./сут, затем через день; всего 10 инъекций.

Улучшение состояния больного отмечено уже в 1-й день лечения. На 5-й день лечения больного не беспокоила одышка и боль в грудной клетке, температура нормализовалась полностью; на 7-й день поменялся характер мокроты с гнойного на слизистый. Больной был выписан на 20-й день стационарного лечения с выздоровлением. Результат ПЦР в мазках со слизистой оболочки носоглотки РНК коронавируса (SARS-CoV-2) — отрицательный. Исследование на содержание антител к коронавирусу проводилось методом ИХЛА (модификация ИФА) от 04.05.2020 на тест-системах ARCHITECT SARS-Cov-2 IgG (Abbott, США), выявлены антитела класса IgG — 5,92 г/л (результат  $\geq 1,4$  г/л). При выписке больной жалоб не предъявлял, в легких выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не было.

Заключительный клинический диагноз: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма. Внебольничная вирусно-бактериальная двусторонняя полисегментарная пневмония на основании данных исследования мокроты, средней степени тяжести, дыхательная недостаточность II степени.

Таким образом, у больного на фоне комплексного лечения с включением иммуномодулятора азоксимера бромид наблюдалась положительная клиническая динамика, нормализация иммунологических параметров (восстановление уровня Т-лимфоцитов, снижение уровня провоспалительных цитокинов).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая положительный клинико-иммунологический эффект терапии с включением азоксимера бромид в лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, можно провести параллель с другими заболеваниями, которые сопровождались иммуносупрессией с одновременным повышением ИЛ-6 и в лечении которых также

**Таблица 1.** Данные лабораторных исследований и сатурации крови кислородом пациента Г.**Table 1.** Results of laboratory tests and blood oxygen saturation of patient G.

Показатель Parameter	1-й день Day 1	3-й день Day 3	13-й день Day 13	Показатель Parameter	1-й день Day 1	3-й день Day 3	13-й день Day 13
<b>Общий анализ крови</b> Complete blood count				<b>Коагулограмма</b> Blood clotting test			
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л RBC, 10 <sup>12</sup> /L	4,0	4,26	4,61	Протромбиновое время Prothrombin time	18,8"	-	110,8"
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	109	111	116	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	2,4	-	5,6
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л WBC, 10 <sup>9</sup> /L	12,8	11,9	7,7	<b>Иммунограмма</b> Immune profile			
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	42	40	27	Т-лимфоциты T cells	1,35 тыс.	-	1,89 тыс.
<b>Общий анализ мочи</b> Urinalysis				IgM, г/л IgM, g/L	2,5	-	2,4
Удельный вес Specific gravity	1013	-	-	IgG, г/л IgG, g/L	12,2	-	19,2
Белок Protein	отрицательно abs	-	-	IgA, г/л IgA, g/L	1,78	-	2,3
Лейкоциты Leukocytes	4-5-6	-	-	Фагоцитарный индекс, % Phagocytic index, %	36	-	49
Эпителий Epithelial cells	эпителий единичный, цилиндры гиалиновые и зернистые единичные rare epithelial cells, rare hyaline and granular casts	-	-	Тест восстановления нитросинего тетразолия Nitroblue tetrazolium test	0,3	-	0,36
Эритроциты Erythrocytes	0-1	-	-	CD3 <sup>+</sup> -клетки, % CD3 <sup>+</sup> cells, %	44,9	-	75,9
<b>Биохимический анализ крови</b> Blood biochemistry				CD4 <sup>+</sup> -клетки, % CD4 <sup>+</sup> cells, %	39	-	42,6
Билирубин, ммоль/л Bilirubin, mmol/L	10,4	-	10,7	CD8 <sup>+</sup> -клетки, % CD8 <sup>+</sup> cells, %	23,78	-	21,7
Общий белок, г/л Total protein, g/L	58	-	64	CD16 <sup>+</sup> -клетки, % CD16 <sup>+</sup> cells, %	7,3	-	11,94
Сахар, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,0	-	5,5	CD72 <sup>+</sup> -клетки, % CD72 <sup>+</sup> cells, %	25,3	-	16,2
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	14,9	-	6,8	Иммунорегуляторный индекс Immunoregulatory index	1,52	-	1,78
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	156	-	82	ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/mL	26	-	18
С-реактивный белок C-reactive protein	+++	-	+	ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/mL	48,8	-	19,6
Тимоловая проба, ед. Thymol turbidity test, U	1,0	-	2,0	ФНО-α, пг/мл TNF-α, pg/mL	26	-	16
Аланинаминотрансфераза, ед./л Alanine aminotransferase, U/L	36,3	-	25	<b>Сатурация</b> Saturation			
Аспаратаминотрансфераза, ед./л Aspartate aminotransferase, U/L	36,3	-	30	SpO <sub>2</sub>	94%	96%	98%

использовался этот препарат. По данным наших предыдущих исследований, при включении азоксимера бромид в комплексную терапию тяжелой формы ВП, которая сопровождается иммуносупрессией и неконтролируемыми иммунологическими процессами, отмечается стимулиру-

ющее действие на факторы естественной резистентности (фагоцитоз, натуральные киллеры (CD16<sup>+</sup>) и клеточные механизмы защиты (повышение значения общих Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов-индукторов (CD4<sup>+</sup>) и регулирующее влияние на воспалительную активность цитокинов,

что сопровождается снижением ИЛ-4, -6, ФНО- $\alpha$ . В то же время в группе пациентов с тяжелой ВП в группе сравнения статистически значимого снижения содержания цитокинов в сыворотке не наблюдалось, а у большинства больных сохранялись нарушения Т-лимфоцитарного звена. Кроме того, у пациентов, в лечении которых применялся азоксимера бромид, отмечалась более быстрая динамика клинических симптомов: более раннее нивелирование кашля, прекращение выделения мокроты (на  $2,4 \pm 0,1$  дня,  $p < 0,05$ ); нормализация ЧД (на  $1,3 \pm 0,1$  дня,  $p < 0,05$ ), температуры тела (на  $1,2 \pm 0,5$  дня,  $p < 0,05$ ) [3, 9].

Кроме того, применение азоксимера бромида у пациентов с острым панкреонекрозом (как вариант органной недостаточности), острыми постпневмоническими абсцессами, аппендикулярным перитонитом сопровождалось выраженным патогенетическим эффектом, который проявлялся в снижении концентрации ИЛ-6, повышении уровня лимфоцитов, усилении активности фагоцитоза, что сопровождалось уменьшением тяжести течения заболевания и снижением смертности [10–12].

Таким образом, как показывают наблюдения, патогенетическая терапия является не менее важным компонентом терапии COVID-19, чем этиотропное лечение. Применение азоксимера бромида позволяет облегчить течение заболевания и ускорить купирование его симптомов. Не менее важным является тот факт, что при применении данного препарата не отмечено значимых побочных эффектов, а также развития такого нежелательного явления, как «цитокиновый шторм».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение азоксимера бромида в комплексную терапию больных новой коронавирусной инфекцией сопровождалось положительной клинической динамикой, проявляющейся более быстрым купированием симптомов заболевания, общевоспалительного синдрома и синдрома поражения легочной ткани по сравнению с пациентами, которые находились только на стандартной терапии, без применения иммунокоррекции. На фоне применения препарата отмечается более быстрая динамика в уменьшении поражения паренхимы легких, положительная динамика лабораторных признаков воспаления. Также при его применении не отмечено побочных эффектов, развития «цитокинового шторма» и других нежелательных явлений. С учетом полученных нами результатов азоксимера бромид может быть рекомендован для применения в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции.

## Литература

1. Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV2 как основа для выбора патогенетической терапии. *Иммунология*. 2020;1:83–90. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91.
2. Remy K.E., Brakenridge S.C., Francois B. et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med*. 2020; S2213–2600 (20) 30217–4. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20) 30217-4.
3. Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Бикметова Н.Р. Клинико-иммунологическая эффективность иммунофана и полиоксидония в комплексной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинская иммунология*. 2009;11(1):57–62.
4. Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пашенков М.В. Влияние азоксимера бромида на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. *РМЖ*. 2019;1(II):42–46.

5. Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромида в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: метаанализ контролируемых клинических исследований. *Журнал инфектологии*. 2019;11(4):31–41.
6. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999.
7. Pružinec P., Chirun N., Sveikata A. The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia. *Immunotherapy*. 2018;10(2):131–137. DOI: 10.2217/imt-2017-0116.
8. Vyšetrováci algoritmus a medikamentózná liečba pacientov nad 65 rokov, pacientov so závažným priebehom a polymorbídnych pacientov počas hospitalizácie na infekčnom oddelení. (Электронный ресурс). URL: [https://standardnepostupy.sk/\\_files/200000421-45c4245c44/COVID-19%20hospitalizovan%C3%AD%20pacientiv%20nad%2065%20rokov%20-%20lie%C4%8Dba%20-%20infekcne%20oddelenia%20verzia%202.0.pdf](https://standardnepostupy.sk/_files/200000421-45c4245c44/COVID-19%20hospitalizovan%C3%AD%20pacientiv%20nad%2065%20rokov%20-%20lie%C4%8Dba%20-%20infekcne%20oddelenia%20verzia%202.0.pdf). Дата обращения: 13.07.2020.
9. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М. и др. Рациональная иммунокоррекция в комплексной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинский совет*. 2015;16:68–73.
10. Аверкиев В.Л., Тарасенко В.С., Латышева Т.В. и др. Коррекция иммунологических нарушений у больных панкреонекрозом. *Иммунология*. 2002;6:359–363.
11. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Авзалетдинов А.М. и др. Иммунологические нарушения при острых постпневмонических абсцессах и их коррекция. *Медицинский бюллетень Башкортостана*. 2010;5(2):19–24.
12. Гаврилюк В.П., Конопля А.И. Влияние иммуномодулирующих препаратов на течение аппендикулярного перитонита у детей. *Детская хирургия*. 2012;4:36–38.

## References

1. Kostinov M.P. Immunopathogenic properties of SARS-CoV2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. *Immunologiya*. 2020;1:83–90 (in Russ.). DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91.
2. Remy K.E., Brakenridge S.C., Francois B. et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med*. 2020; S2213–2600 (20) 30217–4. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20) 30217-4.
3. Mukhamadiev L.R., Mavzyutova G.A., Fazlyeva R.M., Bikmetova N.R. Clinical and immunological efficacy of immunofan and polyoxidonium in the complex therapy of community-acquired pneumonia. *Meditssynskaya immunologiya*. 2009;11(1):57–62 (in Russ.).
4. Pinegin B.V., Dagil Yu.A., Vorobieva N.V., Paschenkov M.V. The effect of azoximer bromide on the formation of extracellular neutrophil traps. *RMJ*. 2019;1(II):42–46 (in Russ.).
5. Karaulov A.V., Gorelov A.V. The use of azoximer bromide in the treatment of infectious and inflammatory respiratory diseases in children: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Zhurnal infektologii*. 2019;11(4):31–41 (in Russ.).
6. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999.
7. Pružinec P., Chirun N., Sveikata A. The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia. *Immunotherapy*. 2018;10(2):131–137. DOI: 10.2217/imt-2017-0116.
8. Vyšetrováci algoritmus a medikamentózná liečba pacientov nad 65 rokov, pacientov so závažným priebehom a polymorbídnych pacientov počas hospitalizácie na infekčnom oddelení. (Electronic resource). URL: [https://standardnepostupy.sk/\\_files/200000421-45c4245c44/COVID-19%20hospitalizovan%C3%AD%20pacientiv%20nad%2065%20rokov%20-%20lie%C4%8Dba%20-%20infekcne%20oddelenia%20verzia%202.0.pdf](https://standardnepostupy.sk/_files/200000421-45c4245c44/COVID-19%20hospitalizovan%C3%AD%20pacientiv%20nad%2065%20rokov%20-%20lie%C4%8Dba%20-%20infekcne%20oddelenia%20verzia%202.0.pdf). Access date: 13.07.2020.
9. Mavzyutova G.A., Mukhamadiev L.R., Fazlyeva R.M. et al. Rational immunocorrection in the complex therapy of community-acquired pneumonia. *Meditssynskiy совет*. 2015;16:68–73 (in Russ.).
10. Averkiev V.L., Tarasenko V.S., Latsysheva T.V. et al. Correction of immunological disorders in patients with pancreatic necrosis. *Immunologiya*. 2002;6:359–363 (in Russ.).
11. Mavzyutova G.A., Mukhamadiev L.R., Avzaletdinov A.M. et al. Immunological disorders in acute post-pneumonic abscesses and their correction. *Meditssynskiy vestnik Bashkortostanf*. 2010;5(2):19–24 (in Russ.).
12. Gavriluk V.P., Konoplya A.I. The effect of immunomodulatory drugs on the course of appendicular peritonitis in children. *Detskaya khirurgiya*. 2012;4:36–38 (in Russ.).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Мухамадиева Ляйсан Рамилевна** — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0002-7391-5960.

**Мавзютова Гузель Анваровна** — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0003-2098-1435.

**Тюрина Елена Борисовна** — к.м.н., врач приемного отделения, ГБУЗ РБ ГКБ № 5 г. Уфа, 450005, Россия, г. Уфа, ул. Пархоменко, д.93; ORCID iD 0000-0002-8493-3929.

**Кузовкина Оксана Зульфаровна** — к.м.н., заведующая отделением паллиативной медицинской помощи, ГБУЗ РБ ГКБ № 5 г. Уфа, 450005, Россия, г. Уфа, ул. Пархоменко, д.93; ORCID iD 0000-0003-4314-7304.

**Контактная информация:** Мухамадиева Ляйсан Рамилевна, e-mail: leisyan.ae@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 17.07.2020, поступила после рецензирования 09.08.2020, принята в печать 12.08.2020.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Lyaysan R. Mukhamadieva** — *Cand. of Sci. (Med.)*, assistant of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University, 3, Lenin str., Ufa, 450000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7391-5960.

**Guzel' A. Mavzyutova** — *Dr. of Sci. (Med.)*, professor of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University, 3, Lenin str., Ufa, 450000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2098-1435.

**Elena B. Tyurina** — *Cand. of Sci. (Med.)*, therapist of the E.R., City Clinical Hospital No. 5 of the city of Ufa, 93, Parkhomenko str., Ufa, 450005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8493-3929.

**Oksana Z. Kuzovkina** — *Cand. of Sci. (Med.)*, Head of Department of Palliative Care, City Clinical Hospital No. 5 of the city of Ufa, 93, Parkhomenko str., Ufa, 450005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4314-7304.

**Contact information:** Lyaysan R. Mukhamadieva, e-mail: leisyan.ae@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no **conflict of interests**. Received 17.07.2020, revised 09.08.2020, accepted 12.08.2020.



# Влияние комбинации короткодействующих $\beta_2$ -агониста и М-холинолитика на эффективность коронарного кровотока по данным аппланационной тонометрии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Д.А. Пунин

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** бронхолитики являются основными препаратами, применяющимися у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При этом подходы к бронхолитической терапии у пациентов с обструктивными заболеваниями легких постоянно обсуждаются и пересматриваются, в т. ч. в связи с их потенциальным влиянием на сердечно-сосудистую систему.

**Цель исследования:** оценка влияния комбинации короткодействующих  $\beta_2$ -агониста и М-холинолитика (ипратропия бромид 20 мкг/доза + фенотерол 50 мкг/доза, 2 дозы) на эффективность коронарного кровотока у пациентов с ХОБЛ.

**Материал и методы:** 30 пациентам с ХОБЛ была выполнена спирометрия с бронхолитическим тестом в интервале не менее 12 ч от предыдущего приема препарата. Показателем эффективности коронарного кровотока выступал центральный коэффициент субэндокардиальной жизнеспособности, определяемый методом аппланационной тонометрии, которая выполнялась до применения бронхолитика, через 15, 30 и 60 мин после применения препарата. На всех этапах исследования пациентам проводился контроль сатурации крови.

**Результаты исследования:** было выявлено увеличение центрального коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности на 9,5 [3,3; 10,8]% на фоне приема комбинации ипратропия бромида и фенотерола у пациентов с исходно сниженной сатурацией крови за счет уменьшения частоты сердечных сокращений, увеличения длительности диастолы и улучшения сатурации крови. Скорость наступления эффекта зависела от обратимости бронхиальной обструкции. Влияние комбинации ипратропия бромида и фенотерола на уровни периферического и центрального артериального давления не наблюдалось.

**Заключение:** наличие у пациента с ХОБЛ исходно сниженной сатурации крови и обратимости обструкции позволяет прогнозировать положительный системный эффект комбинации препаратов ипратропия бромид и фенотерол. Данный эффект при применении препарата в терапевтических дозах и соблюдении кратности приема проявляется в виде улучшения бронхолегочной функции, роста сатурации крови и положительной динамики эффективности коронарного кровотока по данным аппланационной тонометрии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая обструктивная болезнь легких, аппланационная тонометрия, центральный субэндокардиальный коэффициент жизнеспособности, SEVR, бронхиальная обструкция, сатурация крови.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Пунин Д.А. Влияние комбинации короткодействующих  $\beta_2$ -агониста и М-холинолитика на эффективность коронарного кровотока по данным аппланационной тонометрии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):199–206. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-199-206.

## Effect of the combination of a short-acting $\beta_2$ -agonist plus an anticholinergic drug on the efficacy of coronary blood flow measured by applanation tonometry in chronic obstructive pulmonary disease

D.A. Punin

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** bronchodilators are the major class of drugs prescribed for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Meanwhile, treatment strategies for obstructive lung disease using bronchodilators are continually discussed and reviewed, in particular, with regard to their potential effect on cardiovascular system.

**Aim:** to evaluate the effect of the combination of a short-acting  $\beta_2$ -agonist plus an anticholinergic medication (fenoterol 50  $\mu$ g/dose + ipratropium bromide 20  $\mu$ g/dose, 2 doses) on the efficacy of coronary blood flow in COPD patients.

**Patients and Methods:** spirometry with bronchodilator testing (at least 12 hours after using the medication) was performed in 30 COPD patients. The efficacy of coronary blood flow was assessed by central subendocardial viability ratio (C\_SEVR) measured by applanation tonometry which was performed before and 15, 30, and 60 min after using the bronchodilator. Oxygen saturation was measured at all stages of the study.

**Results:** the combination of fenoterol and ipratropium bromide resulted in the increase of  $C_{SEVR}$  by 9.5 [3.3; 10.8]% in patients with low oxygen saturation at baseline due to heart rate reduction, diastolic lengthening, and oxygen level improvement. The timing of the effect was determined by the reversibility of bronchial obstruction. No effects of the combination of fenoterol and ipratropium bromide on central and peripheral blood pressure were reported.

**Conclusion:** low oxygen saturation at baseline and reversible bronchial obstruction in COPD patients allow for a favorable predicted systemic effect of the combination of fenoterol and ipratropium bromide. When using in therapeutic dosages and according to recommended dosage regimen, this combination improves bronchopulmonary function, oxygen saturation, and the efficacy of coronary blood flow measured by applanation tonometry.

**KEYWORDS:** chronic obstructive pulmonary disease, applanation tonometry, central subendocardial viability ratio, SEVR, bronchial obstruction, oxygen saturation.

**FOR CITATION:** Punin D.A. Effect of the combination of a short-acting  $\beta_2$ -agonist plus an anticholinergic drug on the efficacy of coronary blood flow measured by applanation tonometry in chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(4):199–206. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-199-206.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхолитики являются основными препаратами, применяющимися у пациентов с обструктивными заболеваниями легких. При этом подходы к бронхолитической терапии у этой категории пациентов постоянно обсуждаются и пересматриваются, в т. ч. в связи с их потенциальным влиянием на сердечно-сосудистую систему. До 2019 г., согласно рекомендациям Глобальной инициативы по терапии бронхиальной астмы (GINA, 2018, а также более ранние версии) [1], у пациентов с бронхиальной астмой (БА) применялись короткодействующие бронхолитики, преимущественно  $\beta_2$ -агонисты, для купирования симптомов. В редакции GINA от 2019 г. [2] подход к терапии БА изменился — короткодействующие бронхолитики заменены на препарат средней продолжительности действия — формотерол в комбинации с ингаляционным глюкокортикоидом будесонидом в качестве препарата «скорой помощи». В терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) также наблюдается тенденция к замене короткодействующих бронхолитиков препаратами длительного действия (GOLD, 2019) [3]. С учетом полиморбидности пациентов и широкой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ [4–6] назначение бронхолитической терапии может оказать значительное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии. Стоит отметить, что такое влияние неоднозначно и данные о влиянии как короткодействующих, так и длительно действующих бронхолитиков на сердечно-сосудистую систему подчас противоречивы. При проведении метаанализа было предположено положительное влияние салметерола на снижение риска возникновения ишемической болезни сердца. С другой стороны, в том же исследовании показано увеличение риска возникновения сердечной недостаточности при терапии пациентов с ХОБЛ как длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами, так и комбинацией  $\beta_2$ -агонистов с М-холинолитиками [7]. В другом исследовании был выявлен в 1,5 повышенный риск сердечно-сосудистых событий при назначении комбинированных длительно действующих  $\beta_2$ -агониста и М-холинолитика у пациентов с ХОБЛ, ранее не получавших бронхолитической терапии [8]. Рассматривается связь между степенью обратимости бронхиальной обструкции и кардиотоксическими эффектами при применении  $\beta_2$ -агонистов [9]. Показано увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при ингаляции  $\beta_2$ -агонистов и уменьшение ЧСС на фоне применения М-холинолитиков, при этом наблюдается положительное влияние обоих классов препаратов на снижение сердечной постнагрузки [10]. В то же время известен проаритмогенный эффект  $\beta_2$ -агони-

стов, являющийся закономерным следствием тахикардии; описаны случаи кардиотоксических эффектов  $\beta_2$ -агонистов, вплоть до развития кардиомиопатии при применении высоких доз [11, 12]. Таким образом, влияние бронхолитиков на течение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ противоречиво.

**Цель исследования:** оценить влияние комбинации короткодействующих  $\beta_2$ -агониста и М-холинолитика на эффективность коронарного кровотока у пациентов с ХОБЛ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 30 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ на базе пульмонологического отделения ОГБУЗ СОКБ и ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» при обращении за медицинской помощью по поводу обострения заболевания.

Эффективность коронарного кровотока определялась методом аппланационной тонометрии (AtCor SphygmoCor CP, Австралия) до приема бронхолитика, а также через 15, 30 и 60 мин после приема комбинации ипратропия бромида 20 мкг/доза и фенотерола 50 мкг/доза, 2 дозы. Определение периферической пульсовой волны проводилось с расположением датчика на лучевой артерии. На основе параметров периферической пульсовой волны определялась центральная пульсовая волна (пульсовая волна аорты) в соответствии с алгоритмами, используемыми аппаратом SphygmoCor. Для контроля качества исследования использовался индекс оператора — параметр, рассчитываемый автоматически при сопоставлении форм полученных пульсовых волн. Индекс оператора принимался не менее 80%. На всех этапах исследования пациентам проводился контроль сатурации крови ( $SatO_2$ ) (пульсоксиметр «Армед УХ302», Россия).

При проведении аппланационной тонометрии определялись следующие показатели: ЧСС, периферическое систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление ( $САД_n$ ,  $ДАД_n$ ,  $ПАД_n$ ), центральное систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление ( $САД_c$ ,  $ДАД_c$ ,  $ПАД_c$ ), конечное центральное систолическое давление (Central End Systolic Pressure —  $C_{ESP}$ ), среднее центральное давление в систолу и диастолу (central mean pressure systole —  $C_{MPS}$ , central mean pressure diastole —  $C_{MPD}$ ), длительность систолы и диастолы (ejection duration — ED, diastolic duration — DD), отношение длительности диастолы к длительности сердечного цикла, выраженное в процентах ( $DD\%$ ). Нагрузка на миокард характеризовалась центральным индексом времени напряжения миокарда (central tension

time index — C\_TTI) [13], в качестве показателя субэндокардиальной перфузии выступал индекс времени центрального диастолического давления (central diastolic pressure time index — C\_DPTI). Отношение C\_DPTI к C\_TTI, называемое центральным коэффициентом субэндокардиальной жизнеспособности (central subendocardial viability ratio — C\_SEVR), отражало эффективность коронарного кровотока [14, 15].

Для оценки степени бронхиальной обструкции всем пациентам была выполнена спирометрия (Jaeger MasterScreen Body, Германия) с бронхолитическим тестом. При проведении спирометрии определялся объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), индекс Генслера (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ). Кроме того, рассчитывался коэффициент бронходилатации (КБД) по формуле

$$\text{КБД} = (\text{ОФВ}_{1\text{пост}} - \text{ОФВ}_{1\text{исх}}) / \text{ОФВ}_{1\text{исх}} \times 100\%,$$

где ОФВ<sub>1пост</sub> и ОФВ<sub>1исх</sub> — значения ОФВ<sub>1</sub>, измеренные до и после применения бронхолитика.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие подтвержденного диагноза ХОБЛ, уровень ОФВ<sub>1</sub> <80%.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие нарушений ритма сердца, при которых невозможно качественное проведение аппланационной тонометрии (мерцательная аритмия, частые экстрасистолы), отсутствие кооперации пациента при проведении спирометрии.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакетов программ MS Office Excel 2007 и Statistica 10. Данные представлены в виде Me [ИКР], где Me — медиана, ИКР — интерквартильный размах: 25-й процентиль — 75-й процентиль. Абсолютный прирост показателя определялся как разница между показателем, измеренным до и после применения препарата. Относительный прирост рассчитывался как умноженное на 100% отношение абсолютного прироста показателя к его исходному значению. Для сравнения показателей гемодинамики и сатурации крови в трех исследуемых группах был применен критерий Фридмана. Для апостериорных парных сравнений использован критерий Даннета. Сравнение показателей при наличии двух групп пациентов выполнялось с помощью критерия Манна — Уитни. Проверка статистических гипотез проводилась на уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ

Средний возраст пациентов составил 64 [59; 69] года, среди них было 27 мужчин и 3 женщины. Табачная нагрузка была равна 41 [36; 55] пачка/лет. Уровень сатурации крови до применения бронхолитика — 94 [93; 95]%. Выраженность одышки по модифицированному вопроснику Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale — mMRC) составила 2,5 [2; 3] балла. У 20 (66,7%) пациентов по результатам обследования и/или по данным анамнеза была выявлена артериальная гипертензия. Результаты спирометрии и аппланационной тонометрии представлены в таблицах 1 и 2 соответственно. Прирост ОФВ<sub>1</sub> на фоне бронхолитика составил 0,23 [0,16; 0,36] л, КБД — 21 [14; 38]%

**Таблица 1.** Результаты спирометрии до и после использования бронхолитика у пациентов с ХОБЛ

**Table 1.** Spirometry before and after bronchodilator in COPD patients

Параметр Parameter	До бронхолитика Before bronchodilator	После бронхолитика After bronchodilator
ОФВ <sub>1</sub> , л FEV <sub>1</sub> , l	1,19 [0,87; 1,60]	1,62 [1,04; 1,88]
ОФВ <sub>1</sub> , % FEV <sub>1</sub> , %	44 [29; 50]	54 [39; 57]
ЖЕЛ, л VC, l	3,4 [2,3; 4,0]	3,7 [2,8; 4,4]
ЖЕЛ, % VC, %	79 [61; 92]	90 [76; 109]
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % FEV <sub>1</sub> /VC, %	48 [41; 52]	49 [45; 56]

После ингаляции комбинации ипратропия бромид + фенотерол наблюдалось незначительное снижение ПДД<sub>n</sub> на 15-й и на 30-й мин с нормализацией давления к 60-й мин. Была выявлена тенденция к снижению САД<sub>n</sub> и САД<sub>с</sub>, C\_ESP; однако при проведении парных апостериорных сравнений при помощи критерия Даннета различия между исходными и постбронхолитическими значениями не были выявлены. Остальные показатели уровней периферического и центрального артериального давления не изменились. Уже на 15-й мин после приема препарата отмечалось снижение ЧСС, которое привело к абсолютному и относительному увеличению DD, снижению C\_TTI и увеличению C\_DPTI. Как результат, наблюдалось увеличение C\_SEVR, свидетельствующее об улучшении эффективности коронарного кровотока. Максимальное увеличение показателя наблюдалось на 60-й мин, относительный прирост составил 9,5 [3,3; 10,8]%. Улучшение SatO<sub>2</sub> отмечалось с 30-й мин после приема бронхолитика.

### РОЛЬ ОБРАТИМОСТИ ОБСТРУКЦИИ ВО ВЛИЯНИИ БРОНХОЛИТИКА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

У 12 пациентов была выявлена необратимая бронхиальная обструкция, у 18 пациентов обструкция была обратимой. Пациенты с необратимой и обратимой обструкцией были сопоставимы по исходным значениям ОФВ<sub>1</sub> (43 [29; 53] и 44 [30; 46]% соответственно, U=93, p=0,5451) и исходным значениям SatO<sub>2</sub> (94,5 [94; 95] и 94 [93; 95] соответственно, U=95,5, p=0,6021). Прирост ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с необратимой обструкцией составил 0,14 [0,06; 0,17] л, у пациентов с обратимой обструкцией — 0,34 [0,24; 0,46] л; КБД составил 10,6 [5,6; 15,3] и 28,9 [19,8; 40,9]% соответственно. Результаты аппланационной тонометрии и пульсоксиметрии до и на фоне приема бронхолитика представлены в таблицах 3 и 4.

У пациентов с необратимой обструкцией наблюдалось улучшение эффективности коронарного кровотока за счет увеличения C\_DPTI на 60-й мин после приема бронхолитика. Было выявлено максимальное снижение ЧСС, увеличение DD и DD<sub>%</sub>, улучшение SatO<sub>2</sub> также на 60-й мин, однако такая динамика была статистически незначима. Вероятно, это связано с малой группой пациентов.

**Таблица 2.** Результаты аппланационной тонометрии и показатели пульсоксиметрии до и после использования бронхолитика у пациентов с ХОБЛ**Table 2.** Applanation tonometry and pulse oximetry before and after bronchodilator in COPD patients

Параметр Parameter	Исходно Baseline	Параметр после приема бронхолитика After bronchodilator			Р для тенденции P for a trend
		15 мин / 15 min	30 мин / 30 min	60 мин / 60 min	
<b>Пульсоксиметрия / Pulse oximetry</b>					
SaO <sub>2</sub> , %	94 [93; 95]	95 [94; 95] (0 [0; 1])	95 [94,25; 95,75]* (1 [0; 1])	95 [95; 96]* (1 [0,25; 2])	<0,001
<b>Периферическая гемодинамика / Peripheral hemodynamics</b>					
САДп, мм рт. ст. SBPp, mm Hg	129 [121; 140]	125 [116; 141] (-3 [-7; 1])	125 [119; 138] (-4 [-7; 2])	128 [117; 146] (0 [-5; 2])	0,062
ДАДп, мм рт. ст. DBPp, mm Hg	80 [71; 90]	80 [72; 89] (0 [-3; 2])	80 [72; 90] (0 [-2; 2])	82 [75; 89] (2 [-2; 4])	0,073
ПАДп, мм рт. ст. PPp, mm Hg	52 [43; 58]	49 [40; 55]* (-2 [-6; 0])	48 [41; 54]* (-3 [-6; 0])	49 [42; 56] (-2 [-5; 2])	0,023
ЧСС, уд./мин HR, bpm	79 [70; 90]	77 [68; 84]* (-2 [-4; 0])	76 [69; 84]* (-3 [-6; -1])	74 [67; 85]* (-5 [-7; -0,25])	0,001
<b>Центральная гемодинамика / Central hemodynamics</b>					
САДц, мм рт. ст. SBPc, mm Hg	114 [109; 128]	113 [104; 126] (-2 [-6; 2])	116 [106; 126] (-4 [-6; 2])	115 [106; 131] (1 [-3; 4])	0,003
ДАДц, мм рт. ст. DBPc, mm Hg	81 [71; 91]	81 [73; 90] (0 [-3; 2])	81 [73; 90] (0 [-3; 2])	82 [76; 90] (1 [-2; 4])	0,156
ПАДц, мм рт. ст. PPc, mm Hg	36 [32; 41]	35 [30; 38] (-2 [-4; 1])	34 [30; 38] (-3 [-5; 1])	37 [32; 42] (0 [-3; 2])	0,154
С_ESP, мм рт. ст. C_ESP, mm Hg	36 [32; 41]	35 [30; 38] (-2 [-4; 1])	34 [30; 38] (-3 [-5; 1])	37 [32; 42] (0 [-3; 2])	0,013
ED, мс ED, ms	269 [249; 290]	269 [250; 288] (2 [-5; 7])	272 [249; 290] (-1 [-7; 9])	276 [251; 292] (3 [-9; 16])	0,304
DD, мс DD, ms	478 [409; 582]	517 [435; 605]* (17 [3; 46])	515 [446; 587]* (30 [10; 48])	531 [460; 600]* (38 [8; 62])	<0,001
DD <sub>50</sub> , %	64 [62; 68]	66 [64; 69]* (1 [0; 2])	65 [64; 68]* (1 [0,25; 2])	66 [64; 69]* (2 [0; 2])	<0,001
С_MPS, мм рт. ст. C_MPS, mm Hg	103 [100; 117]	103 [95; 115] (-2 [-5; 1])	106 [98; 115] (-3 [-4; 2])	106 [98; 119] (0 [-2; 4])	0,023
С_MPD, мм рт. ст. C_MPD, mm Hg	90 [83; 100]	89 [82; 100] (0 [-4; 1])	91 [82; 100] (-2 [-3; 1])	91 [85; 101] (0 [-2; 4])	0,094
С_TTI, мм рт. ст.×с/мин C_TTI, mm Hg×sec/min	2272 [1894; 2667]	2078 [1891; 2552]* (-92 [-143; -23])	2111 [1870; 2448]* (-129 [-223; -1])	2193 [1856; 2495]* (-102 [-171; 29])	<0,001
С_DPTI, мм рт. ст.×с/мин C_DPTI, mm Hg×sec/min	3568 [3169; 3821]	3627 [3151; 3976] (57 [-130; 144])	3673 [3186; 3933] (40 [-65; 89])	3717 [3352; 4036]* (118 [24; 208])	0,001
С_SEVR, %	153 [139; 184]	164 [145; 193]* (7 [0,25; 16])	163 [151; 189]* (10 [3; 17])	167 [149; 193]* (15 [5; 18])	<0,001

**Примечание.** В круглых скобках указана абсолютная разница между параметрами, измеренными после и до приема бронхолитика. \* –  $p < 0,05$  при сравнении параметров до и после применения бронхолитика.

**Note.** In brackets, absolute difference between the parameters before and after bronchodilator. \* –  $p < 0.05$  when comparing the parameters before and after bronchodilator.

В группе пациентов с обратимой обструкцией также наблюдалось улучшение эффективности коронарного кровотока, при этом эффект выявлялся уже через 15 мин

после применения бронхолитика. Увеличение С\_SEVR происходило за счет снижения нагрузки на миокард, о чем свидетельствовало снижение С\_TTI. Кроме того, наблю-

**Таблица 3.** Изменение показателей аппланационной тонометрии и сатурации крови у пациентов с необратимой обструкцией на фоне применения бронхолитика**Table 3.** The changes in applanation tonometry and oxygen saturation in patients with irreversible bronchial obstruction who receive bronchodilator

Параметр Parameter	Пациенты с необратимой обструкцией / Irreversible bronchial obstruction				
	Исходно Baseline	После приема бронхолитика After bronchodilator			P для тенденции P for a trend
		15 мин / 15 min	30 мин / 30 min	60 мин / 60 min	
SatO <sub>2</sub> , %	94,5 [94; 95]	95 [94; 95] (0 [0; 1])	95 [95; 95] (0,5 [0; 1])	95 [95; 95,25] (1 [0; 1])	0,134
ЧСС, уд./мин / HR, bpm	85 [71; 92]	83 [74; 89] (-2 [-4; 1])	80 [75; 89] (-4 [-6; 3])	77 [68; 87] (-5 [-8; 0,25])	0,243
DD, мс / DD, ms	424 [406; 554]	464 [422; 549] (14 [-5; 28])	482 [422; 529] 22 [-17; 41]	511 [437; 591] (37 [-5; 53])	0,212
DD <sub>30</sub> , %	63 [62; 66]	65 [63; 66] (1 [0; 1])	65 [64; 66] (1 [-1; 2])	65 [64; 68] (2 [0; 2])	0,137
С_ТТИ, мм рт. ст.×с/мин C_TTI, mm Hg×sec/min	2289 [2112; 2384]	2241 [1989; 2428] (-44 [-142; -14])	2208 [2028; 2387] (-69 [-173; 38])	2257 [1913; 2429] (-63 [-159; 97])	0,296
С_ДПТИ, мм рт. ст.×с/мин C_DPTI, mm Hg×sec/min	3232 [3103; 3643]	3303 [2984; 3723] (-3 [-165; 107])	3449 [3079; 3665] (19 [-101; 81])	3500 [3168; 3878]* (82 [18; 292])	0,019
С_SEVR, %	142 [138; 173]	150 [143; 168] (5 [-1; 8])	151 [148; 166] (8 [-4; 10])	156 [145; 183]* (11 [4; 15])	0,022

**Примечание.** В круглых скобках указана абсолютная разница между параметрами, измеренными после и до приема бронхолитика. \* –  $p < 0,05$  при сравнении параметров до и после применения бронхолитика.

**Note.** In brackets, absolute difference between the parameters before and after bronchodilator. \* –  $p < 0.05$  when comparing the parameters before and after bronchodilator.

**Таблица 4.** Изменение показателей аппланационной тонометрии и сатурации крови у пациентов с обратимой обструкцией на фоне применения бронхолитика**Table 4.** The changes in applanation tonometry and oxygen saturation in patients with reversible bronchial obstruction who receive bronchodilator

Параметр Parameter	Пациенты с обратимой обструкцией / Reversible bronchial obstruction				
	Исходно Baseline	После приема бронхолитика After bronchodilator			P для тенденции P for a trend
		15 мин / 15 min	30 мин / 30 min	60 мин / 60 min	
SatO <sub>2</sub> , %	94 [93; 95]	95 [93,3; 96] (1 [0; 1])	95 [94; 96]* (1 [0; 2])	96 [95; 96]* (1 [1; 3])	<0,001
ЧСС, уд./мин / HR, bpm	78 [70; 85]	73 [68; 81]* (-2 [-4; -0,25])	74 [64; 80]* (-3 [-6; -1])	73 [64; 78]* (-5 [-7; -1])	0,004
DD, мс / DD, ms	501 [451; 582]	542 [478; 605]* (19 [5; 50])	538 [498; 644]* (40 [14; 48])	540 [486; 633]* (39 [13; 62])	<0,001
DD <sub>30</sub> , %	65 [62; 69]	66 [64; 69]* (1 [0; 2])	66 [64; 70]* (1 [1; 2])	66 [64; 69]* (2 [0,25; 2])	0,003
С_ТТИ, мм рт. ст.×с/мин C_TTI, mm Hg×sec/min	2128 [1858; 2719]	2028 [1872; 2643]* (-96 [-161; -53])	2097 [1816; 2549]* (-129 [-273; -70])	2066 [1856; 2657]* (-123 [-174; -55])	0,001
С_ДПТИ, мм рт. ст.×с/мин C_DPTI, mm Hg×sec/min	3622 [3500; 4057]	3757 [3332; 4140] (75 [-91; 162])	3750 [3589; 3999] (66 [-49; 98])	3833 [3493; 4166] (144 [31; 172])	0,057
С_SEVR, %	161 [141; 190]	170 [155; 195]* (11 [3; 18])	170 [158; 199]* (14 [8; 18])	170 [159; 193]* (16 [7; 20])	0,002

**Примечание.** В круглых скобках указана абсолютная разница между параметрами, измеренными после и до приема бронхолитика. \* –  $p < 0,05$  при сравнении параметров до и после применения бронхолитика.

**Note.** In brackets, absolute difference between the parameters before and after bronchodilator. \* –  $p < 0.05$  when comparing the parameters before and after bronchodilator.

далась тенденция к увеличению показателя коронарного кровотока С\_ДПТИ на 60-й мин после применения бронхолитика (рассчитанный критерий Даннета = 2,71 при критическом значении 2,35). Снижение ЧСС и увеличение DD выявлялось через 15 мин после использования бронхолитика. Рост SatO<sub>2</sub> определялся с 30-й мин.

Группы пациентов с обратимой и необратимой обструкцией статистически значимо не отличались исходными значениями С\_SEVR (161 [141; 190] и 142 [138; 173]% соответственно,  $U=84$ ,  $p=0,325$ ). Как видно из таблиц 3 и 4, при наличии обратимой обструкции повышение эффективности кровоснабжения после приема бронхолити-

**Таблица 5.** Изменение показателей аппланационной тонометрии и сатурации крови у пациентов с исходно низкими значениями сатурации крови на фоне применения бронхолитика**Table 5.** The changes in applanation tonometry and oxygen saturation in patients with low oxygen saturation at baseline who receive bronchodilator

Параметр Parameter	Пациенты с исходно низкими значениями SatO <sub>2</sub> / Low SatO <sub>2</sub> at baseline				
	Исходно Baseline	После приема бронхолитика After bronchodilator			P для тенденции P for a trend
		15 мин / 15 min	30 мин / 30 min	60 мин / 60 min	
SatO <sub>2</sub> , %	93 [91; 94]	94 [92; 95] (1 [0; 1])	95 [93; 95]* (1 [1; 2])	95 [95; 96]* (2 [1; 3])	<0,001
ЧСС, уд./мин / HR, bpm	81 [77; 93]	81 [75; 93]* (-2 [-5; 0])	78 [75; 90]* (-4 [-6; -2])	78 [71; 87]* (-5 [-7; -3])	<0,001
DD, мс / DD, ms	470 [402; 516]	486 [417; 524]* (20 [2; 48])	511 [416; 541]* (34 [20; 47])	517 [426; 552]* (38 [28; 63])	<0,001
DD <sub>30</sub> , %	63 [62; 66]	64 [63; 66]* (1 [1; 2])	65 [64; 66]* (2 [1; 2])	65 [64; 68]* (2 [2; 2])	<0,001
С_ТТИ, мм рт. ст.×с/мин C_TTI, mm Hg×sec/min	2317 [2065; 2676]	2291 [1943; 2588]* (-94 [-141; -23])	2342 [2068; 2451]* (-123 [-216; -4])	2343 [2018; 2494]* (-130 [-175; -88])	0,004
С_ДПТИ, мм рт. ст.×с/мин C_DPTI, mm Hg×sec/min	3599 [3478; 3824]	3733 [3352; 3892] (82 [-41; 166])	3699 [3564; 3936] (59 [-57; 132])	3781 [3622; 3975]* (142 [45; 170])	0,008
С_SEVR, %	143 [138; 173]	156 [145; 172]* (9 [2; 19])	159 [152; 174]* (12 [8; 18])	160 [154; 189]* (16 [11; 20])	<0,001

**Примечание.** В круглых скобках указана абсолютная разница между параметрами, измеренными после и до приема бронхолитика. \* – p<0,05 при сравнении параметров до и после применения бронхолитика.

**Note.** In brackets, absolute difference between the parameters before and after bronchodilator. \* – p<0.05 when comparing the parameters before and after bronchodilator.

**Таблица 6.** Изменение показателей аппланационной тонометрии и сатурации крови у пациентов с исходно нормальными значениями сатурации крови на фоне применения бронхолитика**Table 6.** The changes in applanation tonometry and oxygen saturation in patients with normal oxygen saturation at baseline who receive bronchodilator

Параметр Parameter	Пациенты с исходно нормальными значениями SatO <sub>2</sub> / Normal SatO <sub>2</sub> at baseline				
	Исходно Baseline	После приема бронхолитика After bronchodilator			P для тенденции P for a trend
		15 мин / 15 min	30 мин / 30 min	60 мин / 60 min	
SatO <sub>2</sub> , %	95 [95; 96]	95 [95; 96] (0 [0; 0])	95 [95; 96] (0 [0; 1])	96 [95; 96] (0 [0; 1])	0,737
ЧСС, уд./мин / HR, bpm	71 [65; 85]	70 [66; 82] (-2 [-3; -1])	70 [62; 81] (-2 [-7; 1])	71 [63; 77] (-1 [-7; 1])	0,414
DD, мс / DD, ms	539 [445; 645]	560 [467; 635] (11 [5; 27])	557 [492; 641] (24 [2; 51])	553 [523; 650] (17 [-15; 49])	0,157
DD <sub>30</sub> , %	65 [64; 70]	67 [65; 69] (0 [0; 1])	66 [65; 69] (1 [0; 2])	66 [65; 69] (1 [0; 2])	0,489
С_ТТИ, мм рт. ст.×с/мин C_TTI, mm Hg×sec/min	2108 [1807; 2299]	2004 [1753; 2241] (-90 [-143; -38])	1923 [1807; 2121] (-135 [-236; 0])	1959 [1815; 2574] (-44 [-146; 152])	0,051
С_ДПТИ, мм рт. ст.×с/мин C_DPTI, mm Hg×sec/min	3213 [3080; 3810]	3175 [3039; 4004] (-24 [-153; 124])	3131 [3071; 3890] (1 [-142; 80])	3444 [3148; 4096] (93 [-38; 229])	0,070
С_SEVR, %	160 [140; 194]	173 [155; 196] (4 [-1; 10])	167 [150; 192] (8 [-1; 11])	172 [148; 195] (6 [1; 15])	0,291

**Примечание.** В круглых скобках указана абсолютная разница между параметрами, измеренными после и до приема бронхолитика. \* – p<0,05 при сравнении параметров до и после применения бронхолитика.

**Note.** In brackets, absolute difference between the parameters before and after bronchodilator. \* – p<0.05 when comparing the parameters before and after bronchodilator.

ка начиналось быстрее, чем в группе с необратимой обструкцией. На 60-й мин выявлялось повышение С\_SEVR в обеих группах, относительный прирост С\_SEVR был сопоставим в группах пациентов с необратимой и обратимой обструкцией и составил 7 [2,7; 10,6]% и 10 [3,9; 11,1]% соответственно (U=93; p=0,545).

### РОЛЬ НОРМАЛИЗАЦИИ САТУРАЦИИ ВО ВЛИЯНИИ БРОНХОЛИТИКА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

У 17 пациентов наблюдались признаки дыхательной недостаточности (SatO<sub>2</sub> <95%) в покое до приема бронхолитика, у 13 пациентов были исходно нормальные значения сатурации. Группы пациентов с исходно низкими

и с нормальными значениями  $\text{SatO}_2$  не отличались исходными значениями  $\text{ОФВ}_1$  (39 [26; 47] и 45 [38; 57]%,  $U=82,5$ ,  $p=0,2454$ ). У пациентов с исходно нормальными значениями  $\text{SatO}_2$  были выявлены более высокие значения постбронхолитического  $\text{ОФВ}_1$ , составившие 57 [49; 68]%, в то время как у пациентов со сниженной сатурацией крови значение  $\text{ОФВ}_1$  оказалось равным 46 [38; 55]%. Однако статистическая значимость таких различий была на уровне тенденции ( $U=65$ ,  $p=0,059$ ).

У пациентов с исходно сниженными значениями  $\text{SatO}_2$  наблюдалось уменьшение нагрузки на миокард с 15-й мин после приема бронхолитика, рост коронарного кровотока — на 60-й мин, в итоге увеличение эффективности коронарного кровотока наблюдалось с 15-й мин на фоне снижения ЧСС. Рост  $\text{SatO}_2$  выявлялся с 30-й мин. В то же время у пациентов с исходно нормальным уровнем  $\text{SatO}_2$  не выявлялось изменение ЧСС,  $\text{DD}$ ,  $\text{DD}_\%$  и сатурации на фоне приема бронхолитика. При этом наблюдалась тенденция к снижению  $\text{C\_TPI}$  и увеличению  $\text{C\_DPPI}$ , однако это не привело к значимому росту эффективности коронарного кровотока (табл. 5, 6).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании показано наличие системного эффекта комбинации фенотерола и ипратропия бромида у больных ХОБЛ, что проявилось влиянием препарата на функциональные показатели легких, оксигенацию крови и параметры гемодинамики.

Прирост вентиляционных показателей в виде  $\text{ОФВ}_1$  логичен и прогнозируем, является следствием прямого бронхолитического эффекта препарата, послужившего основанием для его применения у пациентов с бронхообструкцией и включения в клинические рекомендации по лечению больных ХОБЛ. Влияние препарата на сердечно-сосудистую систему при использовании его в терапевтической дозе с интервалом более 8 ч от предыдущего применения в целом также следует рассматривать как позитивное, поскольку на протяжении периода наблюдения отмечается повышение эффективности коронарного кровотока за счет снижения нагрузки на миокард и улучшения субэндокардиальной перфузии. Вероятно, имеет место опосредованный механизм влияния комбинации фенотерола и ипратропия бромида на сердечно-сосудистую систему у больных ХОБЛ за счет прироста дополнительных объемов вентилируемого пространства и улучшения оксигенации, что подтверждается ростом  $\text{SatO}_2$  и ранее было показано в научных исследованиях [16]. Противоречивость влияния комбинации коротких дилататоров на сердечно-сосудистую систему, вероятно, можно объяснить частотой применения препарата. Известно, что при частом и длительном приеме, при передозировке препарата не наблюдается дополнительный прирост вентиляционных параметров, снижается активность  $\beta$ -рецепторов [17–19], и влияние препарата на сердечно-сосудистую систему начинает преобладать по отношению к влиянию на бронхолегочную систему. В настоящем исследовании использовались терапевтические дозы, что показало их оправданное применение с точки зрения влияния как на легкие, так и на сердце, что обеспечивало повышение эффективности коронарного кровотока.

При этом в зависимости от исходного состояния вентиляционной функции и наличия исходно сниженной  $\text{SatO}_2$  следует отметить особенности ответа в разных группах.

В настоящем исследовании было выявлено положительное влияние препарата на эффективность коронарного кровотока при наличии как необратимой, так и обратимой обструкции. Обращает на себя внимание наличие положительного эффекта от применения комбинации ипратропия бромида и фенотерола на  $\text{C\_SEVR}$  у пациентов с исходно сниженной  $\text{SatO}_2$  и отсутствие влияния комбинации этих препаратов на эффективность коронарного кровотока при отсутствии дыхательной недостаточности. Выявленные факты позволяют прогнозировать большую эффективность препарата и его дополнительную пользу по влиянию на миокард при наличии обратимости обструкции и сниженных значениях  $\text{SatO}_2$ .

## Выводы

1. Имеет место системный эффект комбинации препаратов ипратропия бромид и фенотерол в виде улучшения бронхолегочной функции, повышения  $\text{SatO}_2$  и положительного влияния на показатели эффективности коронарного кровотока у пациентов с ХОБЛ при применении препаратов в терапевтических дозах и соблюдении кратности приема.
2. Позитивное влияние комбинации препаратов ипратропия бромид и фенотерол на эффективность коронарного кровотока наблюдается в группе пациентов с исходно сниженной  $\text{SatO}_2$ , а скорость наступления эффекта напрямую зависит от наличия обратимого компонента бронхиальной обструкции. Таким образом, наличие у пациента с ХОБЛ исходно сниженной  $\text{SatO}_2$  и обратимости обструкции позволяет прогнозировать положительный системный эффект комбинации препаратов ипратропия бромид и фенотерол.

## Литература/References

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). (Electronic resource). URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>. Access date: 10.05.2020.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). (Electronic resource). URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. Access date: 10.05.2020.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019 report). (Electronic resource). URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Access date: 10.05.2020.
4. Putcha N., Drummond M.B., Wise R.A., Hansel N.N. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(4):575–591. DOI: 10.1055/s-0035-1556063.
5. Sawalha S., Hedman L., Backman H. et al. The impact of comorbidities on mortality among men and women with COPD: report from the OLIN COPD study. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619860058. DOI: 10.1177/1753466619860058.
6. Smith M.C., Wrobel J.P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:871–888. DOI: 10.2147/COPD.S49621.
7. Wu J., Ye Y., Li C. et al. Correlation of inhaled long-acting bronchodilators with adverse cardiovascular outcomes in patients with stable COPD: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;74(3):255–265. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000705.
8. Wang M.T., Liou J.T., Lin C.W. et al. Association of Cardiovascular Risk With Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med*. 2018;178(2):229–238. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.7720.

9. Tranfa C., Pelaia G., Grembiale R. et al. Short-term cardiovascular effects of salmeterol. *Chest*. 1998;113:1272–1276. DOI: 10.1378/chest.113.5.1272.
10. Saito S., Miyamoto K., Nishimura M. et al. Effects of inhaled bronchodilators on pulmonary hemodynamics at rest and during exercise in patients with COPD. *Chest*. 1999;115(2):376–382. DOI: 10.1378/chest.115.2.376.
11. Agusta F., Battaglia S., Benfante A. et al. Challenges in the pharmacological treatment of geriatric asthma. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(7):917–926. DOI: 10.1586/17512433.2016.1167596.
12. Saito N., Suzuki M., Ishii S. et al. Asthmatic attack complicated with takotsubo cardiomyopathy after frequent inhalation of inhaled corticosteroids/long-acting beta2-adrenoceptor agonists. *Intern Med*. 2016;55(12):1615–1620. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6020.
13. Sarnoff S., Braunwald E., Welch G. et al. Hemodynamic Determinants of Oxygen Consumption of the Heart With Special Reference to the Tension-Time Index. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1957;192(1):148–156. DOI: 10.1152/ajplegacy.1957.192.1.148.
14. Buckberg G., Fixler D., Archie J., Hoffman J. Experimental Subendocardial Ischemia in Dogs with Normal Coronary Arteries. *Circulation Research*. 1972;30(1):67–81. DOI: 10.1161/01.res.30.1.67.
15. Tsiachris D., Tsioufis C., Syrseloudis D. et al. Subendocardial viability ratio as an index of impaired coronary flow reserve in hypertensives without significant coronary artery stenoses. *J Hum Hypertens*. 2012;26(1):64–70. DOI: 10.1038/jhh.2010.127.
16. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Карчевская Н.А. Сравнение небулизированных бронхолитиков при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2012;(1):40–46. [Avdeev S.N., Baymkanova G.E., Zubairova P.A., Karchevskaya N.A. Comparison of nebulised bronchodilators in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2012;(1):40–46 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-40-46.
17. AAAI Committee on Drugs. Position Statement. Inhaled b2-adrenergic agonists in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1993;91:1234–1237. DOI: 10.1016/0091-6749(93)90330-1.
18. Лазарева Н.Б., Карлов А.И., Абросимов А.Г., Архипов В.В. Фармакодинамика и нежелательные эффекты ингаляционных b-2 агонистов. *Лечебное дело*. 2008;(1):61–68.

[Lazareva N.B., Karlov A.I., Abrosimov A.G., Arkhipov V.V. Pharmacodynamics and adverse effects of inhaled b-2 agonists. *Лечебное дело*. 2008;(1):61–68 (in Russ.)].

19. Бронхиальная астма. Под ред. А.Г. Чучалина М.: Агар; 1997. [Bronchial Asthma. Ed. Chuchalin A.G. M.: Agar; 1997 (in Russ.)].

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Пунин Денис Александрович** — аспирант кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д.28, ORCID iD 0000-0003-3424-4540.

**Контактная информация:** Пунин Денис Александрович, e-mail: pun.92.work@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 17.05.2020, поступила после рецензирования 28.05.2020, принята в печать 15.06.2020.

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Denis A. Punin** — postgraduate student of the Department of Therapy, Ultrasound, and Functional Diagnostics of the Faculty of Additional Professional Education, Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3424-4540.

**Contact information:** Denis A. Punin, e-mail: pun.92.work@gmail.com. **Financial Disclosure:** author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 17.05.2020, revised 28.05.2020, accepted 15.06.2020.



DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213

## Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии

О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева

НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ научных публикаций последних лет, посвященных исследованию клеточно-молекулярного механизма адаптации клеток к недостатку кислорода. При многих заболеваниях легких (хронической обструктивной болезни легких, хронической дыхательной недостаточности и др.) нарушается баланс между потребностью клеток в кислороде и его доставкой, что осложняет течение заболеваний и является потенцирующим фактором их прогрессирования. Микросреда в участках воспаления приобретает гипоксический характер (представляет собой так называемую воспалительную гипоксию). Формирование долгосрочной адаптации к патологической гипоксии сопряжено с экспрессией специфического гипоксией индуцируемого фактора (hypoxia-inducible factor, HIF), который выполняет функцию активатора транскрипции более 300 генов и ключевого регулятора различных клеточных и системных ответов на гипоксию, включая ангиогенез, пролиферацию, миграцию, регенерацию, презентацию антигенов, продукцию цитокинов и антимикробных пептидов, фагоцитоз, апоптоз, клеточное метаболическое перепрограммирование. Подробно рассматривается сложное перекрестное взаимодействие HIF-сигналинга и сигнального пути ядерного транскрипционного фактора  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ), одного из основных регуляторов воспаления и иммунных реакций. Обсуждаются возможные терапевтические подходы к контролю воспаления и расстройств, связанных с иммунитетом, основанные на принципе регулирования HIF-сигнального пути.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** заболевания легких, гипоксия, гипоксией индуцируемый фактор, адаптация, воспаление, иммунитет, таргетная терапия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):207–213. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213.

## The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia

O.N. Titova, N.A. Kuzubova, E.S. Lebedeva

National Research Institute of Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

The review presents an analysis of scientific publications in recent years devoted to the study on the cellular-molecular mechanism of cellular adaptation to hypoxia. In many respiratory diseases (chronic obstructive pulmonary disease, chronic respiratory failure, etc.), the balance between the cells' need for oxygen and its delivery is disrupted. It complicates the course of the diseases and is a potential factor in their progression. The microenvironment in the inflammatory areas becomes hypoxic (so-called inflammatory hypoxia). The formation of long-term adaptation to pathological hypoxia is associated with the expression of a specific hypoxia-induced factor (HIF). It serves as a transcription activator for more than 300 genes and is a key regulator of various cellular and systemic responses to hypoxia, including angiogenesis, cell proliferation, cellular migration, regeneration, antigen presentation, cytokine and antimicrobial peptide production, phagocytosis, apoptosis, and cellular metabolic reprogramming. The article also considers the complex cross-interaction between HIF signaling and the nuclear transcription factor  $\kappa B$  — NF- $\kappa B$  signaling pathway (one of the main regulators of inflammation and immune responses). Possible therapeutic methods for controlling inflammation and immune-related diseases based on the principle of regulating the HIF signaling pathway are discussed.

**KEYWORDS:** respiratory diseases, hypoxia, hypoxia-induced factor, adaptation, inflammation, immunity, targeted therapy.

**FOR CITATION:** Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. Russian Medical Inquiry. 2020;4(4):207–213. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213.

### ВВЕДЕНИЕ

При многих патологических состояниях, в частности хронических воспалительных заболеваниях легких, легочном фиброзе, хронической дыхательной недостаточности и др., нарушается баланс между потребностью

клеток в кислороде и его доставкой, что осложняет течение заболеваний и часто становится потенцирующим фактором их прогрессирования. Дефицит кислорода, конечного акцептора электронов в митохондриальной электронтранспортной дыхательной цепи, приводит к подавле-

нию биоэнергетической функции митохондрий, снижению продукции макроэргических молекул аденозинтрифосфата (АТФ) и нарушению обеспечения энергией многочисленных физиологических процессов. Микроокружение в участках воспаления часто приобретает гипоксический характер (так называемая воспалительная гипоксия) [1–3]. Потребление кислорода возрастает в очагах воспаления из-за высокой метаболической потребности мигрирующих воспалительных клеток (нейтрофилов, моноцитов), локальной клеточной пролиферации и активации экспрессии множества оксигеназ [2]. Патологическая гипоксия может стимулировать дисфункцию ткани и развитие заболевания посредством дисрегуляции иммунных клеток [4, 5]. Недавно стало ясно, что гипоксия, являясь следствием воспаления, в свою очередь, сама может активно воздействовать на воспалительные процессы посредством регуляции чувствительных к кислороду сигнальных путей во множественных подтипах иммунных клеток [5, 6].

### Клеточно-молекулярный механизм адаптации к патологической гипоксии

Основным регулятором клеточного ответа на дефицит кислорода считается семейство индуцируемых гипоксией факторов (hypoxia inducible factors, HIFs) [4, 7, 8]. Открытие HIF-опосредованного молекулярного механизма клеточной адаптации к недостатку кислорода послужило основанием для присуждения трем исследователям (W.G. Kaelin, G.L. Semenza, P.J. Ratcliffe) Нобелевской премии в области физиологии и медицины за 2019 г. Формирование долгосрочной адаптации к недостаточному снабжению клеток кислородом генетически детерминировано и сопряжено с экспрессией специфического белкового фактора HIF, который выполняет функцию активатора транскрипции и ключевого регулятора различных клеточных и системных ответов на гипоксию [9].

HIF представляет собой гетеродимерный ДНК-связывающий транскрипционный фактор, состоящий из лабильной субъединицы HIF $\alpha$  и стабильно экспрессируемой субъединицы HIF-1 $\beta$ , также известной как ядерный транслокатор арильных углеводородных рецепторов (ARNT). HIF представлен во всех типах клеток. Субъединица HIF-1 $\beta$ /ARNT участвует в ряде процессов, не связанных с гипоксией, тогда как  $\alpha$ -субъединица является гипоксически-регулируемым компонентом. При нормоксии HIF $\alpha$  в небольшом количестве обнаруживается в цитоплазме, но при гипоксии ее содержание резко возрастает и определяется исключительно в ядре. Идентифицированы три изоформы субъединицы HIF $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$ ), различающиеся по наборам генов-мишеней и функциям, выполняемым в клетке [10]. Роль недавно обнаруженной изоформы HIF-3 $\alpha$  в клеточном ответе на гипоксию пока не ясна [6, 11, 12].

Кислородозависимая регуляция субъединицы HIF $\alpha$  происходит на посттранскрипционном уровне и опосредуется семейством диоксигеназ (HIF-гидроксилазы), которое включает три пролилгидроксилазы (PHD1, 2, 3) и аспарагин-гидроксилазу — фактор, ингибирующий HIF (FIH) [7, 13]. В условиях нормоксии, когда снабжение клеток кислородом превышает потребность, пролилгидроксилазы гидроксилируют HIF и направляют его на опосредованное убиквитин-Е3-лигазой фон Гиппеля — Линдау (pVHL) убиквитинирование с последующей протеасомной

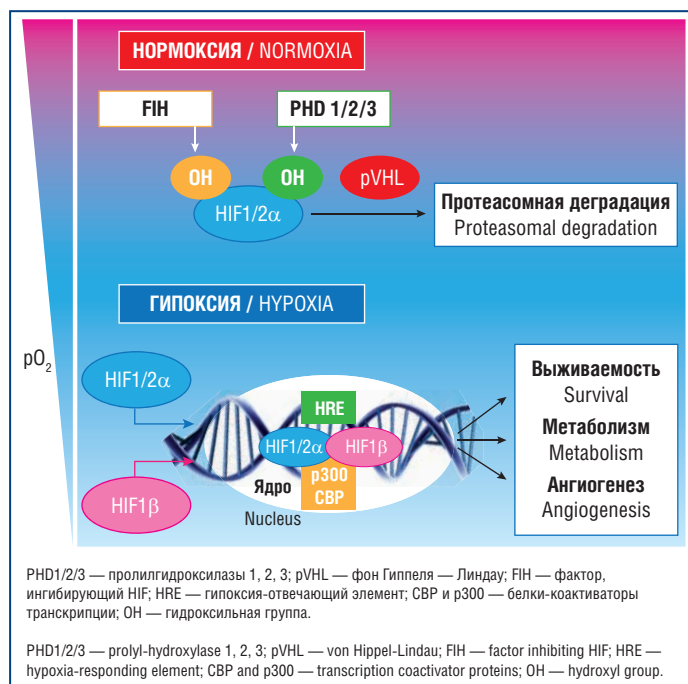


Рис. 1. Регуляция HIF-сигнального пути [14]

Fig. 1. Control of the HIF signalling pathway [14]

деградацией (рис. 1). Ген, кодирующий белок VHL, входит в число важнейших генов — супрессоров опухолей. Помимо убиквитинирования, pVHL может блокировать HIF, привлекая к нему белки-репрессоры, препятствующие активации транскрипции генов-мишеней. Еще один механизм подавления HIF обеспечивается фактором, ингибирующим HIF, который гидроксилирует HIF $\alpha$  по остатку аспарагина, препятствуя взаимодействию HIF $\alpha$  с белками-коактиваторами транскрипции (CBP и p300), вследствие чего заметно снижается уровень активации транскрипции генов-мишеней [5, 13].

Большая часть клеточного потребления кислорода при нормоксии происходит в митохондриях во время генерации молекул АТФ посредством окислительного фосфорилирования, но имеется некоторый запас немитохондриального кислорода, от наличия которого и зависит деградация субъединиц HIF $\alpha$ . Реакции гидроксилирования происходят при непосредственном участии молекулярного кислорода, а также ионов железа ( $Fe^{2+}$ ) и  $\alpha$ -кетоглутарата. При недостатке любого из этих компонентов реакция гидроксилирования становится невозможной, взаимодействие HIF $\alpha$  с белком VHL прекращается, что приводит к увеличению содержания белка HIF $\alpha$ .

Полноценный клеточный ответ на гипоксию развивается при снижении напряжения кислорода ( $pO_2$ ) примерно на 1% нормы и ниже. При этих значениях  $pO_2$  и отсутствии немитохондриального кислорода HIF-гидроксилазы теряют свою активность, что приводит к стабилизации субъединиц HIF $\alpha$  и образованию стабильных димеров HIF в результате соединения с HIF-1 $\beta$  в ядре (см. рис. 1). Описаны две основные транскрипционно активные изоформы димеров HIF (HIF1 и HIF2), которые содержат наряду с HIF-1 $\beta$  либо субъединицу HIF-1 $\alpha$ , либо субъединицу HIF-2 $\alpha$  и имеют различные, но во многом перекрывающиеся наборы экспрессируемых генов-мишеней. Образовавшиеся димеры HIF связываются с белками-коактиваторами транскрипции CBP/p300, инициируя формирование функци-

онально активного транскрипционного комплекса [5, 13]. После сборки комплекс HIF связывается с отвечающим на гипоксию элементом (HRE) генома — пентануклеотидной последовательностью ДНК, которая присутствует в промоторах генов-мишеней HIF (см. рис. 1). Таким образом, стабилизация HIF $\alpha$  является начальным этапом запуска канонического пути HIF и позволяет клетке осуществлять транскрипционную программу, регулируя «гипоксические» гены, участвующие в гипоксическом сигналинге [13].

Исследованиями последних лет установлено, что HIFs, индуцируя транскрипцию более 300 генов, являются центральными регуляторами многих врожденных и адаптивных иммунологических функций, включая ангиогенез, пролиферацию, миграцию, регенерацию, презентацию антигенов, продукцию цитокинов и антимикробных пептидов, фагоцитоз, аутофагию и апоптоз, клеточное метаболическое перепрограммирование [7, 14, 15]. HIF1 способствует гликолизу и подавляет окислительное фосфорилирование; HIF1 и HIF2 стимулируют сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF и выживаемость клеток, усиливая экспрессию и транскрипцию эндотелина-1 и ангиотензинпревращающего фермента [5, 16]. Установлено, что неканонический сигнальный путь HIF участвует в регуляции других сигнальных каскадов: Notch, с-Мус, p53, NF- $\kappa$ B и др. [6].

## ПЕРЕКРЕСТ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ HIF И NF- $\kappa$ B

Воспаленная слизистая бронхов представляет собой гипоксическую среду, для которой характерно увеличение экспрессии HIF-1 $\alpha$  [17, 18]. Активация HIF-1 $\alpha$  подавляет врожденные иммунные механизмы защиты, присущие клеткам бронхоальвеолярного эпителия [19], усиливает апоптоз альвеолоцитов 2 типа, препятствуя заживлению эпителия после повреждения, изменяет профиль генной экспрессии альвеолоцитов 2 типа и угнетает экспрессию сурфактантных протеинов [20]. Тесное, перекрестное взаимодействие существует между HIF-сигналингом и сигнальной системой ядерного транскрипционного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), одного из основных регуляторов воспаления и иммунных реакций [5, 17]. Эти сигнальные пути имеют общие стимулы, общие регуляторы и гены-мишени [6, 21]. Пролонгированные, которые регулируют HIF, также обеспечивают чувствительность к гипоксии сигнального пути NF- $\kappa$ B посредством кислородозависимого гидроксилирования его ключевых компонентов [5, 22]. Повышенная каноническая активность NF- $\kappa$ B, которая вызывается цитокинами или бактериальными лигандами (например, липополисахаридом), способствует транскрипции мРНК HIF-1 $\alpha$ , стимулируя тем самым активность HIF в условиях хронического воспаления [5]. Исследования *in vitro* показали, что HIF-1 $\alpha$  активирует NF- $\kappa$ B, который в свою очередь контролирует транскрипцию HIF-1 $\alpha$  из генома. Активация HIF-1 $\alpha$  может происходить одновременно с ингибированием NF- $\kappa$ B [5, 21]. Гипоксическая активация NF- $\kappa$ B опосредована киназой I $\kappa$ B (IKK) и TGF $\beta$ -активированной киназой. Киназный комплекс фосфорилирует ингибитор I $\kappa$ B, что приводит к его деградации и высвобождению/транслокации димеров NF- $\kappa$ B в ядро. HIF-ингибирующие факторы способны снижать активность воспалительной киназы IKK и пода-

влять воспаление [1]. Истощение HIF-1 $\alpha$  в клетках млекопитающих приводит к увеличению транскрипционной активности NF- $\kappa$ B [21]. Таким образом, HIF-1 $\alpha$  предотвращает чрезмерную активацию NF- $\kappa$ B-провоспалительных реакций, способных оказать повреждающее действие на ткани. С другой стороны, NF- $\kappa$ B является прямым модулятором экспрессии HIF-1 $\alpha$  при воспалении.

Примером перекреста сигнальных путей HIF и NF- $\kappa$ B может служить их взаимодействие при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), для которой характерно персистирующее воспаление [23]. На модели ХОБЛ, созданной у крыс, блокирование транскрипционной активности NF- $\kappa$ B путем ингибирования I $\kappa$ B-киназы с помощью целекоксиба (селективного ингибитора циклооксигеназы-2) сопровождалось снижением экспрессии NF- $\kappa$ B-регулируемых генов, к числу которых относится HIF-1 $\alpha$ , о чем свидетельствовало уменьшение содержания белка HIF-1 $\alpha$  в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) [24]. Возможный механизм торможения HIF-сигнального пути представлен на рис. 2. В цитоплазме NF- $\kappa$ B находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком I $\kappa$ B $\alpha$ . Под влиянием воспалительного стимула происходит фосфорилирование I $\kappa$ B $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ -p) специфической I $\kappa$ B-киназой с последующей деградацией ингибиторного белка убиквитинпротеасомной системой. Свободный NF- $\kappa$ B поступает в ядро и активирует транскрипцию контролируемых генов, в данном случае HIF-1 $\alpha$  и циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2, COX-2). Ингибирование I $\kappa$ B-киназы (-), опосредованное целекоксибом, блокирует транскрипционную активность NF- $\kappa$ B, вследствие чего подавляется экспрессия генов HIF-1 $\alpha$  и COX-2 и продукция соответствующих белков.

Следствием ингибирования активности гипоксического сигналинга было снижение содержания провоспалительного цитокина интерлейкина (IL) 17 в БАЛЖ, нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления и восстановление структуры бронхоальвеолярного эпителия и его функциональной активности [24]. Результаты исследования подтвердили существование функциональной связи HIF-1 $\alpha$ - и NF- $\kappa$ B-сигнальных каскадов, обеспечивающих интеграцию воспалительных и гипоксических регуляторных механизмов в патогенезе заболеваний дыхательных путей, что может стать основой для нового подхода к па-

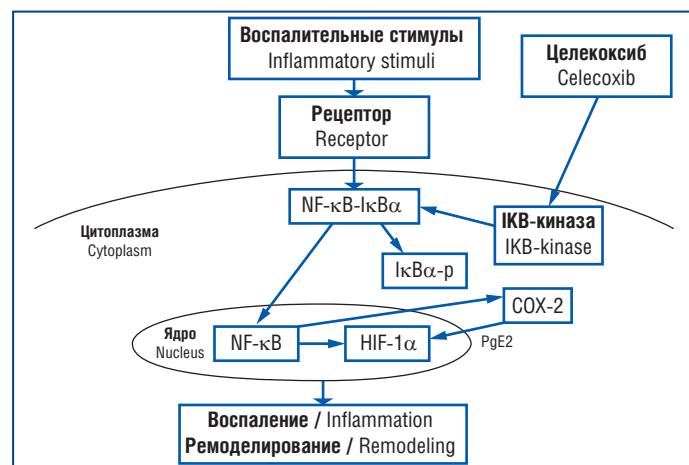


Рис. 2. Возможный механизм подавления HIF-сигналинга [24]

Fig. 2. Possible mechanism of HIF signalling pathway inhibition [24]

тогенетическому лечению ХОБЛ. Крайне сложное перекрестное взаимодействие двух важнейших сигнальных систем представляет значительные трудности для изучения, но очень важно для определения механизмов этого взаимодействия при заболеваниях, при которых гипоксическое воспаление является преобладающим фактором, а также для разработки новых терапевтических стратегий.

## **HIF — ОСНОВНОЙ РЕГУЛЯТОР МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ИММУННЫХ КЛЕТОК**

Основной механизм, с помощью которого HIF регулирует эффекторную функцию иммунных клеток, а следовательно, влияет на развитие воспаления, заключается в контроле клеточного метаболизма [14, 25–27]. Мигрируя в очаги воспаления из сосудистого русла, иммунные клетки оказываются в гипоксическом микроокружении и должны соответствующим образом адаптироваться. Контролируемый HIF-сигнальной системой гликолиз является основным источником продукции АТФ в гранулоцитах [26]. HIF-сигналинг — один из ключевых ассоциированных с митохондриями механизмов клеточной регуляции. Обе изоформы, HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ , одинаково уменьшают зависимость клетки от митохондриального окислительного фосфорилирования, подавляя цикл трикарбоновых кислот и стимулируя ремоделирование клеточного метаболизма в сторону увеличения анаэробной продукции АТФ [28–30].

Гипоксия является общей чертой микросреды физиологических и патологических иммунологических ниш [5]. При физиологической гипоксии HIF способствует гомеостазу врожденных и адаптивных иммунных клеток, тогда как при патологической гипоксии передача сигналов HIF может вызывать повреждение тканей и дисфункцию иммунных клеток [5]. HIF оказывает специфическое влияние на экспрессию генов различных типов иммунных клеток и присущую им эффекторную функцию [3, 4]. В нейтрофилах HIF играет ключевую роль в регуляции продолжительности жизни, продукции антимикробных пептидов и апоптозе [31, 32]. Активация HIF-сигнального пути в нейтрофилах мыши и человека увеличивает их выживаемость, экспрессию  $\beta_2$ -интегрина, продукцию антимикробных пептидов и экспрессию ключевых гликолитических ферментов [26, 31, 32]. Отсутствие HIF-1 $\alpha$  в нейтрофилах ингибирует генерацию АТФ, что приводит к ухудшению воспалительного ответа из-за уменьшения агрегации и подвижности нейтрофилов, снижает их способность проникать в ткани и убивать бактерии.

HIF-сигналингу принадлежит важная роль в регуляции фенотипической поляризации макрофагов (M1 и M2) [32]. Делеция гена HIF-1 $\alpha$  нарушает выработку АТФ, что отрицательно влияет на выживаемость, инвазию, подвижность, агрегацию и бактерицидную активность макрофагов [32]. Показано, что HIF-1 $\alpha$  усиливает миграцию макрофагов в очаг заражения, увеличивая экспрессию рецептора хемокина CXCR4 и уменьшая экспрессию рецептора хемокина CCR5 [14]. Мишенью для HIF-1 $\alpha$  является IL-8. Увеличение секреции этого цитокина альвеолярными макрофагами рассматривается как фактор риска быстрого развития острого респираторного дистресс-синдрома. Современные данные свидетельствуют о том, что HIF-опосредованное метаболическое перепрограммирование участвует

в активации, дифференцировке, пролиферации, миграции и апоптозе дендритных клеток [14, 31, 33]. HIF является важным регулятором синтеза интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), а также продукции IL-22 и IL-10 в дендритных клетках человека и мыши [14]. В условиях гипоксического микроокружения в дендритных клетках усиливается экспрессия рецепторов хемокинов, привлекающих нейтрофилы [14, 31].

HIF-1 $\alpha$  играет ключевую роль в регуляции выживания в Т-клетках человека, что затем было подтверждено на мышинных моделях с нокаутами HIF-1 $\alpha$  и pVHL [14]. HIF-1 $\alpha$ -сигналинг контролирует метаболическое перепрограммирование, дифференцировку и функцию регуляторных (Treg) клеток, а также баланс Th17/Treg-клеток, имеющий значение для патогенеза аутоиммунных заболеваний [14, 34]. Активация HIF-1 $\alpha$  в CD8 $^+$ -Т-клетках способствует гликолитическому метаболизму, который необходим для эффекторной функции и генерации популяции CD8 $^+$ -Т-клеток с противоопухолевой активностью [35]. Гликолитический метаболизм в CD8 $^+$ -Т-клетках, вызванный условным нокаутом гена VHL, способствует ускоренной дифференцировке долгоживущих эффекторных CD8 $^+$ -Т-клеток памяти против вирусной инфекции [36]. В исследовании A. Palazon et al. [37] гипоксия и сигнальный путь HIF влияли на инфильтрацию опухоли цитотоксическими Т-клетками, а делеция гена HIF-1 $\alpha$  приводила к уменьшению инфильтрации и снижению киллинга опухолевых клеток. В условиях гипоксии сигнальная система HIF усиливает гликолитический метаболизм в В-лимфоцитах, что влияет на их развитие, пролиферацию, апоптоз и выработку высокоаффинных антител [14, 38].

Стабилизация HIF-1 $\alpha$  играет существенную роль в выживании и функционировании эозинофилов и тучных клеток. Активация сигнального пути HIF-1 $\alpha$  индуцирует синтез провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF $\alpha$  тучными клетками после стимуляции лигандами Toll-подобных рецепторов и экспрессию гена гистидиндекарбоксилазы, катализируя образование гистамина [14]. В тучных клетках бронхиального эпителия активация HIF-1 стимулирует экспрессию VEGF, приводя к повышенной проницаемости сосудов, экстравазации белка в альвеолярное пространство и отеку дыхательных путей [14]. HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  контролируют хемотаксис эозинофилов, участвуя в патогенезе бронхиальной астмы [39]. HIF-1 $\alpha$ -сигналинг поддерживает базофильную активность в процессе хронического воспаления [40]. Недавние исследования выявили связь между HIF и образованием внеклеточных ловушек тучных клеток и нейтрофилов, обеспечивающих антимикробную защиту [41, 42].

## **HIF-ЗАВИСИМАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МИТОХОНДРИЙ**

Регуляция HIF может быть опосредована митохондриями, поскольку активные формы кислорода (АФК), продуцируемые комплексами электронтранспортной дыхательной цепи, могут ингибировать его деградацию. Митохондриальные АФК необходимы для стабилизации белка HIF-1 $\alpha$  при гипоксии [43]. Показано, что применение антиоксиданта эбселена, поглощающего АФК, предотвращает стабилизацию HIF-1 $\alpha$  и его связывание с отвечающим на гипоксию элементом генома [44]. Предполагается, что механизм, с помощью которого АФК приводят к стабилизации HIF, обусловлен их влиянием на окислительно-восстановительное состояние кофактора железа в активном центре доме-

на пролилгидроксилазы [44]. При окислении АФК железа до трехвалентного состояния ( $Fe^{3+}$ ) снижается гидроксилирование HIF-1 $\alpha$  и его узнавание белком VHL. При воспалении выработка АФК повышена, и механизмы эндогенной антиоксидантной защиты могут оказаться несостоятельными, что приводит к оксидативному стрессу, влияющему на профиль активности HIF в клетках и их эффекторную функцию. АФК модулируют путь HIF, однако механизмы, с помощью которых АФК регулируют экспрессию и активность HIF, до конца не ясны [43, 44].

## ВОЗМОЖНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ HIF

Активность HIF может стимулироваться семейством чувствительных к стрессу гистоновых деацетилаз, которые влияют на транскрипцию генов, метаболизм, репарацию ДНК и продолжительность жизни, действуя в качестве датчиков окислительно-восстановительного состояния клеток [45]. В качестве возможных регуляторов уровней экспрессии HIF активно изучается роль малых некодирующих РНК (микроРНК) [46]. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что мишенью HIF-опосредованного восприятия клеточного стресса является фактор транскрипции Forkhead box O3 (FOXO3a) [47]. FOXO3a рассматривается как основной регулятор клеточного гомеостаза, поскольку может модулировать различные стрессовые реакции на дефицит питательных веществ, окислительный стресс, гипоксию, повреждение ДНК и пр. Было показано, что HIF-активация FOXO3a происходит на уровне транскрипции, поскольку подавление экспрессии гена HIF-1 $\alpha$  снижает уровни мРНК и белка FOXO3a [47]. Гипотеза о том, что FOXO3a является прямой мишенью для HIF, подтверждается данными о взаимодействии белок-белок между FOXO3a и HIF-1 $\alpha$ , а также наличием в FOXO3a промоторе трех консервативных HIF-связывающих сайтов, называемых элементами, отвечающими на гипоксию (hypoxia-response element — HRE) [47].

## ВОЗМОЖНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ НА ОСНОВЕ HIF-РЕГУЛИРОВАНИЯ

Вмешательство в сигнальную систему HIF может быть потенциальным терапевтическим подходом для контроля воспаления, расстройств, связанных с иммунитетом и злокачественным ростом. Пока все сведения о физиологическом и терапевтическом потенциале HIF-сигналинга получены из доклинических исследований. Предложено множество белковых факторов для модуляции путей HIF, но их применение для HIF-таргетной терапии ограничено. Одна из главных причин такого положения — тесное, многоуровневое, перекрестное взаимодействие HIF-сигнального пути с другими сигнальными системами организма, участвующими в регуляции воспаления, иммунитета, метаболизма, регенерации и т. д. Учитывая многофункциональность HIF как регуляторного сигнального пути, в зависимости от вида патологии необходимо искать различные способы фармакологического контроля, нацеленные либо на активацию, либо на подавление HIF-сигналинга.

Существует ряд фармакологических вариантов вмешательства в сигнальный путь HIF. Наиболее изученными из них являются ингибиторы гидроксилазы, которые активируют путь HIF блокированием гидроксилирования HIF.

В доклинических исследованиях было показано, что ингибиторы HIF-гидроксилаз могут эффективно уменьшать выраженность воспаления [4]. На модели пневмонии, вызванной у мышей *Pseudomonas aeruginosa*, применение ингибитора HIF-гидроксилазы диметилглицерилглицина за 48 ч до заражения уменьшало интернализацию бактерий в эпителиальные клетки и значительно снижало смертность [48]. Ингибиторы HIF-гидроксилазы предохраняли от развития стерильного сепсиса, который был вызван введением мышам бактериального липополисахарида, но усугубляли летальный исход от бактериального сепсиса [49]. Недавно было показано, что микроРНК, которые эндогенно регулируют экспрессию генов посредством РНК-интерференции, играют ключевую роль в переключении сигнальных систем, реагирующих на гипоксию, что открывает новые терапевтические возможности для селективного модулирующего воздействия на HIF [50]. Влияние специфических фармакологических ингибиторов HIF-сигнального пути на воспаление и иммунитет практически не изучено, но представляет направление потенциально высокой терапевтической значимости. В опытах на модели ХОБЛ ингибирование HIF достигалось торможением активации NF- $\kappa$ B-сигналинга и экспрессии NF- $\kappa$ B-регулируемых генов, в т. ч. HIF-1 $\alpha$ , что предотвращало деструкцию бронхоальвеолярного эпителия, аномальное ремоделирование дыхательных путей и легочной ткани, позволяло сохранить защитную и барьерную функцию бронхиального эпителия [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индукцируемый гипоксией транскрипционный фактор-1 является важнейшим фактором, отвечающим за регуляцию экспрессии генов при патологических состояниях, связанных с клеточным энергодефицитом. При многих заболеваниях легких (ХОБЛ, хронической дыхательной недостаточности и др.) нарушается баланс между потребностью клеток в кислороде и его доставкой, что осложняет течение заболеваний и потенцирует их прогрессирование. Исследования последних лет, направленные на изучение механизмов HIF-опосредованной адаптации клеток к гипоксии и на поиск способов регуляторного воздействия на активность HIF-сигнального пути, способствуют пониманию патогенеза многих патологических процессов, особенно сопряженных с воспалением, и открывают возможности для разработки новых терапевтических подходов к их профилактике и лечению на основе таргетного фармакологического воздействия на HIF-1 $\alpha$ .

## Литература/References

1. Eltzschig H.K., Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med.* 2011;364(7):656–665. DOI: 10.1056/NEJMra0910283.
2. Colgan S.P., Campbell E.L., Kominsky D.J. Hypoxia and mucosal inflammation. *Ann Rev Pathol.* 2016;11:77–100. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012615-044231.
3. Cummins E.P., Keogh C.E., Crean D., Taylor C.T. The role of HIF in immunity and inflammation. *Mol Aspects Med.* 2016;47–48:24–34. DOI: 10.1016/j.mam.2015.12.004.
4. Taylor C.T., Doherty G., Fallon P.G., Cummins E.P. Hypoxia-dependent regulation of inflammatory pathways in immune cells. *J Clin Invest.* 2016;126(10):3716–3724. DOI: 10.1172/JCI84433.
5. Taylor C.T., Colgan S.P. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(12):774–785. DOI: 10.1038/nri.2017.103.

6. Biddlestone J., Bandarra D., Rocha S. The role of hypoxia in inflammatory disease (review). *Int J Mol Med*. 2015;35(4):859–869. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2079.
7. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148(3):399–408. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
8. Ratcliffe P.J. Oxygen sensing and hypoxia signalling pathways in animals: the implications of physiology for cancer. *J Physiol*. 2013;591(8):2027–2042. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.251470.
9. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции. Биологические мембраны. 2012;29(4):238–252. [Lukyanova L.D., Kirova Yu.I., Sukoyan G.V. Signaling mechanisms of adaptation to hypoxia and its role in systemic regulation. *Biologicheskie membrany*. 2012;29(4):238–252 (in Russ.)].
10. Moniz S., Biddlestone J., Rocha S. Grow2: the HIF system, energy homeostasis and the cell cycle. *Histol Histopathol*. 2014;29(5):589–600. DOI: 10.14670/HH-29.10.589.
11. Zhang P., Yao Q., Lu L. et al. Hypoxia-inducible factor 3 is an oxygen-dependent transcription activator and regulates a distinct transcriptional response to hypoxia. *Cell Rep*. 2014;6(6):1110–1121. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.02.011.
12. Duan C. Hypoxia-inducible factor 3 biology: complexities and emerging themes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2016;310(4):C260–269. DOI: 10.1152/ajpcell.00315.2015.
13. Kaelin W.G., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol. Cell*. 2008;30(4):393–402. DOI: 10.1016/j.molcel.2008.04.009.
14. Krzywinska E., Stockmann C. Hypoxia, metabolism and immune cell function. *Biomedicine*. 2018;6(2):56. DOI: 10.3390/biomedicine6020056.
13. Dengler V.L., Galbraith M., Espinosa J.M. Transcriptional regulation by hypoxia inducible factors. *Crit Rev. Biochem. Mol. Biol*. 2014;49(1):1–15. DOI: 10.3109/10409238.2013.838205.
16. Lenihan C.R., Taylor C.T. The impact of hypoxia on cell death pathways. *Biochem Soc Trans*. 2013;41(2):657–663. DOI: 10.1042/BST20120345.
17. D'Ignazio L., Bandarra D., Rocha S. NF- $\kappa$ B and HIF crosstalk in immune responses. *FEBS J*. 2016;283(3):413–424. DOI: 10.1111/febs.13578.
18. Hoenderdos K., Lodge K.M., Hirs R.A. et al. Hypoxia upregulates neutrophil degranulation and potential for tissue injury. *Thorax*. 2016;71(11):1030–1038. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207604.
19. Polke M., Seiler F., Lepper P.M. et al. Hypoxia and the hypoxia-regulated transcription factor HIF-1 $\alpha$  suppress the host defence of airway epithelial cells. *Innate Immun*. 2017;23(4):373–380. DOI: 10.1177/1753425917698032.
20. Ito Y., Ahmad A., Kewley E., Mason R.J. Hypoxia-inducible factor regulates expression of surfactant protein in alveolar type II cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(5):938–945. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0052OC.
21. Bandarra D., Biddlestone J., Mudie S. et al. HIF-1  $\alpha$  restricts NF- $\kappa$ B-dependent gene expression to control innate immunity signals. *Dis Model Mech*. 2015;8(2):169–181. DOI: 10.1242/dmm.017285.
22. Scholz C.C., Taylor C.T. Hydroxylase-dependent regulation of the NF- $\kappa$ B pathway. *Biol Chem*. 2013;394(4):479–493. DOI: 10.1515/hsz-2012-0338.
23. Schuliga M. NF- $\kappa$ B signaling in chronic inflammatory airway disease. *Biomolecules*. 2015;5(3):1266–1283. DOI: 10.3390/biom5031266.
24. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. и др. Противовоспалительный и регенеративный эффект подавления гипоксийного сигналинга на модели хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2018;28(2):169–176. [Titova O.N., Kuzubova O.N., Lebedeva E.S. et al. Anti-inflammatory and regenerative effects of hypoxic signaling inhibition in a model of COPD. *Russian Pulmonology Journal*. 2018;28(2):169–176 (in Russ.)]. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-2-169-176].
25. Tao J.H., Barbi J., Pan F. Hypoxia-inducible factors in T lymphocyte differentiation and function. A Review in the theme: Cellular responses to hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015;309(9):580–589. DOI: 10.1152/ajpcell.00204.2015.
26. Corcoran S.E., O'Neill L.A. HIF1 $\alpha$  and metabolic reprogramming in inflammation. *J Clin Invest*. 2016;126(10):3699–3707. DOI: 10.1172/JCI84431.
27. Золотухин П.В., Беланова А.А., Празднова Е.В. и др. Митохондрии как сигнальный узел и мишень для отключения фенотоза. Биохимия. 2016;81(4):465–475. [Zolotuhin P.V., Belanova A.A., Prazdnova E.V. et al. Mitochondria as a signaling hub and target for phenoptosis shutdown. *Biochemistry (Moscow)*. 2016;81(4):465–475 (in Russ.)].
28. Briston T., Stephen J.M., Thomas L.W. et al. VHL-mediated regulation of CHCHD4 and mitochondrial function. *Front Oncol*. 2018;8:388. DOI: 10.3389/fonc.2018.00388.
29. O'Neill L.A., Kishton R.J., Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(9):553–565. DOI: 10.1038/nri.2016.70.
30. Halligan D.N., Murphy S.J., Taylor C.T. The hypoxia-inducible factor (HIF) couples immunity with metabolism. *Semin Immunol*. 2016;28(5):469–477. DOI: 10.1016/j.smim.2016.09.004.
31. Harris A.J., Thompson A.R., Whyte M.K., Walmsley S.R. HIF-mediated innate immune responses: cell signaling and therapeutic implications. *Hypoxia (Auckl)*. 2014;2:47–58. DOI: 10.2147/HP.S50269.
32. Lin N., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors: key regulators of myeloid cells during inflammation. *J Clin Invest*. 2016;126(10):3661–3671. DOI: 10.1172/JCI84426.
33. Hammami A., Charpentier T., Smans M., Stäger S. IRF-5-mediated inflammation limits CD8+ T Cell expansion by inducing HIF-1 $\alpha$  and impairing dendritic cell functions during Leishmania infection. *PLoS Pathog*. 2015;11(6):e1004938. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004938.
34. Mascanfroni I.D., Takenaka M.C., Yeste A. et al. Metabolic control of type 1 regulatory T cell differentiation for AHR and HIF1- $\alpha$  Nat. Med. 2015;21(6):638–646. DOI: 10.1038/nm.3868.
35. Tyrakis P.A., Palazon A., Macias D. et al. S-2-hydroxyglutarate regulates CD8+ T-lymphocyte fate. *Nature*. 2016;540(7632):236–241. DOI: 10.1038/nature20165.
36. Phan A.T., Doedens A.L., Palazon A. et al. Constitutive glycolytic metabolism supports CD8+ T cell effector memory differentiation during viral infection. *Immunity*. 2016;45(5):1024–1037. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.10.017.
37. Palazon A., Tyrakis P.A., Macias D. et al. An HIF-1 $\alpha$ /VEGF-A axis in cytotoxic T cells regulates tumor progression. *Cancer Cell*. 2017;32(5):669–683.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.10.003.
38. Cho S.H., Raybuck A.L., Stengel K. et al. Germinal centre hypoxia and regulation of antibody qualities by a hypoxia response system. *Nature*. 2016;537(7619):234–238. DOI: 10.1038/nature19334.
39. Crotty Alexander L.E., Akong-Moore K., Feldstein S. et al. Myeloid cell HIF-1 $\alpha$  regulates asthma airway resistance and eosinophil function. *J Mol Med*. 2013;91(5):637–644. DOI: 10.1007/s00109-012-0986-9.
40. Loftus R.M., Finlay D.K. Immunometabolism: Cellular metabolism turns immune regulator. *J Biol Chem*. 2016;291(1):1–10. DOI: 10.1074/jbc.R115.693903.
41. Branitzki-Heinemann K., Möllerherm H., Völlger L. et al. Formation of neutrophil extracellular traps under low oxygen level. *Front. Immunol*. 2016;7:518. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00518.
42. Möllerherm H., von Köckritz-Blickwede M., Branitzki-Heinemann K. Antimicrobial activity of mast cells: Role and relevance of extracellular DNA traps. *Front. Immunol*. 2016;7:265. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00265.
43. Diebold L., Chandel N.S. Mitochondrial ROS regulation of proliferating cells. *Free Radic Biol Med*. 2016;100:86–93. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.198.
44. Thomas L.W., Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria. *Cell Mol. Life Sci*. 2019;76(9):1759–1777. DOI: 10.1007/s00018-019-03039-y.
45. Singh C.K., Chhabra G., Ndiaye M.A. et al. The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling. *Antioxid. Redox Signal*. 2018;28(8):643–661. DOI: 10.1089/ars.2017.7290.
46. Ivan M., Kaelin W.G., Jr. The EGLN-HIF O<sub>2</sub>-sensing system: multiple inputs and feedbacks. *Mol Cell*. 2017;66(6):772–779. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.06.002.
47. Fasano C., Disciglio V., Bertora S. et al. FOXO3a from the nucleus to the mitochondria: A round trip in cellular stress response. *Cells*. 2019;8(9): pii: E1110. DOI: 10.3390/cells8091110.
48. Schaible B., McClean S., Selfridge A. et al. Hypoxia modulates infection of epithelial cells by *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One*. 2013;8(2): e56491. DOI: 10.1371/journal.pone.0056491.
49. Hams E., Saunders S.P., Cummins E.P. et al. The hydroxylase inhibitor dimethylallyl glycine attenuates endotoxic shock via alternative activation of macrophages and IL-10 production by B1 cells. *Shock*. 2011;36(3):295–302. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318225ad7e.
50. Serocki M., Bartoszewska S., Janaszak-Jasiecka A. et al. miRNAs regulate the HIF switch during hypoxia: a novel therapeutic target. *Angiogenesis*. 2018;21(2):183–202. DOI: 10.1007/s10456-018-9600-2.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Титова Ольга Николаевна** — д.м.н., профессор, директор, НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 44; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

**Кузубова Наталия Анатольевна** — д.м.н., заместитель директора по научной работе, НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 44; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

**Лебедева Елена Сергеевна** — к.б.н., ведущий научный сотрудник, НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 44; ORCID iD 0000-0001-6887-0166.

**Контактная информация:** Кузубова Наталия Анатольевна e-mail: kuzubova@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 19.03.2020, поступила после рецензирования 30.03.2020, принята в печать 11.04.2020.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Olga N. Titova** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director; National Research Institute of Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 bld. 44, L. Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

**Natalia A. Kuzubova** — Dr. of Sci. (Med.), Deputy Research Officer; National Research Institute of Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 bld. 44, L. Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

**Elena S. Lebedeva** — Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher; National Research Institute of Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 bld. 44, L. Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6887-0166.

**Contact information:** Natalia A. Kuzubova e-mail: kuzubova@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interest.** **Received 19.03.2020, revised 30.03.2020, accepted 11.04.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-214-218

## Острые респираторные инфекции в амбулаторной практике в эпоху COVID-19: роль и место антибактериальной терапии

Р.Ф. Хамитов

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

### РЕЗЮМЕ

Острые респираторные инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей на сегодняшний день занимают первое место в структуре заболеваемости человека, в первую очередь вследствие сезонных подъемов заболеваемости вирусными инфекциями. Это обуславливает ежегодные серьезные экономические потери здравоохранения. Пандемия COVID-19 обострила существующие проблемы. Взаимосвязи между респираторными вирусами и бактериями не всегда однозначны, что определяет неоднородность угрозы осложненного течения и фатальных исходов при различных вирусно-бактериальных коинфекциях. Если вирус гриппа определяет высокую частоту бактериальных осложнений, особенно в период эпидемического подъема заболеваемости, то для новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 это характерно в значительно меньшей степени. Кроме того, в ряде исследований показаны конкурентные преимущества SARS-CoV-2 во взаимодействии с другими респираторными вирусами. Особенности вирусно-бактериальных взаимосвязей значимо влияют на лечение, неадекватность которого, в первую очередь, относительно антимикробных препаратов является ведущей причиной роста резистентности актуальных микробных возбудителей. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 не стала исключением в избыточном назначении антибиотиков, как это часто происходило ранее при сезонных подъемах заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями. Понимание этого, оптимизация лечебных подходов наряду со снижением расходов здравоохранения позволят сохранить антибиотики как класс высокоэффективных лекарственных препаратов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острые респираторные инфекции, COVID-19, бактериальная коинфекция, амбулаторная практика, поражение легких, антимикробная терапия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Хамитов Р.Ф. Острые респираторные инфекции в амбулаторной практике в эпоху COVID-19: роль и место антибактериальной терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):214–218. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-214-218.

## Acute respiratory infections in outpatient care in the era of the COVID-19 pandemic: the role and position of antibacterial therapy

R.F. Khamitov

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

### ABSTRACT

Acute respiratory infections of the upper and lower respiratory tract are currently the leading cause of human morbidity, mainly due to the seasonal rise of the incidence rates of viral infections. This results in the heavy burden of annual health care costs. The COVID-19 pandemic exacerbated the problem. The associations between respiratory viruses and bacteria are not always clear thus accounting for the diversity of the risks of the complicated course and fatal outcomes of various bacterial viral coinfections. Influenza virus is associated with the high rate of bacterial complications (in particular, during seasonal peaks). Meanwhile, this is less typical of the novel coronavirus infection. In addition, several studies demonstrate the competitive edge of SARS-CoV-2 when interacting with other respiratory viruses. The specificities of viral bacterial associations greatly affect the treatment whose inadequacy (in particular, the prescription of antibiotics) is the leading cause of the increasing antimicrobial resistance of contemporary germs. The novel coronavirus infection SARS-CoV-2 is no exception in terms of inappropriate antibiotic prescribing as occurred often in the seasonal rise of acute respiratory viral infections. The understanding of this issue, the optimization of treatment strategies, and a reduction in health care costs will allow for preserving antibiotics as a class of highly effective medications.

**KEYWORDS:** acute respiratory infections, COVID-19, bacterial coinfection, outpatient care, lung damage, antimicrobial therapy.

**FOR CITATION:** Khamitov R.F. Acute respiratory infections in outpatient care in the era of the COVID-19 pandemic: the role and position of antibacterial therapy. Russian Medical Inquiry. 2020;4(4):214–218. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-214-218.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Последние 15 лет в структуре общей заболеваемости в РФ болезни органов дыхания стабильно занимают первое место (24–25%) [1]. При этом острые респираторные инфекции дыхательных путей являются самой частой причиной случаев и большой длительности временной нетру-

доспособности в России в сравнении с другой острой патологией (в 2018 г. 7 868 528 случаев и 69 098 470 дней) [2].

Ежегодно в мире (вне периодов пандемий) имеют место более 200 млн случаев инфекций дыхательных путей. Лишь менее трети из них проходят через медработников, в первую очередь амбулаторно-поликлинической



сети, что составляет более 10% всех визитов в офис врача первичного звена. На лечение респираторных инфекций в целом расходуется половина амбулаторного и треть стационарного объема применения антибиотиков. Прямые медицинские расходы на лечение респираторных инфекций в США ежегодно достигают около 15 млрд долларов, косвенные затраты — еще 9 млрд долларов [3].

Наиболее часто встречающимися острыми инфекциями дыхательных путей являются ОРВИ и грипп, фарингит, синусит, отит, бронхит и пневмония. Острый бронхит и пневмония относят к респираторным инфекциям нижних отделов дыхательных путей, а остальные — верхних дыхательных путей. Проблема высокой заболеваемости и значимых экономических потерь существенно возрастает из-за осложнений, которые нередко могут завершиться летальным исходом. Пневмония и грипп вместе являются четвертой по значимости причиной смерти у лиц в возрасте 65 лет и старше.

В декабре 2019 г. несколько медицинских центров в г. Ухане провинции Хубэй Китая сообщили о группе пациентов с пневмонией неясной этиологии. В последующем верифицированный возбудитель, новая разновидность острой респираторной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, широко распространился по всему миру, с миллионами подтвержденных случаев в 210 странах и территориях, с развитием пандемии COVID-19 и тысячами ежедневных летальных исходов.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВИРУСНОЕ КОИНФИЦИРОВАНИЕ

Клинические проявления COVID-19 в целом могут быть схожими с симптомами гриппа и наиболее часто проявляются лихорадкой (75,3%), непродуктивным кашлем (62,6%), одышкой (52,7%) и болью в горле (43,9%). Несколько реже (20–38%) регистрировались рвота/тошнота, диарея, миалгия, утомляемость, заложенность глотки, головная боль, выделение мокроты и потеря аппетита. Менее распространенными (<20%) были боли в животе, потеря вкуса/обоняния, головокружение и боль в груди [4]. Тяжесть клинических проявлений COVID-19 сильно сопряжена с фоновыми заболеваниями, особенно с ожирением, а также с возрастом. При этом довольно большая часть пациентов могут переносить заболевание практически бессимптомно или субклинически.

С учетом схожести симптоматики респираторных инфекций весьма важным для адекватной терапии является своевременное разделение COVID-19 и сезонных ОРВИ и гриппа, а также бактериальной патологии. Значимость данного аспекта усиливается тем, что обычные противовирусные препараты, показавшие свою эффективность в практике лечения сезонных ОРВИ и гриппа, в подавляющем большинстве оказались практически бесполезными при COVID-19.

Является важным вопрос, как соотносится инфицированность COVID-19 с другими респираторными вирусами, т. е. это будет определять и необходимый спектр терапии и влиять на ресурсы здравоохранения. В связи с этим данной проблеме на сегодняшний день посвящено немало публикаций. В работе M.D. Nowak et al. (2020) были представлены данные исследований с марта по апрель 2020 г. 16 408 пациентов на коронавирусную инфекцию методом полимеразной цепной реакции и 2049 об-

разцов на выявление респираторного синцитиального вируса и вируса гриппа. Была получена высокая частота выявления SARS-CoV-2 (54,8%) и очень низкие показатели коинфекции другими патогенами. При этом у пациентов, положительных по SARS-CoV-2, частота выявления других исследованных коинфекций была всего лишь 2,99%. Среди COVID-19-негативных пациентов другие вирусные коинфекции в течение исследуемого периода выявлялись значительно чаще (13,1%). Это были риновирусы/энтеровирусы, вирусы гриппа и коронавирус NL63. Коронавирусы, не относящиеся к SARS-CoV-2, были наиболее распространенными сопутствующими респираторными вирусами, обнаруженными в образцах от COVID-19-положительных пациентов. Авторы не получили данных, позволяющих утверждать, что вирусное коинфицирование у COVID-19-положительных пациентов способствует более тяжелому течению заболевания и частому осложнению поражением легких и госпитализацией. Возможно, одной из причин, по которым у пациентов с SARS-CoV-2 частота другой вирусной коинфекции намного ниже, является конкурентное преимущество SARS-CoV-2 во взаимодействии с другими респираторными вирусами во время коинфекции [5].

## ОСОБЕННОСТИ БАКТЕРИАЛЬНОГО КОИНФИЦИРОВАНИЯ

Предшествующая или сопутствующая респираторная вирусная инфекция дыхательных путей может предрасполагать ко вторичной бактериальной коинфекции. Респираторные вирусы поражают дыхательные пути и нарушают регуляцию как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа, что, в свою очередь, способствует вторжению бактерий в обычно стерильные участки дыхательных путей, их адгезии на слизистых и последующему размножению. Ранее было продемонстрировано, что грипп может повысить восприимчивость к фатальной бактериальной коинфекции, даже если контролируется иммунной системой хозяина [6].

В метаанализе 2020 г. было включено 30 исследований с участием 3834 пациентов. В целом 7% госпитализированных пациентов с COVID-19 имели сопутствующую бактериальную инфекцию (95% доверительный интервал (ДИ) 3–12%) из 2183 пациентов, которым проводили бактериологические исследования. Пациенты, получавшие лечение только в отделении интенсивной терапии, чаще имели сопутствующие бактериальные инфекции, чем пациенты, находившиеся в палатах смешанного типа и отделениях интенсивной терапии (14%, 95% ДИ 5–26% против 4%, 95% ДИ 1–9%). Самыми распространенными бактериями были *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*. Суммарная доля сопутствующей вирусной инфекции составила 3% (95% ДИ 1–6%) из 1014 пациентов, наиболее часто встречались респираторно-синцитиальный вирус и вирус гриппа А. О сопутствующих грибковых инфекциях сообщалось в 3 исследованиях. Таким образом, лишь у небольшой доли пациентов с COVID-19 имелась сопутствующая бактериальная инфекция; меньше, чем во время предыдущих пандемий гриппа. Эти данные подтверждают недопустимость рутинного использования антибиотиков при лечении подтвержденной инфекции COVID-19 [7].

В рамках изучения вирусно-бактериального коинфицирования есть публикации о более высокой адгезивной способности *Streptococcus pneumoniae* к клеткам, инфицированным сезонным коронавирусом HCoV-NL63. В 30 и 9% случаев у пациентов с SARS определялись *Chlamydia pneumoniae* или *M. pneumoniae* соответственно. Конкретный источник и природа бактериальных коинфекций еще полностью не исследованы, однако есть данные, указывающие на то, что бактерии, ответственные за развитие этих вторичных инфекций, относятся к числу микробов с множественной лекарственной устойчивостью. В одном исследовании среди 99 пациентов бактериальные коинфекции, включая *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*, были обнаружены в 5,1% случаев, а в другом у 41 пациента вторичные бактериальные инфекции выявлялись в 9,8% случаев. В крупном исследовании, проведенном в Китае, из 148 221 пациента с пневмонией, вызванной SARSCoV-2, 25,8% страдали коинфекциями, из них 29,8% были коинфицированы бактериями. Среди пациентов с пневмонией COVID-19 есть немало сообщений о коинфицировании *M. pneumoniae*, реже — о летальных случаях некротической пневмонии, вызванной лейкоцидин-секретирующим *Staphylococcus aureus*. Коинфицирование *Legionella pneumophila* и *S. pneumoniae* у данной категории пациентов встречалось реже (0,8%) [8].

## АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Время резистентности бактерий увеличилось в последние годы, в основном из-за ненадлежащего использования антибиотиков. Это стало серьезной проблемой общественного здравоохранения из-за увеличения сроков госпитализации и общей стоимости лечения, роста смертности, связанной с инфекционным заболеванием. Почти половина рецептов на противомикробные препараты в амбулаторных условиях выписывается при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей, особенно при риносинусите, среднем отите и фаринготонзиллите. В этом контексте оториноларингологи играют важную роль в ориентировании пациентов и врачей смежных специальностей на рациональное и правильное использование антибиотиков при этих инфекциях. При решении вопроса о назначении антибиотиков при неосложненных острых инфекциях верхних дыхательных путей, помимо всего прочего, следует учитывать серьезность клинических проявлений и потенциальные риски развития гнойных и негнойных осложнений. Практика отсроченного назначения препаратов, при которой врач выписывает лекарство «в случае, если у пациента действительно наблюдается ухудшение симптомов», ведет к сокращению назначения антибиотиков. Для того чтобы это произошло, пациенты должны быть осведомлены о риске негативных последствий неадекватного использования антибиотиков, превышающем вероятность осложнений из-за бактериальных инфекций, как для него самого, так и для населения в целом в виде роста резистентности микрофлоры [9].

На официальном сайте Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России размещены утвержденные клинические рекомендации по заболеваниям верхних дыхательных путей, в т. ч. по острому среднему отиту (ОСО), острому тонзиллофарингиту, острому синуситу [10].

Рекомендовано проведение системной антибактериальной терапии при гнойных, затянувшихся и рецидивирующих формах ОСО. Препаратом первого выбора при ОСО рекомендован амоксициллин, особенно если его не назначали в предшествующие 30 дней и нет признаков гнойного конъюнктивита. При отсутствии достаточного клинического эффекта в течение 3 дней следует сменить амоксициллин на амоксициллин/клавуланат, который должен быть рекомендован в качестве стартовой терапии при затянувшихся и рецидивирующих формах ОСО. Практически единственным показанием к системной противомикробной терапии острого тонзиллофарингита у иммунокомпетентных лиц является стрептококковый генез воспаления. При обоснованном исключении инфекционного мононуклеоза в качестве стартового препарата также может быть рекомендован амоксициллин. При рецидивирующем течении острых стрептококковых тонзиллофарингитов с целью преодоления механизмов, обуславливающих микробиологическую неэффективность предшествующего лечения, рекомендуется назначение амоксициллин/клавуланата внутрь в течение 10 дней или терапия пероральными цефалоспоридами II–III поколения. При лечении острого синусита антибактериальная терапия показана при средней и тяжелой форме, с учетом предполагаемого ведущего бактериального возбудителя или их комбинации. При легкой форме с учетом очень высокой частоты вирусной этиологии антибиотики рекомендуются только в случаях рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей и клинической симптоматики более 5–7 дней. Также антибактериальная терапия проводится больным с тяжелой сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет) и у иммунокомпрометированных пациентов. У пациентов без факторов риска лекарственно-устойчивых возбудителей стартовая эмпирическая терапия начинается с амоксициллина, но при подозрении на *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, являющиеся активными продуцентами β-лактамаз, или неэффективности стартовой терапии, препаратами выбора являются защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат) [10].

Антимикробные препараты наиболее часто назначают в амбулаторно-поликлинической сети, в первую очередь именно в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), несмотря на то, что при этом явно лидирует вирусная этиология ОРЗ. Так, по данным британских коллег, 81% антибиотиков в Великобритании назначают именно в учреждениях первичной медико-санитарной помощи [11]. В исследование F.P. Navers. et al. (2018) было включено 14 987 амбулаторных пациентов с ОРЗ. В 41% случаев пациенты получали антимикробные препараты, притом что в 59% случаев назначение было необоснованным. Наиболее назначаемым антибиотиком был азитромицин (37%). Пациенты также получали антибиотики в 22% случаев при верифицированном диагнозе гриппа, несмотря на исключение пневмонии [12].

## ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Вирусные респираторные инфекции могут приводить к бактериальной пневмонии. В связи с этим некоторые пациенты могут умирать от сочетанной бактериальной инфекции, а не от самого вируса. Несмотря на относительно невысокий уровень бактериального коинфицирования при COVID-19,

сочетанная бактериальная инфекция и вторичная бактериальная инфекция считаются критическими факторами риска тяжести и показателей смертности от COVID-19. Антибиотики не влияют напрямую на SARS-CoV-2, но применяются для профилактики и лечения сопутствующей бактериальной инфекции и вторичных бактериальных инфекций. Требуется разъяснения наличие азитромицина в схемах лечения COVID-19. Действительно, одной из схем этиотропной терапии является комбинация гидроксихлорохина с азитромицином. Однако следует понимать, что в данной ситуации азитромицин используется не как противомикробный (антибактериальный) препарат, а как препарат с противовоспалительным (иммуномодулирующим) эффектом, усиливающий противовирусный эффект гидроксихлорохина [13]. Следует учитывать, что в настоящее время нет единого мнения об эффективности этой комбинации в отношении возбудителя COVID-19, а использование азитромицина не по основному показанию очень негативно влияет на уже сформировавшийся тренд роста резистентности основных респираторных патогенов к азитромицину.

Поражения легких при COVID-19 по типу интерстициального повреждения могут протекать как без дыхательной недостаточности, так и по типу острого респираторного дистресс-синдрома, а в тяжелых случаях — в рамках клинической картины сепсиса. В связи с тем, что пациенты с легким течением COVID-19 могут лечиться амбулаторно, могут возникать сложности в своевременной дифференциальной диагностике с обычной неспецифической бактериальной внебольничной пневмонией, а значит, может затрудняться и своевременное решение вопроса о показаниях к антимикробной терапии, не эффективной при вирусной этиологии пневмонии. Привычные для госпитальных случаев с более тяжелым течением «ковидной» пневмонии ориентиры для обозначения бактериальной коинфекции по уровню прокальцитонина являются реально малодоступными для амбулаторной сети. Пандемия COVID-19 внесла коррективы и в интерпретацию более доступного для амбулаторно-поликлинической сети исследования уровня С-реактивного белка (СРБ), повышение которого в «доковидную» эпоху достаточно уверенно трактовалось в качестве маркера бактериальной инфекции. На сегодняшний день есть четкое понимание, что повышение уровня СРБ при COVID-19 в первую очередь свидетельствует об активности вирусного воспаления и может быть предвестником «цитокинового шторма». Сохраняют свое значение при вирусном процессе изменения в общеклиническом анализе крови в виде тенденции к лейкопении, снижению числа лимфоцитов, тромбоцитопении, а при бактериальной этиологии — к лейкоцитозу и палочкоядерному сдвигу влево в лейкоцитарной формуле. Но следует признать, что при легком течении как COVID-19, так и бактериальной пневмонии, при котором допускается амбулаторное ведение пациента, изменения в анализе крови могут быть минимальными. Остается уповать на характерные для легкого течения COVID-19 изменения в легких при рентгеновской компьютерной томографии, соответствующие лучевому паттерну КТ-1 [13].

## ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

При верификации бактериальной внебольничной пневмонии легкого течения амбулаторное лечение следует проводить в соответствии с клиническими рекомендациями, представленными на сайте Российского респираторного общества [14].

Для пациентов без значимого хронического коморбидного фона, не принимавших последние 3 мес. системные антибактериальные препараты (АБП) 2 и более дней по любой причине и не имеющих других факторов риска инфицирования редкими и/или резистентными возбудителями (пребывание в домах престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение  $\geq 2$  сут в предшествующие 90 дней, в/в инфузионная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней), антимикробным препаратом выбора является амоксициллин. Несмотря на то, что аминопенициллины не действуют на *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, являющиеся актуальными возбудителями внебольничных пневмоний у более молодых иммунокомпетентных пациентов, в исследованиях они не уступали по эффективности макролидам и респираторным хинолонам. Назначение макролидов, в т. ч. азитромицина, в качестве препаратов первого ряда у данной категории пациентов сопряжено с риском клинических неудач ввиду заметного роста устойчивости *S. pneumoniae*. У пациентов со значимым хроническим коморбидным фоном, принимавших последние 3 мес. системные АБП 2 и более дней и/или имеющих другие факторы риска инфицирования резистентными возбудителями, в качестве стартового антибиотика назначаются ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат), альтернативными препаратами являются фторхинолоны III или IV генерации и цефдиторен [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые респираторные инфекции на сегодняшний день сохраняют уверенное лидерство в структуре заболеваемости человека, в первую очередь вследствие сезонных подъемов заболеваемости вирусными инфекциями. Конечно, данный факт определяет серьезные экономические потери, связанные с расходами на лечение и временную нетрудоспособность пациентов. Важной проблемой являются взаимосвязи между респираторными вирусами и бактериями, что не всегда однозначно. Важной задачей здравоохранения, в первую очередь врачей амбулаторного звена, является своевременная диагностика респираторных инфекций, направленная на оптимальный выбор лечебных подходов. Лечение бактериальных респираторных инфекций следует проводить в соответствии с клиническими рекомендациями, соответствующими требованиям Минздрава России [10, 14]. Усилия по решению этих проблем наряду со снижением экономических потерь на сегодняшний день также будут иметь значение и для снижения темпов роста резистентности актуальных возбудителей в будущем, что позволит сохранить антибиотиков как класс эффективных лекарственных препаратов для последующих поколений.

## Литература

1. Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб. Росстат. Под ред. Шаповал И.Н., Никитиной С.Ю., Агеевой Л.И. и др. М.; 2019.
2. Заболеваемость населения отдельными инфекционными заболеваниями (по данным Роспотребнадзора) (Электронный ресурс). URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. Дата обращения: 22.08.2020.
3. Perlman P.E., Ginn D.R. Respiratory infections in ambulatory adults. Postgrad Med. 1990;87(1):175–184. DOI: 10.1080/00325481.1990.11704532.
4. McArthur L., Sakthivel D., Ataide R. et al. Review of Burden, Clinical Definitions, and Management of COVID-19 Cases. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2020;103(2):625–638.

5. Nowak M.D., Sordillo E.M., Gitman M.R., Mondolfi A.P. Co-infection in SARS-CoV-2 infected Patients: Where Are Influenza Virus and Rhinovirus/Enterovirus? *Med Virol.* 2020;10. DOI: 10.1002/jmv.25953. Online ahead of print.
6. Bakaletz L. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol.* 2017;35:30–35.
7. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
8. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M. et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020:1–15.
9. Piltcher O.B., Kosugi E.M., Sakano E. et al. How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84:265–279. DOI: 10.1016/j.bjorl.2018.02.001.
10. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Утвержденные клинические рекомендации. (Электронный ресурс). URL: <http://xn—80axcgks.xn—p1ai/documents>. Дата обращения: 22.08.2020.
11. Lecky D.M., Granier S., Allison R. et al. Infectious Disease and Primary Care Research — What English General Practitioners Say They Need. *Antibiotics* 2020;9:265.
12. Havers F.P., Hicks L.A., Chung J.R. et al. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons. *JAMA Netw Open.* 2018;1(2): e180243.
13. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 7 (03.06.2020). Минздрав России; 2020.
14. Внебольничная пневмония. Проект клинических рекомендаций (Электронный ресурс). URL: <https://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> Дата обращения: 22.08.2020.

## References

1. Healthcare in Russia. 2019: Stat. coll. Rosstat. Ed. Shapoval I.N., Nikitina S. Yu., Ageeva L.I. et al. M.: 2019 (in Russ.).
2. The incidence of certain infectious diseases in the population (according to Rospotrebnadzor data) (Electronic resource). URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. Access date: 22.08.2020 (in Russ.).
3. Perlman P.E., Ginn D.R. Respiratory infections in ambulatory adults. *Postgrad Med.* 1990;87(1):175–184. DOI: 10.1080/00325481.1990.11704532.
4. McArthur L., Sakthivel D., Ataide R. et al. Review of Burden, Clinical Definitions, and Management of COVID-19 Cases. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(2):625–638.
5. Nowak M.D., Sordillo E.M., Gitman M.R., Mondolfi A.P. Co-infection in SARS-CoV-2 infected Patients: Where Are Influenza Virus and Rhinovirus/Enterovirus? *Med Virol.* 2020;10. DOI: 10.1002/jmv.25953. Online ahead of print.
6. Bakaletz L. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol.* 2017;35:30–35.
7. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.

8. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M. et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020:1–15.
9. Piltcher O.B., Kosugi E.M., Sakano E. et al. How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84:265–279. DOI: 10.1016/j.bjorl.2018.02.001.
10. National Medical Association of Otorhinolaryngologists. Approved clinical guidelines (Electronic resource). URL: <http://xn—80axcgks.xn—p1ai/documents>. Access date: 22.08.2020 (in Russ.).
11. Lecky D.M., Granier S., Allison R. et al. Infectious Disease and Primary Care Research — What English General Practitioners Say They Need. *Antibiotics* 2020;9:265.
12. Havers F.P., Hicks L.A., Chung J.R. et al. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons. *JAMA Netw Open.* 2018;1(2): e180243.
13. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I. et al. Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 7 (03.06.2020). Ministry of Health of the Russian Federation; 2020 (in Russ.).
14. Community-acquired pneumonia. Draft clinical guidelines (Electronic resource). URL: <https://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. Access date: 22.08.2020 (in Russ.).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Хамитов Рустэм Фидагиевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0001-8821-0421.

**Контактная информация:** Хамитов Рустэм Фидагиевич, e-mail: [rhamitov@mail.ru](mailto:rhamitov@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 14.07.2020, поступила после рецензирования 27.07.2020, принята в печать 03.08.2020.

## ABOUT THE AUTHOR:

**Rustem F. Khamitov** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Kazan State Medical University, 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8821-0421.

**Contact information:** Rustem F. Khamitov, e-mail: [rhamitov@mail.ru](mailto:rhamitov@mail.ru). **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 14.07.2020, revised 27.07.2020, accepted 03.08.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-219-225

## Реабилитация пациентов с болезнями органов дыхания и никотиновой зависимостью

О.Н. Титова, В.Д. Куликов

НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена вопросам медико-социальной реабилитации курящих пациентов с болезнями органов дыхания (БОД). Большинство курящих предпринимают попытки отказаться от потребления табака, но из-за развития у них никотиновой зависимости происходят рецидивы табакокурения. В исследованиях показано, что основными факторами, способствующими рецидиву табакокурения, являются отсутствие высшего образования, наличие курящего супруга, акцентуаций характера, сниженной поведенческой регуляции. Даже при наличии БОД больные продолжают курить. Реабилитация больных с БОД и коморбидной патологией (синдромом зависимости, синдромом отмены табака) должна быть медико-социальной, включающей реабилитационные мероприятия по физическому, социальному и психологическому компонентам зависимости. При реабилитации курящих пациентов с БОД в качестве лекарственной поддержки эффективно применение тиаotropия бромиды. Исследования показали, что после приема препарата увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду по сравнению с исходным уровнем составило 169 мл и 105 мл у курящих и некурящих больных с бронхиальной астмой соответственно. В других исследованиях было продемонстрировано улучшение качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени при лечении этим препаратом. Для обеспечения успешной реабилитации пациентов с БОД, т. е. предотвращения рецидивов табакокурения, необходимо разработать порядки и стандарты реабилитационных мероприятий при отказе от потребления табака.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** реабилитация, табакокурение, никотиновая зависимость, синдром отмены, болезни органов дыхания.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Титова О.Н., Куликов В.Д. Реабилитация пациентов с болезнями органов дыхания и никотиновой зависимостью. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):219–225. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-219-225.

## Rehabilitation of patients with respiratory diseases and nicotine addiction

O.N. Titova, V.D. Kulikov

Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

This article addresses medical and social rehabilitation of smokers with respiratory diseases. Most smokers attempt to stop smoking, however, smoking relapses are common due to nicotine addiction. It was demonstrated that the major factors provoking tobacco smoking relapse are the lack of higher education, a smoking partner, accentuations of a character, and the lack of behavioral regulation. A substantial number of respiratory disease patients continue to smoke after being diagnosed. The rehabilitation of patients with respiratory diseases and comorbidities (i.e., tobacco dependency or nicotine withdrawal) should include both medical and social measures aiming at the physical, social, and psychological components of the addiction. Tiotropium bromide is an effective therapeutic option for the rehabilitation of smokers with respiratory diseases. It was demonstrated that the forced expiratory volume in one second increases by 169 ml and 105 ml in asthmatic smokers and asthmatic non-smokers, respectively. Other studies show the improvement of the quality of life in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease who receive tiotropium bromide. The regulations and standards of the rehabilitation in smoking cessation are required to provide a successful rehabilitation (i.e., the prevention of smoking relapses) of patients with respiratory diseases.

**KEYWORDS:** rehabilitation, smoking, nicotine addiction, withdrawal, respiratory diseases.

**FOR CITATION:** Titova O.N., Kulikov V.D. Rehabilitation of patients with respiratory diseases and nicotine addiction. Russian Medical Inquiry. 2020;4(4):219–225. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-219-225.

### ВВЕДЕНИЕ

Ранее при детальном анализе проблем реабилитации никотинозависимых [1] нами было отмечено, что в РФ фактически отсутствует система реабилитации лиц после отказа от табака. В действующих клинических рекомен-

дациях «Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых», утвержденных Минздравом России для врачей терапевтических специальностей, отмечено отсутствие исследований по этому направлению, в настоящее время не разработаны даже подходы к проведе-

нию реабилитационных мероприятий. В то же время многочисленные исследования показывают, что большинство курящих после отказа от табакокурения (ТК) и проведенного лечения никотиновой зависимости (НЗ) имеют рецидивы ТК [2, 3]. Поэтому необходимо, по нашему мнению, кроме порядка, протоколов и стандартов лечения НЗ разработать порядок и стандарт реабилитации после отказа от ТК для достижения и поддержания у таких лиц стойкой ремиссии. Это особенно актуально для пациентов с болезнями органов дыхания (БОД), поскольку доказана роль ТК в патогенезе БОД, более тяжелого течения заболевания и худшего его исхода [4–6].

Известно, что при длительном ТК формируется зависимость от никотина, в которой выделяют физический, психологический и социальный компоненты [2]. Оказание помощи с учетом этих особенностей позволяет добиться более значимых результатов, увеличить продолжительность воздержания от табака [7–9].

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТАБАКОКУРЕНИЯ

По данным 2016 г., в России курили около 31% взрослого населения, что почти на 20% меньше, чем в 2009 г. [10]. Этого удалось достигнуть благодаря принятым мерам: принятию Федерального закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» от 23.02.2013 № 15-ФЗ, проведению антитабачных акций и пропаганде здорового образа жизни. В частности, уже через 2 года после вступления этого закона в силу опрос 1200 человек показал, что 54,2% стали реже видеть курящих людей в местах, где курение запрещено, и большинство курящих сами стараются не курить в запрещенных законом местах (52,9%) [11].

Доказано, что НЗ развивается у большинства лиц, систематически потребляющих табак, и является хроническим заболеванием, трудно поддающимся лечению, с частыми рецидивами и неустойчивой ремиссией [12–14]. Проведенное в России под эгидой ВОЗ исследование (GATS, 2009; GATS, 2016) показало, что большинство курящих (более 70%) хотели бы бросить курить и предпринимали для этого неоднократные попытки отказа от ТК [10]. Однако без лечения НЗ и проведения когнитивно-поведенческой терапии удавалось успешно (более 1 года) отказаться от ТК лишь небольшому числу (5–10%) курящих [3, 15].

## ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РЕЦИДИВУ ТАБАКОКУРЕНИЯ

Применение современных фармацевтических средств и методик когнитивно-поведенческой терапии приводит к отказу от потребления табака на длительный период [3, 16]. Однако у большинства бывших курильщиков возникают рецидивы ТК, и многие возвращаются к регулярному потреблению табака в течение 1-го года [17, 18]. Среди факторов, способствующих раннему (в период до 3 мес.) рецидиву ТК, — отсутствие высшего образования, наличие курящего супруга, акцентуаций характера (шкалы социальной интроверсии, истерии, ипохондрии, депрессии и психастении), сниженной поведенческой регуляции [18–20]. В многочисленных работах как зарубежных, так и отечественных авторов показано, что наличие выраженной тревоги и депрессии связано с более частыми рецидивами ТК в течение 1-го мес. после отказа от табака у большинства

курящих [21–23]. Но главным фактором, способствующим рецидиву ТК, является наличие НЗ и, соответственно, выраженных проявлений синдрома отмены. Даже при наличии таких серьезных заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), рак легкого, больные продолжают курить [2, 6]. При исследовании 400 женщин репродуктивного возраста было выявлено, что беременные женщины с БА среднетяжелого течения продолжали курить в 9,4% случаев (при легкой степени БА — в 10,2% случаев) против 18,9% беременных женщин без БА [24, 25].

В развитии сильной зависимости играют роль не только психологические факторы, социальное окружение, длительность употребления табака, но и генетические особенности. Показана роль полиморфизмов генов дофаминовых, ацетилхолиновых рецепторов, моноаминоксидазы, цитохромов P450, которые способствуют развитию высокой степени НЗ и снижают эффективность отказа от ТК [26–28]. Лица с аллелями, ассоциированными с высоким риском рецидива ТК, особенно нуждаются в проведении реабилитационных мероприятий после прекращения курения.

## ОБОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ПРОГРАММ

Никотин не относится, согласно приказам Минздрава, к наркотическим веществам, хотя по действию, приводящему к выбросу дофамина, является психоактивным веществом. Поэтому, так же как и при других видах зависимостей (наркотическая, алкогольная), должны быть разработаны протоколы реабилитации никотинозависимых лиц при лечении в ненаркологических учреждениях (код заболевания по МКБ-10 — F17.20) [29].

В Протоколе ведения больных «Реабилитация больных наркоманией (Z50.3)» отмечено: «Синдром зависимости присутствует на всех этапах реабилитации, полностью не редуцируется даже при длительных ремиссиях. Он характеризуется потребностью (часто сильной, иногда непреодолимой) принимать психоактивное вещество (которое может быть предписано или не предписано врачом), алкоголь или табак. Возвращение к употреблению психоактивного вещества после периода воздержания приводит к более быстрому появлению признаков этого синдрома, чем у лиц, ранее не имевших синдрома зависимости» [30].

В Концепции модернизации наркологической службы Российской Федерации указано, что реабилитационные социальные услуги лицам, зависимым от наркотических средств, психотропных веществ, являются действиями реабилитационных учреждений, предусматривающими проведение «совокупности медицинских, психологических, воспитательных, педагогических, социально-психотерапевтических, правовых и социальных мер, направленных на восстановление физического, психического, духовного и социального здоровья, способности функционирования в обществе (реинтеграцию) без употребления психоактивных веществ, на избавление вышеуказанных лиц от патологической зависимости от психоактивных веществ, восстановление их личности и социального статуса, преобразование и восстановление мировоззрения этих лиц, направленного на соблюдение здорового образа жизни». Заметим, что данное опре-

деление полностью применимо для реабилитации при НЗ. Во многом подходят и определения из ГОСТ Р 54990–2012:

«3.2. Зависимый от психоактивных веществ: лицо, имеющее расстройства функций организма, обусловленные злоупотреблением психоактивными веществами, приводящим к угрозе здоровью (жизни) и потере социального статуса, и вызывающие необходимость социальной помощи (исключение — потеря социального статуса, которое не происходит при НЗ, и курящий человек в большинстве случаев не нуждается в социальной помощи).

3.3. Реабилитант: индивид, являющийся объектом реабилитации, клиент реабилитационного учреждения, которому оказывают реабилитационные социальные услуги (только часть длительно курящих приобретает инвалидность вследствие заболеваний, вызванных табачным дымом).

3.4. Созависимый: родственник или близкий человек зависимого от психоактивных веществ, своими действиями влияющий на его адаптацию в социуме (в случае НЗ мы можем говорить о влиянии курящего окружения на продолжение ТК).

3.5. Ресоциализация: возвращение или укрепление социальных связей, усвоение индивидом ценностей и норм, отличающихся от усвоенных им ранее, вид личностного изменения, при котором зрелый индивид принимает тип поведения, отличный от принятого им прежде, восстановление социального и личностного статусов, реинтеграция и востребованность в обществе (подходит для курящих, за исключением восстановления социального статуса, реинтеграции и востребованности в обществе).

3.6. Реадаптация: комплекс лечебно-профилактических мер, государственных и общественных мероприятий, направленных на восстановление утраченных или ослабленных реакций человека, приспособленности человека к конкретным условиям его труда и быта, процесса повторного включения индивида в общественный контекст и формирования у него компенсаторных социальных навыков после избавления от патологической зависимости от психоактивных веществ, из-за которой социальные контакты были нарушены (в случае НЗ, как правило, не происходит утрачивания социальных навыков и контактов, за исключением инвалидности вследствие тяжелого заболевания, вызванного регулярным вдыханием табачного дыма).

3.7. Модель жизни: образ жизни, отвечающий нормам, принятым в обществе, и определяемый качеством жизни, имиджем человека и его самооценкой».

Для достижения и поддержания устойчивой ремиссии после отказа от ТК для каждого пациента необходимо разработать индивидуальную программу медико-социальной реабилитации как на короткий первоначальный период — 1-й мес. после прекращения курения, так и на более продолжительный — длительностью 1–3 года.

При разработке реабилитационной программы при БОД необходимо учитывать, что даже при курении на протяжении десятков лет и высокой степени НЗ высокая мотивация к отказу от ТК, а также сохранность основных базовых личностных и психологических качеств пациента отличают НЗ от других наркотических зависимостей и позволяют успешно применять методы лекарственной и когнитивно-поведенческой терапии, а значит, возможно их применение и при реабилитации больных, отказавшихся от ТК [31–34].

## ЛЕЧЕНИЕ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ И ПОМОЩЬ ПРИ ОТКАЗЕ ОТ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА

Особенно важно длительное воздержание для больных ХОБЛ, при которой элиминация НЗ или достижение длительной ремиссии — важнейший компонент лечения. Учитывая высокую степень НЗ и длительность ТК у больных ХОБЛ, необходимо мотивировать больных на применение курсовой дозы рекомендованных лекарственных препаратов. Исследование приверженности лечению НЗ на примере применения трансдермальной терапевтической системы, содержащей никотин, показало, что часто пациенты досрочно прекращают применение пластыря с никотином (как правило, в течение 2–4 нед. вместо 10–12 нед.). Среди причин этого явления — эффективность в первые дни или недели использования (произошел отказ от ТК и нет выраженного синдрома отмены) или отсутствие быстрого эффекта лечения [35].

Реабилитационные мероприятия, направленные на социальный компонент НЗ, должны включать меры по исключению пассивного ТК пациента, по обеспечению ему психосоциальной поддержки. Такая поддержка может быть оказана как родственниками, медицинскими работниками, так и специалистами по телефону горячей линии помощи в отказе от потребления табака, о которой необходимо информировать пациентов [36, 37].

Основной методический инструмент реабилитации, связанный с психологическим компонентом НЗ, при ХОБЛ — когнитивно-поведенческая терапия, при которой должны учитываться возраст и социальный статус больного, тяжесть ХОБЛ и выраженность тревоги и депрессии [9, 10]. В зависимости от тяжести ХОБЛ пациенту могут быть назначены длительная кислородная терапия, санаторно-курортное лечение, что также положительно влияет на процесс реабилитации НЗ [38, 39].

В реабилитационных программах у пациентов с ХОБЛ часто используются физические упражнения. Они повышают толерантность к физической нагрузке и способствуют уменьшению одышки. В последние годы появились публикации, доказывающие важность активной физической нагрузки для поддержания воздержания от табака [40]. Помимо физических тренировок в программы реабилитации входит рациональный режим питания, включающий коррекцию нарушений питательного статуса, пропаганду здорового питания [41–43].

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что пациенты с БОД, особенно с ХОБЛ, нуждаются в постоянной медикаментозной терапии в сочетании с реабилитационными мероприятиями, при этом в зависимости от длительности ХОБЛ дозы лекарственных препаратов увеличиваются [44].

При реабилитации курящих пациентов с БОД в качестве лекарственной поддержки особенно эффективно применение титропия бромида [45]. При оценке влияния этого препарата было продемонстрировано, что у больных, получавших титропия бромид, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) был больше; расстояние, пройденное при пробе с 6-минутной ходьбой, увеличилось к концу исследования на 24,6% по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Сочетание титропия бромида и легочной реабилитации способствовало уменьшению числа обострений (на 22,5%) по сравнению с контрольной группой, выполнявшей стандартные

реабилитационные мероприятия. Качество жизни клинически значимо улучшилось к концу исследования у 49% больных в группе, получившей тиотропия бромид, по сравнению с 27% в группе контроля ( $p=0,001$ ) [46]. Эффекты этого вдыхаемого мускаринового антагониста длительного действия на функцию легких были исследованы у курильщиков и некурящих, страдающих БА, которые получали ингаляционные кортикостероиды (ИКС) и другие средства контроля БА (вдыхаемые агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов, антагонисты лейкотриеновых рецепторов и/или теофиллин) в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Функцию легких измеряли до и через 1, 3 и 24 ч после ингаляции 18 мкг тиотропия бромида или плацебо. Первичным результатом было изменение  $ОФВ_1$  от исходного уровня, а вторичными исходами были изменения пиковой скорости выдоха на уровнях 25, 50% форсированной жизненной емкости легких. В начале исследования больные БА с историей курения и без нее имели среднее значение  $ОФВ_1$ , равное 2590 мл и 2220 мл, и принимали среднюю дозу ИКС 1208 и 1000 мкг/сут соответственно. Увеличение по сравнению с исходным уровнем  $ОФВ_1$  составило 169 мл и 105 мл через 3 ч после приема тиотропия бромида по сравнению с таковым после приема плацебо у курильщиков и некурящих соответственно. Тиотропия бромид приводил к улучшению функции легких и симптомов как у курильщиков, так и у некурящих пациентов с БА [47]. Поддерживающая терапия тиотропия бромидом достоверно и последовательно улучшала качество жизни у пациентов с ХОБЛ средней и очень тяжелой степени [47].

Стоит отметить, что большинство больных с ХОБЛ в Российской Федерации отмечают выраженные симптомы заболевания. Согласно исследованию SUPPORT 96,8% пациентов в Российской Федерации имеют выраженные симптомы [48] и, согласно последним национальным клиническим рекомендациям, им показаны комбинации бронхолитиков — длительно действующих антихолинэргических препаратов (ДДАХ) и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) для терапии ХОБЛ.

Комбинации ДДАХ/ДДБА увеличивают переносимость физических нагрузок, которые играют важную роль в реабилитации пациентов с ХОБЛ и НЗ. При этом стоит отметить, что двойные бронходилататоры превосходят монокомпоненты по увеличению переносимости физических нагрузок. Так, комбинация тиотропия бромид / олодатерол превосходит тиотропия бромид в отношении влияния на переносимость физических нагрузок, одышку во время физических нагрузок и время переносимости нагрузок [49].

Другим важным аспектом является возможность создать адекватный инспираторный поток у больных ХОБЛ. Данные последних исследований показывают, что от 44% до 52% пациентов с ХОБЛ после госпитализации не способны развить оптимальный инспираторный поток, который необходим для использования порошковых ингаляторов [50]. В национальных клинических рекомендациях жидкостный ингалятор Респимат® рекомендуется как пациентам с адекватным инспираторным потоком и возможностью координации вдоха и активации ингалятора, так и пациентам, которые не могут развить инспираторное усилие более 30 л/мин и с нарушением координации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ данных литературы и собственные результаты исследований показывают необходимость разработки новых научно обоснованных подходов к созданию реабилитационных программ при отказе от потребления табака пациентов с заболеваниями органов дыхания. Программы реабилитации должны быть персонализированы и должны учитывать как особенности НЗ пациента, статус курения, так и сопутствующую патологию. При наличии коморбидной патологии (например, хронической сердечно-сосудистой недостаточности) необходимо проводить профилактику или лечение обострения этих заболеваний.

Акцент в организации оказания помощи при отказе от ТК должен быть смещен на амбулаторную медицинскую помощь, медицинскую реабилитацию в амбулаторных условиях. В то же время при нахождении больного в стационаре по поводу основного заболевания начинать реабилитационные мероприятия целесообразно в стационарных условиях.

## Литература

1. Титова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А. Медико-социальные проблемы реабилитации никотинозависимых. Здоровье и среда обитания. 2016;7(280):4–7.
2. Титова О.Н., Суховская О.А., Пирумов П.А. и др. Анализ различных видов помощи при отказе от табакокурения. Вестник Санкт-Петербургского медицинского университета. Медицина. 2011;11(1):49–55.
3. Stead L.F., Buitrago D., Preciado N. et al. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst. Rev. 2013;5: CD000165. DOI: 10.1002/14651858.CD000165.pub4.
4. Viniol C., Vogelmeier C.F. Exacerbations of COPD. Eur Respir Rev. 2018;27(147): pii: 170103. DOI: 10.1183/16000617.0103-2017.
5. Титова О.Н., Суховская О.А., Куликов В.Д. и др. Курение табака и интерстициальные заболевания легких (обзор литературы). Практическая пульмонология. 2019;1:32–37.
6. Титова О., Козырев А., Суховская О. Влияние различных факторов риска на течение и прогноз бронхиальной астмы. Врач. 2013;6:85–87.
7. Суховская О.А., Смирнова М.А. Совместное применение варениклина и когнитивно-поведенческой терапии методом телефонного консультирования при оказании помощи в отказе от табакокурения. Медицинский совет. 2015;11:109–112.
8. Суховская О.А., Смирнова М.А. Сочетанное применение никотинсодержащей жевательной резинки и когнитивно-поведенческой терапии при отказе от табакокурения. Профилактическая медицина. 2015;18(5):70–74. DOI: 10.17116/profmed201518570-74.
9. Low L.T.K., Ng C.W.L., Lee C. Nicotine dependence treatment: provision of a dedicated programme by the National Addictions Management Service. Singapore Med J. 2019; Jun 14. DOI: 10.11622/smedj.2019053.
10. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. Мониторинг распространенности потребления табака в Российской Федерации: глобальный опрос взрослого населения в 2009 и 2016 гг. Медицина. 2017;5(2):64–72.
11. Суховская О.А., Бережнова И.А., Смирнова М.А. и др. Опыт мониторинга выполнения Федерального закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Медицинский альянс. 2015;3:70–75.
12. Суховская О.А. Помощь при отказе от курения. Доктор.Ру. 2010;6(57):41–44.
13. Jiménez-Ruiz C.A., Andreas S., Lewis K.E. et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. Eur Respir J. 2015;46(1):61–79. DOI: 10.1183/09031936.00092614.
14. Яблонский П.К., Суховская О.А. Лечение никотиновой зависимости в терапевтической практике (обсуждение клинических рекомендаций). Медицинский альянс. 2018;3:114–119.



15. Frings D., Albery I.P., Moss A.C. et al. Comparison of Allen Carr's Easyway programme with a specialist behavioural and pharmacological smoking cessation support service: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2020 Jan 22. DOI: 10.1111/add.14897.
16. Суховская О.А. Практический алгоритм по отказу от курения табака. *Практическая пульмонология*. 2018;2:30–33.
17. Яблонский П.К., Суховская О.А. Эффективность проактивной телефонной поддержки в отказе от потребления табака. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(1):83–86. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(1).83-86.
18. Титова О.Н., Суховская О.А., Куликов В.Д., Колпинская Н.Д. Адаптационный потенциал курящих больных хронической обструктивной болезнью легких. *Тюменский медицинский журнал*. 2015;17(2):48–51.
19. Суховская О.А., Смирнова М.А., Кузнецова Д.Н., Куликов В.Д. Медико-социальные и психологические факторы, связанные с успешностью отказа от курения. *Профилактическая медицина*. 2015;18(3):12–16. DOI: 10.17116/profmed201518312-16.
20. Титова О.Н., Суховская О.А., Куликов В.Д., Колпинская Н.Д. Адаптационный потенциал больных бронхиальной астмой в зависимости от статуса курения. *Тюменский медицинский журнал*. 2016;18(2):29–34.
21. Куликов В.Д., Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г. Анализ эффективности отказа от курения больных с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия депрессивных симптомов. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2013;2:18–20.
22. Liu N.H., Wu C., Pérez-Stable E.J., Muñoz R.F. Longitudinal association between smoking abstinence and depression severity in those with baseline current, past, and no history of major depressive episode in an international online tobacco cessation study. *Nicotine Tob Res*. 2020 Feb 14. DOI: 10.1093/ntr/ntaa036. Online ahead of print.
23. Streck J.M., Sigmon S.C., Priest J. et al. Investigating tobacco withdrawal in response to reduced nicotine cigarettes among smokers with opioid use disorder and other vulnerabilities. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2020 Feb 6. DOI: 10.1037/pha0000350. Online ahead of print.
24. Суховская О., Лаврова О., Петрова М. и др. Особенности статуса курения беременных с бронхиальной астмой. *Врач*. 2011;3:63–65.
25. Суховская О.А., Лаврова О.В., Шаповалова Е.А. и др. Социальные аспекты табакокурения женщин. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;60(2):115–120.
26. Tiili E.M., Antikainen M.S.H., Hirvonen A.P. et al. Effect of genotype and methylation of CYP2D6 on smoking behavior. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(11):531–540. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000166.
27. Tiili E.M., Hirvonen A.P., Mitiushkina N.V. et al. The genotypes and methylation of MAO genes as factors behind smoking behavior. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(11):394–401. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000304.
28. Uysal M.A., Sever Ü., Nursal A.F., Pehlivan S. Dopamine D4 Receptor Gene Exon III VNTR Variant Influences Smoking Status in Turkish Population. 2019;56(4):248–252. DOI: 10.29399/npa.23408.
29. Порядок статистического учета и кодирования состояний, связанных с употреблением психоактивных веществ, в соответствии с МКБ-10. Методические рекомендации. (Электронный ресурс). URL: [http://www.mednet.ru/images/stories/files/statistika/organizacionno-metodicheskie\\_materialy/narkologiya.pdf](http://www.mednet.ru/images/stories/files/statistika/organizacionno-metodicheskie_materialy/narkologiya.pdf). Дата обращения: 12.04.2020.
30. Махов М.А. Коморбидность алкогольной и никотиновой зависимости. *Наркология*. 2014;6:91–101.
31. Суховская О.А., Козырев А.Г. Лечение никотиновой зависимости. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2009;2:38.
32. Pereira M.O., Assis B.C.S., Gomes N.M.R. et al. Motivation and difficulties to reduce or quit smoking. *Rev Bras Enferm*. 2020;73(1):e20180188. DOI: 10.1590/0034-7167-2018-0188.
33. Kulhánek A., Lukavská K., Švančarová I. et al. Changes in tobacco use patterns and motivation to quit related to the new smoke-free legislation in the Czech Republic. *J Public Health (Oxf)*. 2019 Dec 12. DOI: 10.1093/pubmed/fdz156. Online ahead of print.
34. Суховская О.А., Иванова С.С., Смирнова М.А. Психологические особенности личности при различном статусе курения. *Вестник психотерапии*. 2016;57(62):100–112.
35. Суховская О.А., Козырев А.Г., Смирнова М.А., Колпинская Н.Д. Эффективность 24-часовой трансдермальной терапевтической системы (пластырь никвитин) в отказе от табакокурения. *Биофармацевтический журнал*. 2013;5(4) 39–42.
36. Яблонский П.К., Суховская О.А. Актуальные вопросы здорового образа жизни (по результатам опросов граждан России, обратившихся на горячую линию по здоровому образу жизни). *Медицинский альянс*. 2018;4:92–98.
37. Яблонский П.К., Суховская О.А. Результаты работы горячей линии по оказанию помощи в отказе от потребления табака в Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016;2(275):11–14.
38. Кузьмичева Н.В., Цыгина Т.Ю., Суховская О.А., Яблонский П.К. Программа отказа от табакокурения санатория «Плес». *Медицинский альянс*. 2015;4:82–87.
39. Кузьмичева Н.А., Макарова Н.И., Суховская О.А. и др. Лечение табачной зависимости в комплексной реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания в условиях фтизиопульмонологического санатория. *Курортная медицина*. 2016;2:189–192.
40. Яблонский П.К., Суховская О.А., Смирнова М.А. Когнитивно-поведенческая терапия и регулярные физические упражнения при отказе от табакокурения. *Медицинский альянс*. 2019;1:82–87.
41. Григорьев И.Е., Суховская О.А. О нормах потребления основных пищевых веществ. *Медицинский альянс*. 2017; 4:119–122.
42. Овчаренко С.И. Подходы к лечению хронической обструктивной болезни легких при стабильном течении. *Лечебное дело*. 2004;2:24–30.
43. Nordén J., Grönberg A.M., Bosaeus I. et al. Nutrition impact symptoms and body composition in patients with COPD. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(2):256–261. DOI: 10.1038/ejcn.2014.76.
44. Hodson M. Integrating nutrition into pathways for patients with COPD. *Br J Community Nurs*. 2016;21(11):548–552. DOI: 10.12968/bjcn.2016.21.11.548.
45. Игнатьев В.А., Титова О.Н., Дидур М.Д. и др. Влияние титропия бромида на эффективность легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2007;1:88–94.
46. Yoshida M., Kaneko Y., Ishimatsu A. et al. Effects of tiotropium on lung function in current smokers and never smokers with bronchial asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;42:7–12. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.11.004.
47. Tashkin D.P., Bateman E.D., Jones P. et al. Consistent improvement in health-related quality of life with tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Novel and conventional responder analyses. *Respir Med*. 2016;120:91–100. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.002.
48. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
49. Troosters T., Maltais F., Leidy N. et al. Effect of Bronchodilation, Exercise Training, and Behavior Modification on Symptoms and Physical Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Randomized Controlled Trial*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(8):1021–1032. DOI: 10.1164/rccm.201706-1288OC.
50. Loh C.H., Peters S.P., Lovings T.M., Ohar J.A. Suboptimal Inspiratory Flow Rates Are Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and All-Cause Readmissions. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(8):1305–1311. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-903OC.

## References

1. Titova O.N., Kulikov V.D., Sukhovskaya O.A. Medical and social problems of nicotine addiction rehabilitation. *Zdorov'ye i sreda obitaniya*. 2016;7(280):4–7 (in Russ.).
2. Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Pirumov P.A. et al. Analysis of various types of care for smoking cessation. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo meditsinskogo universiteta. Meditsina*. 2011;11(1):49–55 (in Russ.).
3. Stead L.F., Buitrago D., Preciado N. et al. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013;5: CD000165. DOI: 10.1002/14651858.CD000165.pub4.
4. Viniol C., Vogelmeier C.F. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147): pii: 170103. DOI: 10.1183/16000617.0103-2017.
5. Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Pirumov P.A. et al. Tobacco smoking and interstitial lung diseases (literature review). *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019;1:32–37 (in Russ.).

6. Titova O., Kozyrev A., Sukhovskaya O. Influence of various risk factors on the course and prognosis of bronchial asthma. *Vrach.* 2013;6:85–87 (in Russ.).
7. Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A. The combined use of varenicline and cognitive-behavioral therapy by telephone counseling in helping to quit smoking. *Meditinskiy sovet.* 2015;11:109–112 (in Russ.).
8. Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A. Concurrent use of nicotine-containing chewing gum and cognitive-behavioral therapy for smoking cessation. *Profilakticheskaya Medicina.* 2015;18(5):70–74 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed201518570-74.
9. Low L.T.K., Ng C.W.L., Lee C. Nicotine dependence treatment: provision of a dedicated programme by the National Addictions Management Service. *Singapore Med J.* 2019; Jun 14. DOI: 10.11622/smedj.2019053.
10. Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagay O.O. Monitoring the prevalence of tobacco consumption in the Russian Federation: a global survey of adults in 2009 and 2016. *Meditina.* 2017;5(2):64–72 (in Russ.).
11. Sukhovskaya O.A., Berezhnova I.A., Smirnova M.A. et al. Experience of monitoring of implementation of the federal law "On protecting people's health from tobacco smoking and its consequences". *Meditinskiy al'yans.* 2015;3:70–75 (in Russ.).
12. Sukhovskaya O.A. Help with smoking cessation. *Doktor.Ru.* 2010;6(57):41–44 (in Russ.).
13. Jiménez-Ruiz C.A., Andreas S., Lewis K.E. et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J.* 2015;46(1):61–79. DOI: 10.1183/09031936.00092614.
14. Yablonsky P.K., Sukhovskaya O.A. Treatment of nicotine addiction in therapeutic practice (discussion of clinical recommendations). *Meditinskiy al'yans.* 2018;3:114–119 (in Russ.).
15. Frings D., Albery I.P., Moss A.C. et al. Comparison of Allen Carr's Easyway programme with a specialist behavioural and pharmacological smoking cessation support service: a randomized controlled trial. *Addiction.* 2020 Jan 22. DOI: 10.1111/add.14897.
16. Sukhovskaya O.A. Practical tobacco cessation algorithm. *Prakticheskaya pulmonologiya.* 2018;2:30–33 (in Russ.).
17. Yablonsky P.K., Sukhovskaya O.A. The effectiveness of proactive telephone support in quitting tobacco use. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2016;9(1):83–86 (in Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(1).83-86.
18. Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kulikov V.D., Kolpinskaya N.D. The adaptive potential of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015;17(2):48–51 (in Russ.).
19. Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A., Kuznetsova D.N., Kulikov V.D. Medical, social and psychological factors related to smoking cessation success. *Profilakticheskaya Medicina.* 2015;18(3):12–16 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed201518312-16.
20. Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kulikov V.D., Kolpinskaya N.D. The adaptive capacity of patients with asthma depending on the status of smoking. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal.* 2016;18(2):29–34 (in Russ.).
21. Kulikov V.D., Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kozyrev A.G. Analysis of the effectiveness of smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the presence of depressive symptoms. *Mediko-biologicheskiye i sotsial'no-psikhologicheskiye problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh.* 2013;2:18–20 (in Russ.).
22. Liu N.H., Wu C., Pérez-Stable E.J., Muñoz R.F. Longitudinal association between smoking abstinence and depression severity in those with baseline current, past, and no history of major depressive episode in an international online tobacco cessation study. *Nicotine Tob Res.* 2020 Feb 14. DOI: 10.1093/ntr/ntaa036. Online ahead of print.
23. Streck J.M., Sigmon S.C., Priest J. et al. Investigating tobacco withdrawal in response to reduced nicotine cigarettes among smokers with opioid use disorder and other vulnerabilities. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2020 Feb 6. DOI: 10.1037/pha0000350. Online ahead of print.
24. Sukhovskaya O., Lavrova O., Petrova M. et al. Features of the smoking status of pregnant women with bronchial asthma. *Vrach.* 2011;3:63–65 (in Russ.).
25. Sukhovskaya O.A., Lavrova O.V., Shapovalova E.A. et al. Social aspects of smoking women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2011;60(2):115–120 (in Russ.).
26. Tiili E.M., Antikainen M.S.H., Hirvonen A.P. et al. Effect of genotype and methylation of CYP2D6 on smoking behavior. *Pharmacogenet Genomics.* 2015;25(11):531–540. DOI: 10.1097/FPC.000000000000166.
27. Tiili E.M., Hirvonen A.P., Mitiushkina N.V. et al. The genotypes and methylation of MAO genes as factors behind smoking behavior. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(11):394–401. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000304.
28. Uysal M.A., Sever Ü., Nursal A.F., Pehlivan S. Dopamine D4 Receptor Gene Exon III VNTR Variant Influences Smoking Status in Turkish Population. 2019;56(4):248–252. DOI: 10.29399/npa.23408.
29. The procedure for statistical accounting and coding of conditions associated with the use of psychoactive substances, in accordance with ICD-10. Guideline. (Electronic resource). URL: [http://www.mednet.ru/images/stories/files/statistika/organizacionno-metodicheskie\\_materialy/narkologiya.pdf](http://www.mednet.ru/images/stories/files/statistika/organizacionno-metodicheskie_materialy/narkologiya.pdf). Access date: 12.04.2020 (in Russ.).
30. Makhov M.A. Comorbidity of alcohol and nicotine addiction. *Narkologiya.* 2014;6:91–101 (in Russ.).
31. Sukhovskaya O.A., Kozyrev A.G. Treatment for nicotine addiction. *Novyye Sankt-Peterburgskiyeh vrachebnyeh vedomosti.* 2009;2:38 (in Russ.).
32. Pereira M.O., Assis B.C.S., Gomes N.M.R. et al. Motivation and difficulties to reduce or quit smoking. *Rev Bras Enferm.* 2020;73(1):e20180188. DOI: 10.1590/0034-7167-2018-0188.
33. Kulhánek A., Lukavská K., Švancarová I. et al. Changes in tobacco use patterns and motivation to quit related to the new smoke-free legislation in the Czech Republic. *J Public Health (Oxf).* 2019 Dec 12. DOI: 10.1093/pubmed/fdz156. Online ahead of print.
34. Sukhovskaya O.A., Ivanova S.S., Smirnova M.A. Psychological characteristics of a person with different smoking status. *Vestnik psikhoterapii.* 2016;57(62):100–112 (in Russ.).
35. Sukhovskaya O.A., Kozyrev A.G., Smirnova M.A., Kolpinskaya N.D. The effectiveness of the 24-hour transdermal therapeutic system (nikvitan patch) in smoking cessation. *Biofarmatsevticheskij zhurnal.* 2013;5(4):39–42 (in Russ.).
36. Yablonsky P.K., Sukhovskaya O.A. Actual issues of a healthy lifestyle (according to the results of surveys of Russian citizens who applied to the «hot line» for a healthy lifestyle). *Meditinskiy al'yans.* 2018;4:92–98 (in Russ.).
37. Yablonsky P.K., Sukhovskaya O.A. The results of the hotline to help quit tobacco use in the Russian Federation. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya.* 2016;2(275):11–14 (in Russ.).
38. Kuzmicheva N.V., Tsygina T. Yu., Sukhovskaya O.A., Yablonsky P.K. The smoking cessation program of the Ples sanatorium. *Meditinskiy al'yans.* 2015;4:82–87 (in Russ.).
39. Kuzmicheva N.A., Makarova N.I., Sukhovskaya O.A. et al. Treatment of tobacco dependence in the comprehensive rehabilitation of patients with respiratory diseases in a ftziopulmonologic sanatorium. *Kurortnaya meditsina.* 2016;2:189–192 (in Russ.).
40. Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A. Cognitive behavioral therapy and regular exercise when quitting smoking. *Meditinskiy al'yans.* 2019;1:82–87 (in Russ.).
41. Grigoryev I.E., Sukhovskaya O.A. About the norms of consumption of basic nutrients. *Meditinskiy al'yans.* 2017;4:119–122 (in Russ.).
42. Ovcharenko S.I. Approaches to the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with a stable course. *Lechebnoye delo.* 2004;2:24–30 (in Russ.).
43. Nordén J., Grönberg A.M., Bosaeus I. et al. Nutrition impact symptoms and body composition in patients with COPD. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(2):256–261. DOI: 10.1038/ejcn.2014.76.
44. Hodson M. Integrating nutrition into pathways for patients with COPD. *Br J Community Nurs.* 2016;21(11):548–552. DOI: 10.12968/bjcn.2016.21.11.548.
45. Ignatiev V.A., Titova O.N., Didur M.D. et al. The effect of tiotropium bromide on the effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2007;1:88–94 (in Russ.).
46. Yoshida M., Kaneko Y., Ishimatsu A. et al. Effects of tiotropium on lung function in current smokers and never smokers with bronchial asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;42:7–12. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.11.004.
47. Tashkin D.P., Bateman E.D., Jones P. et al. Consistent improvement in health-related quality of life with tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Novel and conventional responder analyses. *Respir Med.* 2016;120:91–100. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.002.

48. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.

49. Troosters T., Maltais F., Leidy N. et al. Effect of Bronchodilation, Exercise Training, and Behavior Modification on Symptoms and Physical

Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(8):1021–1032. DOI: 10.1164/rccm.201706-1288OC.

50. Loh C.H., Peters S.P., Lovings T.M., Ohar J.A. Suboptimal Inspiratory Flow Rates Are Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and All-Cause Readmissions. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(8):1305–1311. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-903OC.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Титова Ольга Николаевна** — д.м.н., профессор, директор, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

**Куликов Валерий Дмитриевич** — к.м.н., ведущий научный сотрудник, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44; ORCID iD 0000-0002-1551-9038.

**Контактная информация:** Куликов Валерий Дмитриевич, e-mail: vdkulikov@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 14.05.2020, поступила после рецензирования 26.05.2020, принята в печать 08.06.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Olga N. Titova** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 12, Roentgen str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-1551-9038.

**Valeriy D. Kulikov** — Cand. of Sci. (Med.), leading researcher, Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 12, Roentgen str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-1551-9038.

**Contact information:** Valeriy D. Kulikov, e-mail: vdkulikov@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 14.05.2020, revised 26.05.2020, accepted 08.06.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-226-232

## Паттерн красивого лица. Не описанные ранее пропорции

М.М. Соловьев<sup>1,2</sup>, Е.Б. Катинас<sup>1</sup>, И.А. Ан<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>АО «Медицинский центр РАМИ», Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** провести универсальный цефалометрический анализ красивого женского лица и на основе этого анализа внедрить простой метод планирования ортогнатических операций, позволяющий не только восстановить прикус и улучшить проходимость дыхательных путей, но и получить стабильно хороший эстетический результат.

**Материал и методы:** для определения пропорций лица было введено понятие «рундист» (Ro) — это горизонтальная плоскость, соответствующая естественной грани, делящей голову на нижнюю и верхнюю части, три перпендикулярные ей плоскости, проходящие через точку Sn (субназальная), Gb (глабелла) и Tf (лобный бугор), и плоскость LF (нижняя треть лица). Также введены понятия глубины профиля (PD) — отношение расстояний Sn — Gb к Gb — Tf и наклона нижней трети лица (LFI) — угол LF/Ro. Проведен анализ фотографий 122 женщин из различных рейтингов самых красивых лиц. Выделены группы: 1-я — женщины европеоидной расы (XXI век) (52 человека), 2-я — европеоидной расы (XX век) (33 человека), 3-я — монголоидной расы (19 человек), 4-я — негроидной расы (18 человек).

**Результаты исследования:** для каждого лица найдена фотография в профиль и определены PD и LFI. В 1-й группе значение PD составило  $0,97 \pm 0,016$ , величина LFI была  $93,3^\circ \pm 0,6^\circ$ . Обе соответствовали Гауссовскому распределению. В остальных группах значения распределились соответственно: 2-я группа: PD —  $0,97 \pm 0,02$ , LFI —  $93,0^\circ \pm 0,8^\circ$ ; 3-я группа: PD —  $0,96 \pm 0,02$ , LFI —  $93,6 \pm 1,1^\circ$ ; 4-я группа: PD —  $0,97 \pm 0,03$ , LFI —  $92,6 \pm 1,1^\circ$ . Статистический анализ показал, что все распределения относятся к одной генеральной совокупности.

**Заключение:** описание новой плоскости лица Ro и цефалометрический анализ, основанный на ней, позволили выявить интуитивно определяемые большинством людей критерии красоты лица, не зависящие от расы и исторической эпохи. Красивые лица построены по единому паттерну, в котором PD равна единице, а LFI приближен к  $90^\circ$ .

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пропорции лица, привлекательность, зубочелюстные аномалии, сонное апноэ.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Соловьев М.М., Катинас Е.Б., Ан И.А. Паттерн красивого лица. Не описанные ранее пропорции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):226–232. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-226-232.

## Pattern of facial beauty: previously undefined proportions

М.М. Solov'ev<sup>1,2</sup>, E.B. Katinas<sup>1</sup>, I.A. An<sup>3</sup><sup>1</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg, Russian Federation<sup>3</sup>CJSC "Medical Center RAMI", St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to develop an universal cephalometric analysis of a beautiful female face and a simple method of the planning of orthognathic surgery for correcting malocclusions, improving airway permeability, and achieving a good stable esthetic outcome.

**Patients and Methods:** to determine facial proportions, a term "rondist" (Ro) was introduced defined as a horizontal plane that corresponds with the natural line dividing a head into the upper and lower portions. Three planes being perpendicular to the rondist go through the subnasal point (Sn), glabella (Gb), and tuber frontale (Tf). LF is the lower one-third of the face. A profile depth (PD) is the ratio of Sn-Gb distance to Gb-Tf distance while a lower facial inclination (LFI) is the angle between LF and Ro (LF/Ro). 122 most beautiful female photos from various rankings were analyzed. All faces were allocated to either group 1 (modern Caucasian women, n=52), 2 (20<sup>th</sup> century Caucasian women, n=33), 3 (Mongoloid women, n=19), or 4 (Negroid women, n=18).

**Results:** side portrait image was found for each face. PD and LFI were determined. PD and LFI were  $0.97 \pm 0.016$   $93.3^\circ \pm 0.6^\circ$  in group 1 (Gaussian distribution),  $0.97 \pm 0.02$  and  $93.0^\circ \pm 0.8^\circ$  in group 2,  $0.96 \pm 0.02$  and  $93.6^\circ \pm 1.1^\circ$  in group 3, and  $0.97 \pm 0.03$  and  $92.6^\circ \pm 1.1^\circ$  in group 4, respectively. Statistical analysis has demonstrated that all distributions belong to the same general population.

**Conclusion:** the characterization of a novel facial plane (Ro) and cephalometric analysis revealed the race- and history-independent criteria of a beautiful face that are intuitively defined by most people. Beautiful faces follow the same template with PD equal to 1.0 and LFI closer to  $90^\circ$ .

**KEYWORDS:** facial proportions, attractiveness, dental anomalies, sleep apnea.

**FOR CITATION:** Solov'ev M.M., Katinas E.B., An I.A. Pattern of facial beauty: previously undefined proportions. Russian Medical Inquiry. 2020;4(4):226–232. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-226-232.

### ВВЕДЕНИЕ

В задачи ортогнатической хирургии входит не только восстановление прикуса и объема дыхательных путей, но и создание красивого лица. Причем последняя зада-

ча становится все более важной по мере того, как совершенствуются и развиваются способы достижения первой. По мере совершенствования методов предоперационного планирования и распространения техники оперативного

лечения задача восстановления функции оказалась близка к решению, и задача эстетики вышла на первый план. Но проблема непредсказуемости эстетического результата остается актуальной [1, 2].

В большей мере это касается ортогнатических операций, проводимых как лечение тяжелых форм синдрома храпа и сонного апноэ, когда необходимо значительное выдвижение челюсти. Неудовлетворенность пациентов эстетическими результатами в этой группе достигает 30% [3].

Вопрос формализованного описания красоты волновал человечество на всех этапах его существования [4]. Идеальные пропорции лица были описаны еще в Древней Греции и уточнены в эпоху Возрождения. Новым этапом развития учения о красоте стал период развития ортодонтии, когда у врача появилась возможность влиять на соотношение частей лица и на восприятие лица в целом. Отец ортодонтии Е.Н. Angle ориентировался на классические античные параметры, взяв за эталон Аполлона Бельведерского [5]. Позднее Е.Н. Wuerpel (1937) предложил классификацию типов лица (греческий, римский, монголоидный) и отстаивал убеждение, что законы красоты для каждого типа свои [6].

Следующей ступенью в развитии представлений о красоте лица стал анализ костных структур вместе с анализом мягких тканей. R.M. Ricketts выявил оптимальные соотношения губ и подбородка, соотношение их с лицевым углом [7]. Однако эти пропорции значительно отличаются в зависимости от национальности и расовой принадлежности [8–10]. Найденные закономерности не решили практической задачи — создания правил для построения красивого лица, что вызвало сомнение в возможности достижения этой цели. R.S. Hambleton (1964) высказал мнение, что невозможно найти такую формулу, которая удовлетворяла бы всех ортодонтот, и соглашался с J.D. Subtelny (1961), считавшим, что существует только «внутренний взгляд» врача [11–13].

T.A. Auger (2004) утверждал, что представления о красоте лица меняются в зависимости от общества и времени [14]. Существование разных точек зрения в отношении индивидуального восприятия красоты привело к тому, что были предприняты попытки использовать вместо слова «красота» такие слова, как «привлекательность», «очарование», «хорошо сбалансированное лицо». G.W. Arnett описывал красоту лица как сочетание двух компонентов: качества отдельных частей (глаза, брови, губы и т. п.) и баланса частей лица. Причина неудачных результатов операций кроется в попытке хирурга выставить соотношения частей лица на основании субъективных представлений, а не как результат тщательного измерения [15].

## Предварительный этап исследования

При поиске универсальной закономерности пропорций красивого женского лица первым шагом должно быть определение системы координат. С высотой и шириной лица проблем не возникает, но бурные споры ведутся относительно расположения горизонтальной плоскости. В разных вариантах анализа за основу взяты франкфуртская горизонталь, соединяющая наружный слуховой проход и нижний край орбиты, SN (sella-nasion) — горизонталь между турецким седлом и переносицей, камперовская горизонталь — от козелка к основанию крыла носа и т. д.

Все они построены одинаково — произвольно выбраны две точки на фотографии или телерентгенограмме, кото-

рые соединены линией. На лице нет ни одной реальной горизонтально расположенной структуры, соответствующей данным прямым. Несколько отличается от всех Фох-плоскость, которая перпендикулярна истинной вертикальной линии TVL (true vertical line) и не имеет связи ни с одним ориентиром. Более того, оказалось, что ни одна горизонтальная структура, привязанная к поверхности лица, не была описана ранее. Само понятие «пропорциональность» предполагает наличие ориентира, по отношению к которому пропорциональность оценивается. И это должна быть линейная структура, видимая постоянно при любом положении головы.

Из поиска сразу были исключены телерентгенограммы. Их анализ проводится с 1887 г., когда горизонталь, предложенная Вирховым, была принята как основной ориентир для анализа черепа. С тех пор появилось столько методик работы с телерентгенограммой, что найти в ней что-то новое маловероятно [2].

Фотография (научная) имеет столь же заслуженную историю и не обделена вниманием ортодонтот. Мягкотканые точки используются в большинстве способов анализа телерентгенограмм. Именно фотография является основным способом определения истинной вертикали лица, от которой выполняются все расчеты при планировании оперативного вмешательства. Анализ фотографий, как и телерентгенограмм, разработан практически идеально, однако следует учесть, что на таких фотографиях выбор фона и расположение дополнительного освещения направлены на то, чтобы максимально устранить тени [16]. Таким образом, отсутствие теней — важная особенность научной фотографии, а анализ теней — правильное направление для дальнейшего поиска.

При использовании 3D-фотографии появляется новая возможность — изучить расположение теней в зависимости от источника освещения. Анализ 3D-фотографий с этой точки зрения позволил выделить ранее не описанную «структуру» лица. «Пояс» игры светотени, проходящий вдоль линии, объединяет следующие три области (рис. 1):

- выступающий участок в задних отделах скуловой дуги, который соответствует верхнему краю основания скулового отростка височной кости с накладывающимся на него верхним полюсом околоушной слюнной железы, передней ушной мышцей, а также височным отростком комка Биша и височным жировым пакетом;
- область максимальной проекции скуловой кости, которая образуется взаимным наложением выступающего участка скуловой кости, скуловыми мимическими мышцами и скуловым (малярным) жировым пакетом;
- утолщение мягких тканей в области боковой поверхности носа, образующихся взаимным наложением мышцы, поднимающей крыло носа, мышцы, поднимающей верхнюю губу, и верхним отделом носогубного жирового пакета.

«Пояс» имеет непостоянную ширину, некоторые отклонения от прямой. Более того, он не может быть виден на фотографиях, выполненных с научными целями, поэтому, вероятно, и не удостоился научного описания.

«Пояс» разделяет лицо на верхнюю и нижнюю части, фактически определяя его форму. В проекции «пояса» проекция лица имеет максимальную площадь, уменьшаясь сверху и книзу от него. На боковых снимках лица «пояс»



**Рис. 1.** «Пояс» светотени при косом освещении  
**Fig. 1.** Chiaroscuro in oblique illumination

проецируется на линию, проведенную от вершины крыла носа к основанию нижней ножки противозавитка ушной раковины.

В ювелирном деле есть понятие «пояс бриллианта». Это тонкий ободок, окружающий бриллиант, определяющий его размер и разделяющий камень на верхнюю и нижнюю части. В соответствии с российской традицией использовать в ювелирном искусстве голландскую терминологию мы обозначили этот пояс как «рундист» (Rondist, Ro), а плоскость, проходящую через него, — как плоскость рундиста.

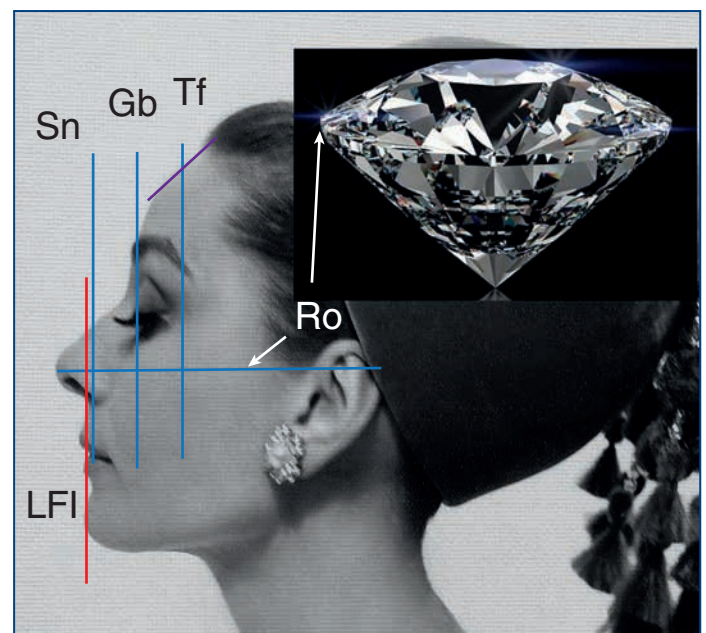
Полученная плоскость удовлетворяет нашим требованиям: относится непосредственно к лицу, видна при любом положении головы, автоматически фиксируется взглядом как линия, является естественной плоскостью, делящей голову на верхнюю и нижнюю части. Ее можно использовать как горизонтальную плоскость в системе координат, описывающих форму лица.

Поскольку анализ телерентгенограмм разработан весьма подробно, то шансов найти новые закономерности в этой части исследования нет. Однако у всех методов есть общее: они ограничиваются уровнем гласселлы, и назиян становится точкой отсчета для определения переднезаднего положения зубочелюстного комплекса. Таким образом, из анализа лица полностью исключается учет формы мозгового черепа, в то время как лоб является составной частью лица. Чтобы избежать субъективизма в выборе положения ориентира, была введена точка Tf (точка лобных бугров, tuber frontale), которая образована контактом контура лба с линией, проведенной под углом 45° к плоскости Ro. В дальнейшем анализе были выделены три плоскости, перпендикулярные плоскости Ro: плоскость Sn (субназальная, subnasale) — проходит через точку перехода колумеллы в верхнюю губу; плоскость Gb (надбровье, glabella) — проходит через наиболее выступающую точку на нижней части лба; плоскость Tf — проходит через верхнюю границу лобного бугра.

Соотношение этих плоскостей в переднезаднем направлении определяет пропорции верхней части лица, его рельефность. Расстояние между плоскостями определяет, будет ли лицо казаться плоским или выпуклым. Для описания отношения между плоскостями Sn — Gb / Gb — Tf введено понятие «глубина профиля» — PD (profile depth) (рис. 2).

Принципиально важным для нижнего отдела лица является наклон, определяющий дистальный или мезиальный профили. В соответствии с тем, что эта линия является естественной для восприятия взглядом обычного человека, она должна соединять подбородок и верхнюю губу. Верхняя губа воспринимается как целостная структура, поэтому выбрана точка, соответствующая ее середине. Таким образом, компенсируется влияние протрузии или ретрузии резцов верхней челюсти. Угол между этой линией и Ro обозначен как наклон нижней трети лица — LFI (lower face inclination).

Первичный анализ фотографий позволил выявить закономерность: у красивых женских лиц глубина профиля PD — расстояния между плоскостями Sn — Gb — Tf примерно равны, а угол между плоскостью Ro и LFI составляет около 90°. Это стало основой для нашего исследования (рис. 2).



**Рис. 2.** Анализ профиля лица с использованием плоскости рундиста (Ro). Плоскость рундиста (Ro) проецируется на линию, соединяющую верхний край крыла носа и нижнюю ножку противозавитка. Перпендикулярные ей плоскости проходят через точки основания носа Sn, гласселлы Gb и точку лобного бугра Tf. Плоскость наклона нижней трети лица (LFI) соединяет центр верхней губы и наиболее выступающую точку подбородка. У красивых лиц расстояния между плоскостями Sn — Gb — Tf равны. Плоскость LFI перпендикулярна плоскости Ro

**Fig. 2.** The analysis of facial profile using rondist (Ro) plane. Rondist plane is projected onto the line connecting the superior margin of the wing of the nose and the inferior crus of the antihelix. Three planes being perpendicular to the rondist go through the subnasal point (Sn), glabella (Gb), and tuber frontale (Tf). The plane of lower facial inclination (LFI) connects the center of the upper lip and the most prominent point of the chin. In beautiful faces, the distances between Sn—Gb—Tf planes are equal. LFI plane is perpendicular to Ro plane

**Цель исследования** — провести универсальный цефалометрический анализ красивого женского лица и на основе этого анализа разработать простой метод планирования ортогнатических операций, позволяющий не только восстановить прикус и улучшить проходимость дыхательных путей, но и получить стабильно хороший эстетический результат.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Традиционным для изучения красоты является метод предъявления фотографий респондентам [17]. В зависимости от исследования они либо формируют группу красивых лиц, либо красивые или некрасивые лица определяются исследователем на свое усмотрение. При этом не устраняется влияние физиологических факторов красоты лица. В нашем исследовании мы исходили из предположения: если взять группу самых красивых женщин, то можно считать, что признаки здоровья и уровня эстрогенов у них будут сопоставимо высокого уровня, а кроме того, они будут иметь такие пропорции лица, которые позволили выбрать их из миллионов других. Используя международные рейтинги красоты, мы избавились от необходимости индивидуально оценивать красоту модели, получив большую группу лиц, сравнимых по привлекательности и гармоничности.

Проведен метаанализ фотографий, имеющих в свободном доступе в Интернете. Для выбора анализируемых лиц были использованы рейтинги, составленные по результатам опроса большого количества респондентов. Правильнее говорить о том, что проведен анализ лиц, расцениваемых большим количеством людей как красивые.

Были сформированы следующие группы.

Группа 1 (основная) включает участниц списка красивых современных женщин (в дальнейшем — моделей) европеоидной расы, составленного по данным сайтов <https://ledixbeauty.ru/samye-krasivye-zhenshchiny-mira/> (топ-50 самых красивых женщин мира, 2020), <http://beauty-around.com/tops/item/820-most-beauty-russ-women> (топ-18 самых красивых женщин России).

Для оценки универсальности выявленных пропорций лица проведен анализ фотографий общепризнанных красивейших девушек разных рас и эпох.

Группа 2. Самые красивые женщины в истории, пик известности которых пришелся на XX век и ранее. Источником информации служил сайт <http://top-antropos.com/rating/item/224-elle-top-100> (самые красивые женщины всех времен по версии журнала Elle (27 лиц)).

Группа 3. Женщины монголоидной расы, включенные в рейтинг <http://beauty-around.com/tops/item/1386-most-beautiful-asian-models> (самые красивые азиатские девушки-модели (19 лиц)).

Группа 4. Женщины негроидной расы, признанные привлекательными по версии сайта <http://beauty-around.com/tops/item/49-samye-krasivyye-afrikanki> (самые красивые африканские модели (18 лиц)).

Для каждой включенной в список модели в Интернете находилось изображение лица в профиль. Модели, для которых не найдены фотографии в профиль с удовлетворительным положением головы и разрешением, были исключены из исследования. Фотография распечатывалась с увеличением до А4, после чего на нее наносилась плоскость Ro, три фронтальные плоскости Tf, Gb, Sn и плоскость LFI. Измерялись расстояния между фронтальными

плоскостями, вычислялось их отношение — PD, определялся угол между Ro и LFI. Полученные данные сведены в таблицу Excel, проведен статистический анализ в программе StatFi (AnalystSoft Inc., США). Для каждой группы рассчитаны среднее значение, стандартные отклонение и ошибка, эксцесс и дисперсия. Проведена проверка нормальности распределения данных в каждой из групп по критериям Колмогорова — Смирнова / Лиллиефорса и Шапиро — Уилка. С учетом выявленных отклонений от Гауссовского распределения проведено взаимное сравнение полученных значений между группами на предмет их отношения к общей генеральной совокупности по U-критерию Манна — Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из таблицы 1, значение PD в 1-й группе составило в среднем 0,97 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,94–0,99). Значение асимметрии -0,12 говорит о симметричности распределения, а эксцесс 5,4 (при нормальном распределении — около 3) показывает, что большая часть дисперсии является результатом редких крайних отклонений. Распределение признано нормальным по критерию Колмогорова — Смирнова / Лиллиефорса. По критерию Шапиро — Уилка нормальность отклонена, что определяется высоким значением эксцесса. С учетом этих данных в дальнейшем при сравнении исследуемых групп использовались непараметрические критерии. LFI составил 93,3° (95% ДИ 92–94,5°). Распределение симметрично, с меньшим значением эксцесса (2,54). Нормальность распределения подтверждена. Данные по остальным 3 группам приведены в таблице 1. По критериям Колмогорова — Смирнова / Лиллиефорса и Шапиро — Уилка нормальность распределения подтверждена как для PD, так и для LFI.

**Таблица 1.** Анализ значений глубины профиля (PD) и наклона нижней трети лица (LFI) по группам

**Table 1.** The analysis of profile depth (PD) values and lower facial inclination (LFI) in the groups

Параметр Parameter	Группа 1 Group 1 (n=52)		Группа 2 Group 2 (n=33)		Группа 3 Group 3 (n=19)		Группа 4 Group 4 (n=18)	
	PD	LFI, °	PD	LFI, °	PD	LFI, °	PD	LFI, °
Среднее Mean	0,97	93,3	0,97	92,9	0,96	93,6	0,97	92,6
Стандартное отклонение Standard deviation	0,11	4,56	0,13	4,96	0,1	4,98	0,12	4,68
Стандартная ошибка Standard error	0,02	0,63	0,02	0,86	0,02	1,14	0,03	1,1
Асимметрия Asymmetry	-0,12	0,1	0,1	0,14	-0,89	0,71	-0,07	-0,45
Эксцесс Excess	5,4	2,54	3,26	1,73	2,73	2,59	1,95	2,68

**Таблица 2.** Проверка принадлежности значений глубины профиля (PD) и наклона нижней трети лица (LFI) в группах женщин различных эпох и рас к одной генеральной совокупности

**Table 2.** The test of belonging of profile depth (PD) values and lower facial inclination (LFI) values in the groups to the same general population

Группы Groups	2		3		4	
	PD	LFI	PD	LFI	PD	LFI
1	0,853	0,649	0,914	0,727	0,876	0,979
2	-	-	0,632	0,355	0,799	0,651
3	-	-	-	-	0,726	0,832

**Примечание.**  $p < 0,05$  – подтверждение значимой разницы данных по группам.

**Note.**  $p < 0.05$  – significant differences between the groups.

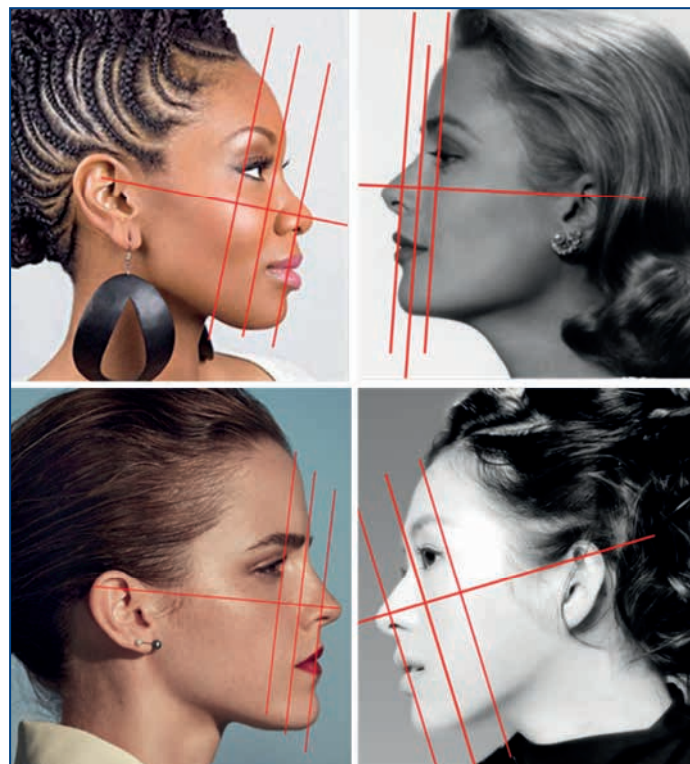
Взаимное сравнение PD и LFI между всеми 4 группами по U-критерию Манна – Уитни не выявило статистически достоверной разницы ( $p > 0,05$ ), что говорит о принадлежности исследуемых параметров во всех группах к одной генеральной совокупности (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### ПОНЯТИЕ КРАСОТЫ

Представления о красоте крайне разнообразны. Определений существует много, ни одно из них не является универсальным. На сегодняшний день в научных работах обсуждаются три группы теорий красоты женского лица. Первая – физиологическая: красоту определяет здоровье и уровень эстрогенов. Вторая – промежуточная: людям нравятся усредненные лица. Третья – красивые лица соответствуют золотому сечению. Возможным объяснением разницы теорий будет то, что происходит смещение двух независимых процессов, протекающих в головном мозге. Первый процесс – более древний, задействующий гипоталамус и лимбическую систему. Он эмоциональный, связанный с функцией продолжения рода. Мозг реагирует на признаки здоровья и высокого содержания эстрогенов в организме. В русском языке ему соответствует слово «привлекательный». Второй – новый, осуществляющийся через кору головного мозга, в первую очередь префронтальную область. При демонстрации объектов, имеющих сложные внутренние пропорции, происходит активация этого пути и сравнение наблюдаемого объекта с идеальным образом, имеющимся в человеческом мозге [18]. Процесс соответствует слову «гармоничный». Такой диалектический подход позволяет примирить противоречивые мнения и продолжить изучение каждого из процессов, не смешивая их.

Теория среднего лица нашла подтверждение во многих работах. Фотография лица, полученная совмещением 32 фотографий, оценивается как более привлекательная, чем каждая из исходных фотографий. Однако это противоречит «бытовому опыту», поскольку существует множество красивых лиц, друг от друга отличающихся. Одна из версий, которая могла бы объяснить эту теорию, заключается в том, что исходно используются фотографии лиц одного типа, что приводит к нивелированию отклонения пропорций до оптимальных для восприятия мозга.



**Рис. 3.** Паттерн красивого лица. Объемные характеристики идентичны у красивых лиц, принадлежащих женщинам разных рас и эпох

**Fig. 3.** The pattern of facial beauty. Beautiful faces of distinct races and historical epochs have equal volumetric characteristics

### ЛИЦО КАК ОБЪЕМНАЯ ФИГУРА

Традиционно все измерения пропорций выполняются на фотографиях и рисунках, измеряются не реальные расстояния, а их проекция на фронтальную плоскость, при этом проекция у плоского и выпуклого объекта одинакова. Поэтому в своих последних работах M.J. Gunson (2019) отказался от практики демонстрации послеоперационного результата в профиль и фас, мотивируя это тем, что только фотография в  $\frac{3}{4}$  дает представление об истинном эстетическом результате [19]. С этой точки зрения поиск естественной горизонтальной плоскости и третьей оси координат является обоснованным. Исследование показывает, что большинство красивых лиц построены по единому паттерну. Среднее значение PD составляет 0,97 с редкими отклонениями от этого значения. Параметр LFI более варибельный, однако сохраняет нормальность распределения и составляет в среднем  $93^\circ$ . Распределение асимметрично, имеется больший разброс значений в сторону увеличения наклона, т.е. при восприятии лица красивым допустима тенденция к мезиализации профиля.

Исследование красивых лиц современных женщин трех рас и лиц женщин, считавшихся красивыми до XXI в., показывает аналогичное распределение значений PD и LFI, не отличающееся от такового в 1-й группе (рис. 3).

На основании полученных результатов разработан метод планирования ортогнатических операций [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение плоскости Ro, рассматриваемой как нулевая горизонтальная плоскость, для анализа лица позволило



выявить не описанные ранее закономерности, объясняющие тот факт, что представления людей разных национальностей о красоте женского лица совпадают. Разработанный цефалометрический анализ позволил выявить интуитивно определяемые большинством людей критерии, связанные с объемными характеристиками. Выяснилось, что красивые женские лица построены по единому паттерну, в котором PD близка к единице, а LFI приближен к 90°. Эти параметры не зависят от расы и исторической эпохи.

Значения PD и LFI могут быть легко изменены методами ортогнатической хирургии, что открывает новые перспективы в планировании ортогнатических операций и позволяет получить стабильные функциональный и эстетический результаты.

### Литература

1. Косырева Т.Ф. Эстетика лица и ее анализ. Учебно-методическое пособие кафедры ортодонтии и детского протезирования ММСИ. М.; 1996.
2. Хорошилкина Ф.Я. Устранение функциональных, морфологических и эстетических нарушений при лечении зубочелюстно-лицевых аномалий эджуайз-технологией. М.: Пумпа; 1995.
3. Islam S., Aleem F., Ormiston I.W. Subjective assessment of facial aesthetics after maxillofacial orthognathic surgery for obstructive sleep apnoea. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;53:235–238. DOI: 10.1016/j.bjoms.2014.11.018.
4. Фадеев Р.А., Исправникова А.Н. Результаты экспертной оценки нарушений эстетики лица при различных формах зубочелюстных аномалий. *Институт стоматологии.* 2009;45(4):21–25.
5. Angle E.H. Treatment of malocclusion of the teeth and fractures of the Maxillae, Angle's system. White Dental Manufacturing Company, Philadelphia; 1900.
6. Wuerpel E.H. On facial balance and harmony. *Angle Orthod.* 1937;7:81–89.
7. Ricketts R.M. Esthetics, environment, and the law of lip relation. *Am J Orthod.* 1968;54(4):272–289. DOI: 10.1016/s0002-9416(68)90278-9.
8. Erbay E.F., Caniklioglu C.M., Erbay S.K. Soft tissue profile in Anatolian Turkish adults: Part I. Evaluation of horizontal lip position using different soft tissue analyses. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002;121(1):57–64. DOI: 10.1067/mod.2002.119780.
9. Alam M.K., Mohd Noor N.F., Basri R. et al. Multiracial Facial Golden Ratio and Evaluation of Facial Appearance. *PLoS One.* 2015;10(11): e0142914. (Published 2015 Nov 12). DOI: 10.1371/journal.pone.0142914.
10. Saurabh R., Piyush B., Sourabh B. et al. Assessment of facial golden proportions among central Indian population. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(Suppl 3):182–186. DOI: 10.4103/2231-0762.197188.
11. Case C.S. A practical treatise on the technics and principles of dental orthopedia. DOI: 10.1016/s0099-6963(23)80019-9.
12. Hambleton R.S. The soft-tissue covering of the skeletal face as related to orthodontic problems. *Am J Orthod.* 1964;50(6):405–420. DOI: 10.1016/0002-9416(64)90204-0.
13. Subtelny J.D. A longitudinal study of soft tissue facial structures and their profile characteristics, defined in relation to underlying skeletal structures. *Am J Orthod.* 1959;45(7) 481–507. DOI:10.1016/0002-9416(59)90014-4.
14. Auger T.A., Turley P.K. The female soft tissue profile as presented in fashion magazines during the 1900s: a photographic analysis. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg.* 1999;14(1):7–18.
15. Arnett G.W., Bergman R.T. Facial keys to orthodontic diagnosis and treatment planning. Part I. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993;103(4):299–312. DOI: 10.1016/0889-5406(93)70010-L.
16. Schaaf H., Streckbein P., Ettorre G. et al. Standards for digital photography in cranio-maxillo-facial surgery-Part II: Additional picture sets and avoiding common mistakes. *J Craniomaxillofac Surg.* 2006;34(7):444–455. DOI: 10.1016/j.jcms.2006.08.002.
17. Соловьев М.М., Алексина Л.А. Оценка эмоционально-эстетического восприятия лица по фотографиям и влияние на нее показателей фотограмметрии. *Институт стоматологии.* 2011;4(53):88–89.
18. Zeki S., Romaya J.P. The Brain Reaction to Viewing Faces of Opposite and Same-Sex Romantic Partners. *PLoS ONE.* 2010;5(12): e15802. DOI: 10.1371/journal.pone.0015802.
19. Gunson M.J., Arnett G.W. Orthognathic virtual treatment planning for functional esthetic results. *Seminars in Orthodontics.* 2019;3(25):230–247. DOI: 10.1053/j.sodo.2019.08.008.
20. Соловьев М.М. Способ планирования положения верхней челюсти при ортогнатических операциях. Патент РФ: RU 2 709 832 C1. Санкт-Петербург. 29.03.2019.

### References

1. Kosyeva T.F. Esthetics of the face and its analysis. Educational and methodical manual of the Department of orthodontics and children's prosthetics MMSI. M.; 1996.
2. Khoroshilkina F. Ya. Elimination of functional, morphological and aesthetic disorders in the treatment of dental-facial anomalies edgeways-technique. Pumpa; 1995.
3. Islam S., Aleem F., Ormiston I.W. Subjective assessment of facial aesthetics after maxillofacial orthognathic surgery for obstructive sleep apnoea. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;53:235–238. DOI: 10.1016/j.bjoms.2014.11.018.
4. Fadeev R.A., Izpravnikova A.N. Results of expert evaluation of violations of facial aesthetics in various forms of dental anomalies. *Institut stomatologii.* 2009;45(4):21–25.
5. Angle E.H. Treatment of malocclusion of the teeth and fractures of the Maxillae, Angle's system. White Dental Manufacturing Company, Philadelphia; 1900.
6. Wuerpel E.H. On facial balance and harmony. *Angle Orthod.* 1937;7:81–89.
7. Ricketts R.M. Esthetics, environment, and the law of lip relation. *Am J Orthod.* 1968;54(4):272–289. DOI: 10.1016/s0002-9416(68)90278-9.
8. Erbay E.F., Caniklioglu C.M., Erbay S.K. Soft tissue profile in Anatolian Turkish adults: Part I. Evaluation of horizontal lip position using different soft tissue analyses. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002;121(1):57–64. DOI: 10.1067/mod.2002.119780.
9. Alam M.K., Mohd Noor N.F., Basri R. et al. Multiracial Facial Golden Ratio and Evaluation of Facial Appearance. *PLoS One.* 2015;10(11): e0142914. (Published 2015 Nov 12). DOI: 10.1371/journal.pone.0142914.
10. Saurabh R., Piyush B., Sourabh B. et al. Assessment of facial golden proportions among central Indian population. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(Suppl 3):182–186. DOI: 10.4103/2231-0762.197188.
11. Case C.S. A practical treatise on the technics and principles of dental orthopedia. DOI: 10.1016/s0099-6963(23)80019-9.
12. Hambleton R.S. The soft-tissue covering of the skeletal face as related to orthodontic problems. *Am J Orthod.* 1964;50(6):405–420. DOI: 10.1016/0002-9416(64)90204-0.
13. Subtelny J.D. A longitudinal study of soft tissue facial structures and their profile characteristics, defined in relation to underlying skeletal structures. *Am J Orthod.* 1959;45(7) 481–507. DOI:10.1016/0002-9416(59)90014-4.
14. Auger T.A., Turley P.K. The female soft tissue profile as presented in fashion magazines during the 1900s: a photographic analysis. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg.* 1999;14(1):7–18.
15. Arnett G.W., Bergman R.T. Facial keys to orthodontic diagnosis and treatment planning. Part I. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993;103(4):299–312. DOI: 10.1016/0889-5406(93)70010-L.
16. Schaaf H., Streckbein P., Ettorre G. et al. Standards for digital photography in cranio-maxillo-facial surgery-Part II: Additional picture sets and avoiding common mistakes. *J Craniomaxillofac Surg.* 2006;34(7):444–455. DOI: 10.1016/j.jcms.2006.08.002.
17. Solov'ev M.M., Aleksina L.A. Assessment of the emotional and aesthetic perception of the face from photographs and the influence of photogrammetry indicators on it. *Institut stomatologii.* 2011;4(53):88–89.
18. Zeki S., Romaya J.P. The Brain Reaction to Viewing Faces of Opposite and Same-Sex Romantic Partners. *PLoS ONE.* 2010;5(12): e15802. DOI: 10.1371/journal.pone.0015802.
19. Gunson M.J., Arnett G.W. Orthognathic virtual treatment planning for functional esthetic results. *Seminars in Orthodontics.* 2019;3(25):230–247. DOI: 10.1053/j.sodo.2019.08.008.
20. Soloviev M.M. Method for planning the position of the upper jaw during orthognathic operations RF Patent: RU 2 709 832 C1. Saint-Petersburg. 29.03.2019.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Соловьев Михаил Михайлович** — к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID iD 0000-0003-2305-3466.

**Катинас Елена Борисовна** — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-7898-0219.

**Ан Ирина Александровна** — врач челюстно-лицевой хирург, АО «Медицинский центр РАМИ», 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, д. 13; ORCID iD 0000-0001-5102-9901.

**Контактная информация:** Соловьев Михаил Михайлович, e-mail: mmsolovyov@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 31.07.2020, поступила после рецензирования 14.08.2020, принята в печать 25.08.2020.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Mikhail M. Solov'ev** — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Stomatology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; Head of the Department of Maxillofacial Surgery, City Multidisciplinary Hospital No. 2, 5, Uchebnyy lane, St. Petersburg, 194354, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2305-3466.

**Elena B. Katinas** — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology with Clinics, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7898-0219.

**Irina A. An** — maxillofacial surgeon, CJSC "Medical Center RAMI", 13, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5102-9901.

**Contact information:** Mikhail M. Solov'ev, e-mail: mmsolovyov@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 31.07.2020, revised 14.08.2020, accepted 25.08.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-233-237

# Аудиологическая диагностика детей первых месяцев жизни с использованием метода нефармакологической седации

Е.П. Меркулова<sup>1</sup>, К.Н. Устинович<sup>2</sup><sup>1</sup>БелМАПО, Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность метода нефармакологической седации с применением концентрированного раствора глюкозы при проведении аудиологического исследования у детей первых 3 мес. жизни.

**Материал и методы:** выполнено нерандомизированное клиническое исследование эффективности применения нефармакологического метода седации 25% раствором глюкозы при выполнении аудиологического обследования (акустическая импедансометрия и отоакустическая эмиссия) у детей от 0 до 3 мес. жизни в сравнении с грудным молоком в трех параллельных группах. В первую группу вошли дети, обследованные с использованием предложенного нами метода седации 25% раствором глюкозы. Вторую группу составили пациенты, которым аудиологическое обследование проводилось в течение часа после кормления (n=30). В третью группу включены младенцы, обследованные через час и более после кормления, которым седация не проводилась (n=24). Для оценки эффективности предложенного метода использовали шкалу оценки боли у новорожденных DAN.

**Результаты исследования:** в группе детей, получивших во время обследования 25% раствор глюкозы, оценка по шкале DAN составила 1 (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>(0; 2)) балл, у детей, обследованных после кормления, — 2 (2; 4) балла, а у детей третьей группы — 4 (4; 5) балла. Тест Крускала — Уоллиса продемонстрировал статистически значимые различия между группами пациентов (p<0,0001). Последующий *post hoc*-анализ установил значимость различий в поведении младенцев между группами, где проводилась и не проводилась седация глюкозой (p<0,0001), а также между детьми, обследованными после кормления и после седации глюкозой (p<0,0001).

**Выводы:** использование 25% раствора глюкозы уменьшает реакцию дискомфорта у детей первых 3 мес. жизни при проведении аудиологического исследования и является более эффективным по сравнению с кормлением грудным молоком. Аудиологическое обследование младенцев данной возрастной группы следует проводить в течение первого часа после кормления.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аудиологическое обследование, тугоухость, младенцы, глюкоза, нефармакологическая седация эндогенные опиаты.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Меркулова Е.П., Устинович К.Н. Аудиологическая диагностика детей первых месяцев жизни с использованием метода нефармакологической седации. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):233–237. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-233-237.

## Hearing tests of infants using the non-pharmacological sedation method

Е.П. Merkulova<sup>1</sup>, К.Н. Ustinovich<sup>2</sup><sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

## ABSTRACT

**Aim:** to evaluate the efficacy of non-pharmacological sedation method with concentrate glucose solution during the hearing test in infants of the first 3 months of life.

**Patients and Methods:** a non-randomized clinical study on the efficacy of non-pharmacological sedation method with 25% glucose solution was performed during the hearing tests (tympanometry and otoacoustic emission) in infants from birth to 3 months of life versus breastfeeding in three parallel groups. The first group included infants examined with the proposed sedation method with 25% glucose solution. The second group consisted of patients who underwent the hearing test within an hour after feeding (n=30). The third group included infants examined an hour or more after feeding who didn't underwent the sedation (n=24). To evaluate the efficacy of the proposed method, we used the Newborn Acute Pain (DAN) scale.

**Results:** in the infant group receiving 25% glucose solution during the test, the DAN score was 1 (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>(0; 2)) point; in infants examined after feeding — 2 (2; 4) points, and in the third infant group — 4 (4; 5) points. The Kruskal-Wallis test showed statistically significant differences between patient groups (p<0.0001). Subsequent *post hoc* analysis established the significance of differences in infant behavior between groups where sedation with glucose was and wasn't performed (p<0.0001), as well as between infants examined after feeding and after sedation with glucose (p<0.0001).

**Conclusions:** the use of 25% glucose solution reduces the discomfort reaction in infants of the first 3 months of life when conducting the hearing test and is more effective than breastfeeding. The hearing test of infants in this age group should be performed within the first hour after feeding.

**KEYWORDS:** hearing test, hearing loss, infants, glucose, non-pharmacological sedation, endogenous opiates.

**FOR CITATION:** Merkulova E.P., Ustinovich K.N. Hearing tests of infants using the non-pharmacological sedation method. Russian Medical Inquiry. 2020;4(4):233–237. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-233-237.

## ВВЕДЕНИЕ

Нарушения слуха занимают одно из ведущих мест в структуре ЛОР-патологии. По данным литературы, выраженная степень тугоухости имеется у одного ребенка на 650–1000 родившихся [1, 2]. В связи с этим особую значимость приобретают мероприятия по ее своевременному выявлению. На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики тугоухости у младенца является ее выявление в возрасте до 3 мес., а реабилитационные мероприятия должны начаться к 6 мес. [3, 4].

По данным ряда авторов, анализ факторов риска позволяет выявить только около половины всех детей с врожденной патологией органа слуха [5, 6]. В связи с вышеуказанным особое значение для своевременной диагностики нарушения слуха у младенцев приобретают объективные методы исследования слуха, и в первую очередь отоакустическая эмиссия.

При проведении аудиологического обследования младенец должен быть абсолютно спокоен. В то же время на неприятные ощущения, которые возникают в процессе исследования, младенцы часто реагируют двигательной активностью и беспокойством, что может существенно затруднять оценку результатов. В связи с этим поиск новых безопасных, эффективных и недорогих методов седации при проведении аудиологического обследования является актуальной задачей.

Одним из известных способов успокоить младенца является кормление. Сразу после кормления дети первых месяцев жизни, как правило, успокаиваются и засыпают. Однако зачастую такой сон неглубокий, и при проведении исследований или манипуляций у младенцев все равно появляются двигательная активность и беспокойство [7].

Изучение опиатной системы головного мозга новорожденных, а также механизмов синтеза эндогенных опиатов в интранатальном периоде открыли перспективы для развития новых, безопасных методов обезбоживания и седации у детей первых месяцев жизни [8].

Главным эндогенным опиатом головного мозга, повышающим порог болевой чувствительности, является  $\beta$ -эндорфин. Данный нейропептид обнаруживается у плода начиная с 8–14 нед. внутриутробного развития, а сразу после рождения у младенца устанавливаются высокие концентрации эндорфинов. Поскольку доказано, что они не проникают через плаценту, а синтезируются непосредственно организмом ребенка, то их повышение рассматривается как защитная реакция на родовой стресс и постнатальную адаптацию. К тому же и самих опиоидных рецепторов в головном мозге у новорожденного больше, чем у взрослого, а плотность их распределения достигает максимума к 7-му дню постнатальной жизни [9].

Рядом исследований установлено влияние глюкозы, вводимой орально, на опиатную систему мозга у новорожденных детей [10]. Данный эффект нашел применение в неонатологии. В последние годы все больше публикаций посвящено использованию концентрированных растворов глюкозы для анальгезии перед проведением болезненных манипуляций у новорожденных [11, 12]. Анализ данных публикаций, а также изучение особенностей нейрофизиологии новорожденных и детей первых месяцев жизни позволили нам предположить, что данный метод можно попытаться использовать не только для обезбоживания, но и для седации младенцев.

**Цель исследования:** провести анализ эффективности метода нефармакологической седации с применением концентрированного раствора глюкозы при проведении аудиологического исследования у детей первых 3 мес. жизни.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено нерандомизированное клиническое исследование эффективности применения нефармакологического метода седации 25% раствором глюкозы при проведении аудиологического обследования детей первых месяцев жизни в сравнении с эффективностью грудного молока.

Перед проведением исследования было получено информированное согласие родителей. В данное исследование вошли 108 детей в возрасте от 0 до 3 мес., которые находились на лечении по поводу острой респираторной инфекции и воспаления среднего уха в УЗ «3-я ГДКБ». Младенцам выполнялась акустическая импедансометрия и регистрация отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения. Исследование проводили после купирования острых симптомов заболевания. В случае регистрации затруднительных для трактовки результатов аудиологического обследования выполнялось повторно ( $n=18$ ).

Для достижения цели исследования было сформировано 3 группы пациентов. В первую группу включены дети, обследованные с использованием предложенного нами метода седации 25% раствором глюкозы ( $n=72$ ). Вторую группу составили младенцы, аудиологическое обследование которых проводилось в течение часа после кормления ( $n=30$ ). В третью группу вошли пациенты, обследованные через час и более после кормления, которым седация не проводилась ( $n=24$ ).

Для седации при проведении аудиологического исследования мы использовали свежеприготовленный 25% раствор глюкозы. По данным литературы, для обезбоживания при проведении малоинвазивных болезненных манипуляций у новорожденных используют раствор глюкозы либо сахарозы в концентрации 24–40%, причем эффективность препарата не зависит от его концентрации [9]. Поэтому мы остановили свой выбор именно на концентрации 25%, поскольку такой раствор легче всего дозировать, что наиболее важно в амбулаторных условиях.

### *Алгоритм предложенного метода.*

Шаг № 1. Ввести 1–2 мл 25% раствора глюкозы на переднюю поверхность языка или внутреннюю поверхность щек (можно использовать шприц-дозатор, бутылочку с соской, пипетку).

Шаг № 2. Во время проведения процедуры наблюдать за реакциями ребенка: он не должен поперхнуться либо закашляться, следить, чтобы не было рвоты.

Шаг № 3. Подождать 2 мин до начала исследования, поскольку наиболее выраженный эффект наступает через 2 мин после введения, а продолжительность седативного действия раствора составляет 5–10 мин.

Шаг № 4. Если проведение аудиологического исследования затягивается, а ребенок начинает беспокоиться, можно повторить процедуру введения через 2 мин.

Шаг № 5. Неиспользованный остаток раствора после процедуры вылить.

Шаг № 6. Информацию о процедуре внести в медицинскую карту пациента.

Поскольку новорожденные и дети первых месяцев жизни не могут выразить словами ощущаемый дискомфорт, оценить эффективность предложенного метода седации возможно, лишь регистрируя поведенческие и физиологические ответы. Для этого мы использовали шкалу оценки боли у новорожденных DAN (Douleur Aigue du Nouveau-ne), основанную на наблюдении за ребенком [13]. Оценка боли и дискомфорта у новорожденных осуществляется по внешним признакам: выражению лица, движениям конечностей, плачу (табл. 1).

С учетом отсутствия боли при проведении аудиологического обследования третья группа показателей шкалы DAN (плач) оказалась неинформативной, т. к. у всех пациентов признак «плач» оценен в 0 баллов. Поэтому в нашем исследовании использовались только такие показатели, как выражение лица и движения конечностей.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы R-system V.2.15.0. При анализе количественных данных осуществляли проверку распределения на соответствие распределению Гаусса с помощью критерия Шапиро — Уилка и графических методов анализа: гистограмм и квантильных диаграмм. На основании изучения распределения полученных значений принимали решение о последующем использовании параметрических или непараметрических методов

статистического анализа. Для сравнения групп использовали тест Крускала — Уоллиса с последующим post hoc-анализом Немеши — Дамико — Вольфа — Данна. При  $p < 0,05$  различия между группами считали статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 20 (83,3%) из 24 детей, которым седация не проводилась, оценка по шкале DAN составила 4 и более баллов ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$  (4; 5)), т. е. при проведении аудиологического обследования на введение ушных вкладышей в наружный слуховой проход и подаче звукового импульса дети реагировали эпизодической или умеренной гримасой плача, движениями головы, нередко умеренным беспокойством.

Во второй группе наблюдения (дети после кормления грудным молоком) у 17 (56,7%) младенцев медианная оценка по шкале DAN не превышала 2 (2; 4) баллов, т. е. реакция на исследование проявлялась изменением выражения лица и/или незначительным двигательным беспокойством. Отсутствие реакции наблюдалось лишь у 1 (3,3%) ребенка.

В группе детей, получивших до и во время исследования 25% раствор глюкозы, в 19 (26,4%) наблюдениях отмечался спокойный сон, 28 (38,9%) детей реагировали на процедуру изменением выражения лица либо единичными движениями конечностей. У 12 (16,7%) обследованных отмечались эпизодическое беспокойство и недовольная гримаса. Таким образом, оценка по шкале DAN от 0 до 2 баллов наблюдалась у 59 (81,9%) из 72 пациентов. Медиана оценки по шкале DAN в данной группе наблюдения составила 1 (0; 2) балл. Только у 5 (6,9%) из 72 детей оценка по шкале DAN была 5 и более баллов, что могло затруднить интерпретацию полученных результатов (рис. 1).

Тест Крускала — Уоллиса продемонстрировал статистически значимые различия между всеми группами пациентов ( $p < 0,0001$ ). Последующий post hoc-анализ установил значимость различий в поведении младенцев между группой, где проводилась седация глюкозой, и детьми, обследованными после кормления ( $p < 0,0001$ ), а также между детьми, обследованными под седацией глюкозой, и младенцами, обследованными через час и более после кормления без седации ( $p \leq 0,0001$ ).

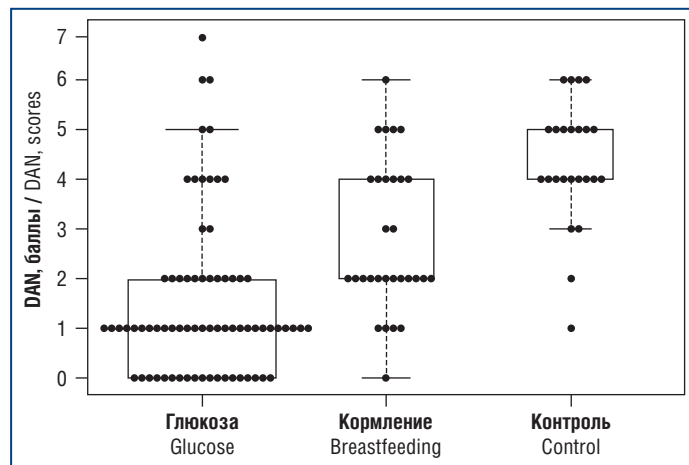


Рис. 1. Распределение детей в группах наблюдения в зависимости от оценки по шкале DAN

Fig. 1. Distribution of infants in study groups depending on the DAN scale

Таблица 1. Шкала оценки боли у новорожденных DAN [13]  
Table 1. Newborn Acute Pain (DAN) scale [13]

Показатель Paramete	Оценка Evaluation	Балл Score
Выражение лица Facial Expression	Спокойное Calm	0
	Хнычет, открывает/закрывает глаза Whines with half-cycle closing and soft opening eyes	1
	Гримаса плача: эпизодическая Distressed expression: episodic	2
	Гримаса плача: умеренная Distressed expression: moderate	3
	Гримаса плача: практически постоянная Distressed expression: persistent	4
Движения конечностей Limb Movements	Спокойные, плавные движения Calm, smooth movements	0
	Интенсивность движений небольшая, периоды возврата к спокойствию Movement intensity is light, intermittent, with return to calm	1
	Интенсивность умеренная Moderate intensity	2
	Интенсивность высокая, движения без перерывов Very marked intensity, persistent	3
Плач Vocal Expression of Pain	Не плачет No complaining	0
	Периодические стоны Moaning briefly	1
	Плач с перерывами Intermittent cries	2
	Длительный плач, завывание Long duration screams, constant roar	3

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анальгезирующие эффекты концентрированных растворов глюкозы и сахарозы, а также грудного молока, основанные на воздействии на опиатные рецепторы головного мозга новорожденных, известны, хорошо изучены и широко используются для обезболивания при малоинвазивных вмешательствах в неонатологии уже более 10 лет [14]. Однако для седации новорожденных и детей первых месяцев жизни концентрированный раствор глюкозы применен нами впервые.

Полученные результаты доказали седативный эффект грудного молока у новорожденных и младенцев в возрасте до 3 мес. При этом нами установлено, что использование концентрированного раствора глюкозы *per os* является более эффективным методом седации детей данной возрастной группы по сравнению с кормлением.

Предложенный нами способ можно использовать в сочетании с другими методами нефармакологической седации. При удовлетворительном состоянии ребенка он практически не имеет противопоказаний, поскольку ограничением для его использования является только невозможность прямого воздействия концентрированного раствора глюкозы на поверхность языка или щек, параличи и язвенно-некротический энтероколит.

В некоторых публикациях указываются такие противопоказания, как нестабильный уровень глюкозы, проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта, судороги, кардиореспираторная нестабильность, гестационный возраст менее 31 нед., однако другие авторы эти противопоказания признают относительными [15–17].

При проведении седации требуется небольшое количество глюкозы, которое не может оказать влияние на ее концентрацию в сыворотке крови: 1 мл 25% раствора содержит 0,25 г глюкозы, что эквивалентно содержанию ее в 3,5 мл грудного молока. Введенный в рот раствор глюкозы в желудок не попадает из-за мизерных количеств, а точка приложения его действия — рецепторы языка и слизистой оболочки полости рта. При других вышеперечисленных состояниях ребенка аудиологическое обследование, как правило, откладывается.

## Выводы

1. Использование 25% раствора глюкозы уменьшает реакцию дискомфорта у детей первых 3 мес. жизни при проведении им аудиологического исследования и является более эффективным по сравнению с кормлением грудным молоком.
2. Аудиологическое обследование младенцев данной возрастной группы следует проводить в течение первого часа после кормления.
3. При недостаточном седативном эффекте грудного молока для купирования беспокойства при аудиологическом исследовании данной категории пациентов следует выполнять седацию с использованием 25% раствора глюкозы.

## Литература

1. Korver A.M., Smith R.J., van Camp G. et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:16094. DOI: 10.1038/nrdp.2016.94.
2. Van Beeck Calkoen E.A., Engel M.S.D., van de Kamp J.M. The etiological evaluation of sensorineural hearing loss in children. *Eur J Pediatr*. 2019;178(8):1195–1205. DOI: 10.1007/s00431-019-03379-8.

3. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *J Early Hearing Detection and Intervention*. 2019;4(2):1–44. DOI: 10.15142/fptk-b748.
4. Awad R., Oropeza J., Uhler K.M. Meeting the Joint Committee on Infant Hearing Standards in a Large Metropolitan Children's Hospital: Barriers and Next Steps. *Am J Audiol*. 2019;28(2):251–259. DOI: 10.1044/2019\_AJA-18-0001.
5. Махачева Х.Г., Дайхес Н.А., Асхабова Л.М. Эффективность аудиологического скрининга новорожденных и детей первого года жизни. *Вопросы практической педиатрии*. 2015;10(2):78–83.
6. Чибисова С.С., Цыганкова Е.Р., Маркова Т.Г., Румянцева М.Г. Универсальный аудиологический скрининг новорожденных: достижения и проблемы. *Вестник оториноларингологии*. 2014;2:49–53.
7. Bilgen H., Ozek E., Cebeci D., Ors R. Comparison of Sucrose, Expressed Breast Milk, and Breast-Feeding on the Neonatal Response to Heel Prick. *J Pain*. 2001;2(5):301–305. DOI: 10.1054/jpai.2001.23140.
8. Логинова И.А., Дolidovich Е.Ю., Рожновская Н.И. Опыт нефармакологического метода анальгезии в неонатологии. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2011;1(13):40–47.
9. Логинова И.А. Боль и анальгезия в неонатологии. *Медицинский журнал*. 2010;2(32):19–22.
10. Yamamoto R.T., Foulds-Mathes W., Kanarek R.B. Antinociceptive actions of peripheral glucose administration. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;117:34–39. DOI: 10.1016/j.pbb.2013.12.002.
11. Левченко Л.А., Хмелевская И.Г., Агаркова Т.А. и др. Оценка и профилактика боли у новорожденных. *Innova*. 2017;6(1):31–36. (Электронный ресурс). URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_35550946\\_83663003.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_35550946_83663003.pdf) (дата обращения: 13.06.2020).
12. Kumar P., Sharma R., Rathour S. et al. Effectiveness of Various Nonpharmacological Analgesic Methods in Newborns. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(1):25–29. DOI: 10.3345/kjp.2017.05841.
13. Carbajal R., Paupe A., Hoenn E. et al. APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants. *Arch Pediatr*. 1997;4(7):623–628.
14. Lago P., Garetti E., Merazzi D. et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr*. 2009;98(6):932–939. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01291.x.
15. Танцюра Л.Д. Болевой синдром у новорожденных. Часть 1. Влияние боли на дальнейшее развитие ребенка. *Нефармакологические методы обезболивания. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина*. 2015;5(3):110–115.
16. Hatfield L.A., Chang K., Bittle M. et al. The analgesic properties of intraoral sucrose: an integrative review. *Adv Neonatal Care*. 2011;11(2):83–92.
17. Lefrak L., Burch K., Caravantes R. et al. Sucrose Analgesia: Identifying Potentially Better Practices. *Pediatrics*. 2006;118(Suppl. 2):S197–202. DOI: 10.1542/peds.2006-0913R.

## References

1. Korver A.M., Smith R.J., van Camp G. et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:16094. DOI: 10.1038/nrdp.2016.94.
2. Van Beeck Calkoen E.A., Engel M.S.D., van de Kamp J.M. The etiological evaluation of sensorineural hearing loss in children. *Eur J Pediatr*. 2019;178(8):1195–1205. DOI: 10.1007/s00431-019-03379-8.
3. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *J Early Hearing Detection and Intervention*. 2019;4(2):1–44. DOI: 10.15142/fptk-b748.
4. Awad R., Oropeza J., Uhler K.M. Meeting the Joint Committee on Infant Hearing Standards in a Large Metropolitan Children's Hospital: Barriers and Next Steps. *Am J Audiol*. 2019;28(2):251–259. DOI: 10.1044/2019\_AJA-18-0001.
5. Makhacheva Kh.G., Daykhes N.A., Askhabova L.M. The effectiveness of audiologic screening of newborns and infants of the first year of life. *Clinical practice in pediatrics*. 2015;10(2):78–83 (in Russ.).
6. Chibisova S.S., Tsygankova E.R., Markova T.G., Rumiantseva M.G. The universal audiological screening of newborn infants: achievements and challenges. *Bulletin of otorhinolaryngology*. 2014;2:49–53 (in Russ.).
7. Bilgen H., Ozek E., Cebeci D., Ors R. Comparison of Sucrose, Expressed Breast Milk, and Breast-Feeding on the Neonatal Response to Heel Prick. *J Pain*. 2001;2(5):301–305. DOI: 10.1054/jpai.2001.23140.
8. Loginova I.A., Dolidovich E.Yu., Rozhnovskaya N.I. Experience of non-pharmacological method of analgesia in neonatology. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2011;1(13):40–47 (in Russ.).

9. Loginova I.A. Pain and analgesia in neonatology. *Medical journal.* 2010;2(32):19–22 (in Russ.).
10. Yamamoto R.T., Foulds-Mathes W., Kanarek R.B. Antinociceptive actions of peripheral glucose administration. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;117:34–39. DOI: 10.1016/j.pbb.2013.12.002.
11. Levchenko L.A., Hmelevskaya I.G., Agarkova T.A. et al. Assessment and prevention of pain in newborns. *Innova.* 2017;6(1):31–36. (Electronic resource). URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_35550946\\_83663003.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_35550946_83663003.pdf) (access date: 13.06.2020) (in Russ.).
12. Kumar P., Sharma R., Rathour S. et al. Effectiveness of Various Nonpharmacological Analgesic Methods in Newborns. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(1):25–29. DOI: 10.3345/kjp.2017.05841.
13. Carbajal R., Paupe A., Hoenn E. et al. APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants. *Arch. Pediatr.* 1997;4(7):623–628.
14. Lago P., Garetti E., Merazzi D. et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr.* 2009;98(6):932–939. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01291.x.
15. Tantsiura L.D. Pain syndrome in newborns. Part I. The impact of pain on further development of a child. Non-pharmacological methods of pain relief. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 2015;5(3):110–115 (in Russ.).
16. Hatfield L.A., Chang K., Bittle M. et al. The analgesic properties of intraoral sucrose: an integrative review. *Adv. Neonatal Care.* 2011;11(2):83–92.
17. Lefrak L., Burch K., Caravantes R. et al. Sucrose Analgesia: Identifying Potentially Better Practices. *Pediatrics.* 2006;118(Suppl. 2):S197–202. DOI: 10.1542/peds.2006-0913R.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Меркулова Елена Павловна** — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии, ГУО БелМАПО, 220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3; ORCID iD 0000-0002-6533-3696.

**Устинович Константин Николаевич** — ассистент кафедры болезней уха, горла, носа, Белорусский государственный медицинский университет, 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83; ORCID iD 0000-0002-5080-0335.

**Контактная информация:** Устинович Константин Николаевич, e-mail: [UstinovichK@mail.ru](mailto:UstinovichK@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 27.04.2020, поступила после рецензирования 11.05.2020, принята в печать 25.05.2020.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Elena P. Merkulova** — *Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Republic of Belarus, 3, bld. 3, P. Brovki str., Minsk, 220013, Republic of Belarus; ORCID iD 0000-0002-6533-3696.*

**Konstantin N. Ustinovich** — *Assistant Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus, 83, pr. Dzerzhinskogo, Minsk, 220116, Republic of Belarus; ORCID iD 0000-0002-5080-0335.*

**Contact information:** *Konstantin N. Ustinovich, e-mail: [UstinovichK@mail.ru](mailto:UstinovichK@mail.ru). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 27.04.2020, revised 11.05.2020, accepted 25.05.2020.***

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-238-242

## Эффективное и безопасное лечение больных с воспалительными заболеваниями носа и носоглотки

А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко, Ю.О. Николаева

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания полости носа и околоносовых пазух занимают лидирующее место в структуре заболеваний верхних дыхательных путей. Носовое дыхание имеет решающее значение в обеспечении поступления в дыхательные пути человека необходимого количества воздуха. Кроме насыщения организма кислородом, во время дыхания через нос происходит обмен воздуха в придаточных пазухах носа. Это необходимо для поддержания нормальной микрофлоры данной области. С другой стороны, вынужденное дыхание через рот при воспалительных заболеваниях полости носа вызывает дискомфорт, снижая качество жизни, связанное со здоровьем, а также способствует развитию воспаления. Вирусное воспаление может провоцировать развитие бактериального воспаления полости носа и околоносовых пазух. Повсеместный рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам в последние годы заставил изменить подходы в терапии воспалительных процессов и обратить внимание на проверенные временем препараты местного действия. Ужесточились требования к назначению системных антибактериальных препаратов и шире стали использоваться другие возможности. В частности, препараты серебра, обладающие антисептическими и бактерицидными свойствами, позволяют избежать осложнений, ускорить выздоровление и являются отличным выбором для адекватного местного лечения острого риносинусита.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый ринит, острый риносинусит, ОРВИ, антибактериальные препараты, местное лечение, протеинат серебра.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О. Эффективное и безопасное лечение больных с воспалительными заболеваниями носа и носоглотки. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):238–242. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-238-242.

## Effective and safe treatment for the inflammatory diseases of the nose and nasopharynx

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

A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Inflammatory diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses are identified as the leading cause of upper respiratory disorders. Nose breathing is of crucial importance to provide the entry for air to get into the respiratory system. In addition to oxygen saturation, nose breathing provides the exchange of air in the paranasal sinuses. This process is required to maintain normal microflora of the nasal cavity. In contrast, mouth breathing occurring during the inflammatory diseases of the nasal cavity is associated with discomfort and poor health-related quality of life and results in inflammation. Viral inflammatory disorders often exacerbate a patient's condition and provoke bacterial inflammation. Recent widespread occurrence of antimicrobial resistance forced to change the paradigm in the treatment of inflammatory disorders and to refocus on time-proved topical therapies. Systemic antibiotics are now used only for strict indications. Other treatment options are widely applied. Thus, silver preparations characterized by antiseptic and bactericidal properties allow to avoid complications and to aid the recovery. They are the best choice of topical agents for treating acute rhinosinusitis.

**KEYWORDS:** acute rhinitis, acute rhinosinusitis, acute respiratory viral infections, antibacterial drugs, topical treatment, argentum proteinate.

**FOR CITATION:** Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Nikolaeva Yu.O. Effective and safe treatment for the inflammatory diseases of the nose and nasopharynx. Russian Medical Inquiry. 2020;4(4):238–242. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-238-242.

В последние годы происходит переоценка многих постулатов в различных областях медицины. Некоторые проблемы представляют интерес для узкого круга специалистов, другие — затрагивают практически всех. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) и ее осложнения входят в сферу интересов широкого круга специалистов и практически всего населения.

Дыхание через нос имеет решающее значение в обеспечении поступления в дыхательные пути макроорганизма подготовленного для этого и достаточного по объему возду-

ха из внешней среды. Через полость носа воздух проникает в нижележащие отделы, при этом происходит его согревание, увлажнение, частичная фильтрация и захват внешних агентов, таких как вирусы, бактерии, аллергены и т. д., путем обволакивания слизью и транспортровки в носоглотку. Поэтому если носовое дыхание адекватное, то воздух поступает в нижние дыхательные пути подготовленным для воздухообмена в чувствительных альвеолярных структурах легких.

Назальная обструкция приводит к дыханию через рот, из-за чего происходит нарушение всех функций носа и око-



лоносовых пазух. Сначала изменения носят функциональный характер, но если процесс затягивается, то функциональные изменения переходят в морфологические и структурные. К сожалению, изменения затрагивают не только слизистую оболочку полости носа, но и многие органы и системы.

Нарушение носового дыхания является ведущей причиной, которая приводит к врачу-оториноларингологу ежедневно и взрослых, и детей. Этот симптом резко ухудшает качество жизни в семейной, профессиональной, социальной и других сферах, негативно влияет на все виды деятельности [1]. Кроме того, важно помнить об анатомической и функциональной взаимосвязи между полостью носа, околоносовыми пазухами, с одной стороны, и с евстахиевой трубой и средним ухом — с другой. Назальная обструкция приводит к уменьшению уровня кислорода, препятствует полноценной аэрации не только полости носа и околоносовых пазух, но также структур среднего уха. Это, в свою очередь, приводит к повышенному накоплению  $\text{CO}_2$  и, как следствие, ощелачиванию данных областей. Снижение уровня pH и застой чрезмерного количества слизистой оболочки естественных соустьев околоносовых пазух, способствуют активному росту числа микроорганизмов, в т. ч. патогенных [2].

Острый риносинусит встречается у людей самых разных возрастов, национальностей, профессий, подверженность ему не связана с полом человека или местом его проживания. При этом острый риносинусит входит в пятерку наиболее часто встречающихся заболеваний в мире [2–4]. В современной литературе принято использование именно термина «риносинусит». В это понятие входит группа всех патологий воспалительной этиологии полости носа и околоносовых пазух. Данный термин получил широкое признание, так как доказано, что воспаление затрагивает не только слизистую оболочку полости носа, но и обязательно захватывает слизистые оболочки околоносовых пазух [5, 6].

Рост заболеваемости острым риносинуситом связан с ростом и увеличением многообразия вирусных респираторных заболеваний, распространением антибиотикорезистентных штаммов патогенных бактерий, иммунодефицитных и аллергических заболеваний во всех популяциях.

Острое воспаление, существующее длительно из-за отсутствия или неправильно подобранного лечения, может перейти в хроническую стадию. Это влечет за собой необратимые изменения слизистой оболочки носовой полости и параназальных синусов, в т. ч. стойкий отек, персистенция бактериальной инфекции. Это делает необходимым проведение своевременной противовоспалительной и антимикробной терапии в дополнение к симптоматической. Чаще всего воспалительные изменения в слизистой оболочке полости носа вызывает ОРВИ. В результате вирусного воспаления развивается острый назофарингит, в дальнейшем процесс может распространиться на другие отделы респираторного тракта. Вирусная инфекция попадает в организм человека через дыхательные пути, входными воротами, как правило, служит слизистая оболочка полости носа [7]. Очень важным моментом в профилактике развития осложнений является купирование местного воспалительного процесса.

В основе этиопатогенеза острого риносинусита лежит распространение инфекции в околоносовые пазу-

хи через естественные соустья из полости носа. Практически в 90% наблюдений начало воспалению слизистой оболочки околоносовых пазух дает вирусная инфекция [8]. Исследования последних лет показали, что в основном запускают вирусное воспаление респираторные вирусы (риновирусы, респираторно-синцитиальные, аденовирусы, коронавирусы и др.) [9]. Лизирующее действие вируса запускает реакцию, которая заключается в том, что клетки мерцательного эпителия полости носа и околоносовых пазух теряют реснички, происходит разрыхление эпителиального покрова, развивается выраженный отек слизистой оболочки. Как следствие, происходит каскадный выброс медиаторов, подавляющих воспаление, т. е. запускается противовоспалительная реакция. В результате этих изменений нарушается аэрация околоносовых пазух, замедляется мукоцилиарный клиренс, что приводит к выпоту и скоплению серозного экссудата в полости околоносовых пазух. В этих условиях увеличивается время нахождения патогенных бактерий на слизистой оболочке пазух, тем самым создаются условия для развития бактериального инфицирования [2].

В результате многих исследований установлено, что лидерами в этиологии острого бактериального риносинусита являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, которые встречаются у взрослого населения в 20–43%, 22–35% и 2–10% случаев соответственно [5].

На базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ и ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ» проводится постоянный мониторинг микрофлоры слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при остром риносинусите. С 2014 по 2019 г. наиболее часто выявляются следующие микроорганизмы: *H. influenzae* — в 30±6% случаев, *Str. pneumoniae* — 26±8%, *Staphylococcus aureus* — 13±5%, *M. catarrhalis* — 11±4%, *Pseudomonas aeruginosa* — 6±3%, не выявлено роста микрофлоры в 14±4% случаев. В 2014 г. *M. catarrhalis* уверенно занимала третье место по встречаемости, а с 2015 г. чаще стал выявляться *S. aureus*, потеснив *M. catarrhalis* на четвертое место.

Широкое использование системных антибиотиков при остром риносинусите в фазе вирусного воспаления является недопустимым. Клиницисты в ежедневной практике переоценивают роль системных антибактериальных препаратов при острых процессах, не учитывая высокую частоту спонтанного выздоровления больных при ОРВИ. К тому же распространена практика профилактического назначения системных антибактериальных препаратов во избежание развития бактериальной суперинфекции при вирусных процессах. В результате мы получаем отрицательный результат — рост антибиотикорезистентности во всех странах [10].

Системные антибактериальные препараты следует применять в терапии острого риносинусита только в случае подтверждения или обоснованного подозрения его бактериальной природы. Необходимо знать четкие признаки бактериального воспаления: выраженная лицевая боль, гнойные выделения из носа и наличие гноя в среднем носовом ходе, повышение температуры выше 38 °C [11]. В этой ситуации необходимы дополнительные лабораторные исследования, как минимум клинический анализ крови. При бактериальном риносинусите отмечаются ускорение СОЭ, выраженный нейтрофильный лейкоцитоз. Стоит отметить, что при сборе анамнеза практически все пациен-

ты говорят о плохом самочувствии, наступлении недолгого улучшения и вновь о резком ухудшении состояния.

Особенностью ЛОР-органов является их доступность для местной терапии. Поэтому следует начинать лечение с топического применения лекарственных средств. В распоряжении врачей имеется достаточный набор лекарственных средств, которые отличаются механизмом воздействия. Для эффективного применения топической терапии логично назначение лекарств последовательно исходя из механизмов их действия.

При развитии воспаления в слизистых оболочках полости носа и параназальных синусов происходит не только увеличение слизиобразования в пазухах, но и резкое изменение состава носового выпота. Это связано со снижением в его составе процента воды и увеличением содержания различных муцинов. Эти процессы ведут к повышению вязкости носового секрета, что замедляет транспорт слизи, способствует усилению адгезии и размножению патогенных микроорганизмов на слизистых оболочках верхних дыхательных путей [12].

Для разжижения носовой слизи и удаления корочек из полости носа необходимо проводить элиминационно-ирригационную терапию. Изотонические растворы на основе морской воды снижают отек и воспаление, ускоряют мукоцилиарный транспорт, что позволяет эффективно убрать патологический секрет, содержащий патогенные микроорганизмы, аллергены, пыль. Улучшение работы клеток мерцательного эпителия приводит в результате к повышению защитных свойств слизистой оболочки полости носа.

Отек слизистой оболочки и сужение естественных отверстий параназальных синусов играют важную роль в механизме развития острого риносинусита. Поэтому оправдано назначение деконгестантов короткими курсами. Классически для купирования отека слизистой оболочки и носовых раковин применяются сосудосуживающие средства на основе  $\alpha$ -адреномиметиков.

К сожалению, продленное применение данных препаратов может вызвать назальную гиперреактивность, в дальнейшем приводящую к необратимым нарушениям гистологической структуры слизистой оболочки, носовым раковинам, особенно нижним, и развитию медикаментозного ринита [13]. Заменить деконгестанты во многих случаях могут препараты, обладающие вяжущим эффектом, такие как 2% раствор протеината серебра. Протеинат серебра на протяжении долгого времени применяется в лечении широкого спектра заболеваний [14]. Активное использование системной антибактериальной терапии потеснило широкое применение местных бактерицидных препаратов. В настоящее время все чаще они возвращаются в повседневную клиническую практику, зарекомендовав себя эффективными препаратами в борьбе с воспалительными процессами.

Сиалор® обладает вяжущим, противовоспалительным, антисептическим действием. Механизм действия препарата основан на способности образующихся при диссоциации ионов серебра связываться с ДНК бактерий, препятствуя их размножению, осаждавая белки и образовывая защитную пленку из альбуминов серебра на поверхности поврежденной слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, что благоприятно влияет на ее восстановление [10, 15, 16].

Многие авторы на основе наблюдений и исследований сообщают в числе различных свойств протеината серебра о его выраженном антисептическом действии [17–21]. Важно отметить, что препарат активен в отношении пато-

генных микроорганизмов, которые чаще других вызывают развитие риносинусита: *Str. pneumoniae*, *H. influenza*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* [14].

Таким образом, использование протеината серебра позволяет сохранять баланс нормальной микрофлоры слизистой оболочки полости носа. Так как патогенная микрофлора является более чувствительной к воздействию ионов серебра [22], препарат действует избирательно. К тому же он не вызывает дисбактериоза даже при длительном использовании.

Прогресс не стоит на месте. Многие известные, проверенные и надежные средства входят в нашу жизнь в новой форме, раскрывают свои новые качества. Появление в нашей практике препарата Сиалор® (протеината серебра) позволило повысить эффективность консервативной терапии острого риносинусита. Данное лекарственное средство выпускается в заводских условиях и продается в аптеках без рецепта. Особенностью препарата является то, что он содержит два компонента: сухое вещество — протеинат серебра (таблетка) и отдельно растворитель, что позволяет длительно хранить его. При необходимости таблетку и растворитель следует соединить, и по истечении 15 мин активный раствор протеината серебра готов к применению. Хотелось бы отметить, что согласно данным в инструкции к применению Сиалор® эффективен в течение 30 сут с момента активации [23].

Важным свойством раствора Сиалор® является его сочетаемость практически со всеми лекарствами, которые используются в лечении острого риносинусита. Препарат разрешен к применению у детей с 3 лет и у взрослых. Сиалор® выпускается в двух формах: капли для детей и спрей для взрослых. Эффективность протеината серебра в современной форме раствора Сиалор® в терапии острого риносинусита способствует его широкому применению в клинической практике.

Неизменно высокая частота встречаемости риносинусита и других заболеваний верхних дыхательных путей в сочетании с растущей антибиотикорезистентностью вынуждает более тщательно подходить к подбору терапии. Воспалительные изменения слизистой оболочки полости носа вызывают нарушения носового дыхания, что негативно отражается на качестве жизни пациентов. Отрицательное влияние на организм в целом, а также возможная хронизация процесса требуют своевременного назначения противовоспалительной и антимикробной терапии в дополнение к симптоматической.

Препарат Сиалор® обладает бактерицидными и антисептическими свойствами, эффективен в отношении наиболее распространенной патогенной микрофлоры, но при этом не нарушает естественную микрофлору. Удобен для длительного хранения в неактивном состоянии, а для приготовления активного раствора требуется минимум усилий. Разные формы лекарственного препарата (капли и спрей) позволяют назначать его широкому кругу больных. Сиалор® может быть рекомендован для лечения пациентов с воспалительными заболеваниями полости носа и околоносовых пазух.

#### Благодарность

Редакция благодарит компанию ПФК «Обновление» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

#### Acknowledgement

Editorial Board is grateful to PMC "Obnovlenie" for the assistance in technical edition of this publication.

## Литература

1. Gałazka A., Migacz E., Kukwa A. et al. Association of breathing patterns and quality of life in patients with nasal obstruction. *Otolaryngol Pol.* 2018;72(1):11–15. DOI: 10.5604/01.3001.0011.5927.
2. Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S. et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2 Suppl):S1–S39. DOI: 10.1177/0194599815572097.
3. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;(23):1–298. PMID: 22764607.
4. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):e72–e112. DOI: 10.1093/cid/cis370.
5. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Еремин С.А. и др. К вопросу о топической антибактериальной терапии острых риносинуситов. *Вестник оториноларингологии.* 2019;84(2):50–56. DOI: 10.17116/otorino20198402150.
6. Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л., Ильина Г.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности гнойно-септических инфекций в оториноларингологическом отделении многопрофильного стационара г. Пензы. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2014;2(30):125–134.
7. Тарасова Г.Д., Лавренова Г.В., Куликова О.А., Мирзабекян Е.В. Вирусные заболевания ЛОР-органов. *Folia Otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae.* 2017;23(1):25–33.
8. Van Kempen M., Bachert C., van Cauwenberge P. An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections. *Rhinology.* 1999;37(3):97–103. PMID: 10567986.
9. Кочетков П.А., Лопатин А.С. Острый и хронический синусит: этиопатогенез и принципы лечения. *Практическая пульмонология.* 2005;1:10–14.
10. Зверева Н.Н. Инфекционно-воспалительные заболевания носоглотки и придаточных пазух носа при ОРЗ. *РМЖ.* 2014;22(25):1854–1857.
11. Каманин Е.И., Отвагин И.В., Козлов Р.С., Веселов А.В. Острый бактериальный риносинусит. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2008;10(1):34–46.
12. Гуров А.В. Отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Как с ним бороться? *РМЖ.* 2009;17(19):1254–1258.
13. Шиленкова В.В. Медикаментозный ринит: вопросы и ответы. *Медицинский совет.* 2017;8:112–115. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-112-115.
14. Щербakov А.Б., Корчак Г.И., Сурмашева Е.В. и др. Препараты серебра: вчера, сегодня и завтра. *Фармацевтический журнал.* 2006;5:45–57.
15. Свистушкин В.М., Шевчик Е.А. Острый риносинусит — современный взгляд на проблему. *РМЖ.* 2014;9:643–646.
16. Белов В.А., Белова О.И. Выбор препаратов серебра при лечении риносинусита в детском возрасте. *Медицинский совет.* 2016;16:60–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-16-60-63.
17. FDA Center for Drug Evaluation and Research, Pharmacy Compounding Advisory Committee materials, May 7, 1999. (Electronic resource). URL: <https://textarchive.ru/c-1486408.html>. Access date: 17.07.2020.
18. Khalandi B., Asadi N., Milani M. et al. A Review on Potential Role of Silver Nanoparticles and Possible Mechanisms of their Actions on Bacteria. *Drug Res (Stuttg).* 2017;67(2):70–76. DOI: 10.1055/s-0042-113383.
19. Hecel A., Kolkowska P., Krzywoszynska K. et al. Ag<sup>+</sup> Complexes as Potential Therapeutic Agents in Medicine and Pharmacy. *Curr Med Chem.* 2019;26(4):624–647. DOI: 10.2174/0929867324666170920125943.
20. Thunus L., Dauphin J.F., Moïny G. et al. Anti-inflammatory properties of copper, gold and silver, individually and as mixtures. *Analyst.* 1995;120(3):967–973. DOI: 10.1039/an9952000967.
21. Малавина У.С. Топические препараты для лечения воспалительных заболеваний носа и носоглотки в педиатрической практике. *РМЖ.* 2014;26:1921–1924.
22. Doer R., Bergner W. Zur Oligodinamie des Silbers. *Biochem Zeitschr.* 1922;131:351–356.
23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сиалор. (Электронный ресурс). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=78d6d881-de9f-449b-8dab-262262237c10&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=78d6d881-de9f-449b-8dab-262262237c10&t=). Дата обращения: 12.07.2020.

## References

1. Gałazka A., Migacz E., Kukwa A. et al. Association of breathing patterns and quality of life in patients with nasal obstruction. *Otolaryngol Pol.* 2018;72(1):11–15. DOI: 10.5604/01.3001.0011.5927.
2. Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S. et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2 Suppl):S1–S39. DOI: 10.1177/0194599815572097.
3. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;(23):1–298. PMID: 22764607.
4. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):e72–e112. DOI: 10.1093/cid/cis370.
5. Krivopalov A.A., Ryazancev S.V., Eremin S.A. et al. On the issue of topical antibiotic therapy of acute rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaryngologii.* 2019;84(2):50–56 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20198402150.
6. Mitrofanova N.N., Mel'nikov V.L., Il'ina G.V. et al. Clinical and epidemiological features of purulent-septic infections in the otorhinolaryngological department of a multidisciplinary hospital in Penza. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Meditsinskie nauki.* 2014;2(30):125–134 (in Russ.).
7. Tarasova G.D., Lavrenova G.V., Kulikova O.A., Mirzabekyan E.V. Viral diseases of ENT organs. *Folia Otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae.* 2017;23(1):25–33 (in Russ.).
8. Van Kempen M., Bachert C., van Cauwenberge P. An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections. *Rhinology.* 1999;37(3):97–103. PMID: 10567986.
9. Kochetkov P.A., Lopatin A.S. Acute and chronic sinusitis: etiopathogenesis and treatment principles. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2005;1:10–14 (in Russ.).
10. Zvereva N.N. Infectious and inflammatory diseases of the nasopharynx and accessory nasal sinuses in SARS. *RMJ.* 2014;22(25):1854–1857 (in Russ.).
11. Kamanin E.I., Otvagin I.V., Kozlov R.S., Veselov A.V. Acute bacterial rhinosinusitis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2008;10(1):34–46 (in Russ.).
12. Gurov A.V. Swelling of the mucous membrane of the upper respiratory tract. How to deal with it? *RMJ.* 2009;17(19):1254–1258 (in Russ.).
13. Shilenkova V.V. Rhinitis medication questions and answers. *Meditsinskiy sovet.* 2017;8:112–115 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-112-115.
14. Shcherbakov A.B., Korchak G.I., Surmasheva E.V. et al. Silver preparations: yesterday, today and tomorrow. *Farmatsevticheskiy zhurnal.* 2006;5:45–57 (in Russ.).
15. Svistushkin V.M., Shevchik E.A. Acute rhinosinusitis — modern view of the problem. *RMJ.* 2014;9:643–646 (in Russ.).
16. Belova V.A., Belov O.I. Choice of silver drugs in therapy of rhinosinusitis at children age. *Meditsinskiy sovet.* 2016;16:60–63 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-16-60-63.
17. FDA Center for Drug Evaluation and Research, Pharmacy Compounding Advisory Committee materials, May 7, 1999. (Electronic resource). URL: <https://textarchive.ru/c-1486408.html>. Access date: 17.07.2020.
18. Khalandi B., Asadi N., Milani M. et al. A Review on Potential Role of Silver Nanoparticles and Possible Mechanisms of their Actions on Bacteria. *Drug Res (Stuttg).* 2017;67(2):70–76. DOI: 10.1055/s-0042-113383.
19. Hecel A., Kolkowska P., Krzywoszynska K. et al. Ag<sup>+</sup> Complexes as Potential Therapeutic Agents in Medicine and Pharmacy. *Curr Med Chem.* 2019;26(4):624–647. DOI: 10.2174/0929867324666170920125943.
20. Thunus L., Dauphin J.F., Moïny G. et al. Anti-inflammatory properties of copper, gold and silver, individually and as mixtures. *Analyst.* 1995;120(3):967–973. DOI: 10.1039/an9952000967.
21. Malyavina U.S. Topical drugs for the treatment of inflammatory diseases of the nose and nasopharynx in pediatric practice. *RMJ.* 2014;26:1921–1924 (in Russ.).
22. Doer R., Bergner W. Zur Oligodinamie des Silbers. *Biochem Zeitschr.* 1922;131:351–356.
23. Instructions for the medical use of the drug Sialor. (Electronic resource). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=78d6d881-de9f-449b-8dab-262262237c10&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=78d6d881-de9f-449b-8dab-262262237c10&t=). Access date: 12.07.2020 (in Russ.).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Овчинников Андрей Юрьевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-7262-1151.

**Мирошниченко Нина Александровна** — д.м.н., профессор, кафедра оториноларингологии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-4213-6435.

**Николаева Юлия Олеговна** — аспирантка кафедры оториноларингологии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-7930-8259.

**Контактная информация:** Овчинников Андрей Юрьевич, e-mail: [lorent1@mail.ru](mailto:lorent1@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 24.07.2020, поступила после рецензирования 11.08.2020, принята в печать 20.08.2020.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Andrey Yu. Ovchinnikov** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7262-1151.

**Nina A. Miroshnichenko** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Otorhinolaryngology, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4213-6435.

**Yuliya O. Nikolaeva** — postgraduate student of the Department of Otorhinolaryngology, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7930-8259.

**Contact information:** Andrey Yu. Ovchinnikov, e-mail: [lorent1@mail.ru](mailto:lorent1@mail.ru). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no **conflict of interests.** Received 24.07.2020, revised 11.08.2020, accepted 20.08.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-243-246

## Особенности септопластики у пациентов старших возрастных групп

С.А. Карпищенко<sup>1,2</sup>, Г.В. Лавренова<sup>2</sup>, О.Е. Верещагина<sup>2</sup>, П.И. Гаськова<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

В представленной обзорной статье осуществлена попытка систематизировать и обобщить сведения об основных патофизиологических, биомеханических и гистологических процессах, связанных со старением, которые обуславливают прогрессирование симптомов нарушения носового дыхания или дебют этой патологии у пациентов, относящихся к старшей возрастной группе. Рассмотрен вопрос об особенностях оценки рисков вмешательства на перегородке носа с помощью различных существующих на данный момент анкет, шкал, опросников. Также освещены данные о возможности проведения хирургической коррекции носовой перегородки у больных данной категории, об отличительных чертах процедуры взятия трансплантата у больных пожилого возраста с учетом анализа гистологических закономерностей, характерных для различных участков хрящевой ткани перегородки носа. Важным аспектом является предварительное взвешивание индивидуальных рисков, т. к. от этого напрямую зависит успех операции и благоприятное течение послеоперационного периода у таких пациентов. Предоставлены данные исследований, в которых в перспективе видится возможным использование тканеинженерных трансплантатов. Предложены схемы врачебной тактики с учетом биомеханизмов старения, которые могут повлиять на эффективность лечения, намечены перспективы решения проблемы предоперационной подготовки больных, выбора метода лечения, режима дозирования лекарственных препаратов и послеоперационного ведения пациентов, перенесших септопластику.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** искривление перегородки носа, септопластика, старшая возрастная группа, возрастные изменения, нервно-мышечный тонус, нарушение носового дыхания.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Верещагина О.Е., Гаськова П.И. Особенности септопластики у пациентов старших возрастных групп. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):243–246. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-243-246.

## Septoplasty in elderly patients

S.A. Karpishchenko<sup>1,2</sup>, G.V. Lavrenova<sup>2</sup>, O.E. Vereshchagina<sup>2</sup>, P.I. Gas'kova<sup>2</sup><sup>1</sup>St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose, and Speech, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

This review article attempts to systematize and summarize the data on the major age-related pathophysiological, biomechanical, and histological processes that contribute to the progression of nasal breathing impairment or the appearance of these symptoms in elderly patients. The specifics of risk assessment of deviated septum surgery using various questionnaires and scoring systems is discussed. The article demonstrates that deviated septum surgery can be performed in these patients and addresses the specificity of donor site selection for a septal graft in elderly patients considering the histological features of various septal cartilage regions. Prior assessment of individual risks is of particular importance since it determines surgical success and favorable postoperative course in these patients. Studies addressing the perspective use of tissue-engineering transplants are unraveled. Management strategies that consider aging biomechanisms potentially affecting treatment efficacy are described. Finally, the article highlights preoperative management, treatment choice, drug dosage regimens, and postoperative management after septoplasty.

**KEYWORDS:** deviated septum, septoplasty, elderly persons, age-related disorders, neuromuscular tone, nasal breathing impairment.

**FOR CITATION:** Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Vereshchagina O.E., Gas'kova P.I. Septoplasty in elderly patients. Russian Medical Inquiry. 2020;4(4):243–246. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-243-246.

### ВВЕДЕНИЕ

Люди старшего возраста составляют в настоящее время многочисленную группу. Учитывая увеличение продолжительности жизни в последние годы, можно говорить о росте числа пациентов данной группы и во врачебной практике оториноларинголога. Одной из наиболее частых причин обращения таких пациентов к специалисту является проблема с носовым дыханием, и особенно актуальным является вопрос о возможности его коррекции с учетом риска и пользы для больного.

Септопластика на данный момент является одной из самых востребованных и популярных ринологических операций среди взрослого населения. В настоящее время основным показанием к выполнению септопластики является затруднение носового дыхания в результате искривления носовой перегородки. Однако результаты септопластики при назальной обструкции у людей с отклонением носовой перегородки не всегда являются удовлетворительными [1], особенно это касается старших возрастных групп. Причиной этого является изменение патофизиологических про-

цессов, происходящих в организме человека с возрастом: снижается нервно-мышечный тонус, нарушается функция внутреннего носового клапана, хрящевые структуры перегородки носа претерпевают возрастные изменения.

## ОСОБЕННОСТИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

В различных исследованиях были продемонстрированы биохимические, гистологические и биомеханические особенности структуры и функции хрящевой ткани носовой перегородки в связи со старением. Было выявлено замедление репаративных физиологических процессов, а возрастание количества фибробластов приводит к тому, что хрящ становится менее эластичным и хрупким [2, 3].

При анализе гистологических особенностей различных участков перегородки носа было выявлено несколько закономерностей: ее передняя свободная часть наиболее богата хондроитинсульфатом и характеризуется наибольшей плотностью хондроцитов, причем это характерно как для детского, так и для взрослого населения, тогда как в каудальной и нижней частях перегородки высокая активность роста клеток определяется лишь в детском возрасте и постепенно угасает при взрослении [3–6].

Эти данные могут быть актуальны при выборе хрящевых трансплантатов во время септопластики у пожилых людей. Кроме того, следует учитывать и толщину хрящевой части перегородки. В центральных и нижних отделах она значительно толще, что обуславливает наиболее частое использование тканей именно из этой зоны [7]. Однако выбор материала в «надежной» зоне не решает проблему при операциях у лиц старших возрастных групп в связи с морфофункциональными особенностями самой хрящевой ткани у исследуемой категории людей.

В исследовании N. Rotter et al. (2002) [2] при окраске образцов хрящевой перегородки гематоксилином-эозином в сочетании с сафранином-О количественно с помощью модифицированной шкалы Малкина было определено, что у возрастных пациентов снижается содержание протеогликана в хрящевом матриксе. Меняется его количественный и качественный состав: снижается количество хондроитинсульфатов и нарастает содержание кератинсульфата, нейтральных сахаров. Это следует учитывать при принятии хирургических решений, когда рассматривается трансплантация во время функциональных, реконструктивных и эстетических операций у пожилых людей [2]. N. Rotter et al. (2002) продемонстрировали в эксперименте возможность создания искусственной хрящевой ткани. Тканеинженерный трансплантат, полученный с помощью помещенных на специальный каркас человеческих хондроцитов и имплантированных подкожно мышам, оказался близким по естественным биохимическим и биомеханическим свойствам к ткани хряща перегородки носа [3]. Содержание гликозаминогликанов и гидроксипролина в выращенных образцах от доноров разного возраста значительно не отличалось, тогда как при исследовании хрящей у самих доноров разница в содержании этих соединений была очевидна. Подобное направление еще не получило широкого распространения из-за имеющихся противоречивых данных [7–10]. Несмотря на это, в будущем видится возможным использование искусственного хряща, в частности, у пациентов старших возрастных групп.

Существует группа пациентов, которые имели в анамнезе бессимптомную или малосимптомную девиацию

перегородки. Эти изменения могли дебютировать в связи со старением. Нарастание симптомов в связи с прогрессирующим ухудшением опорных функций хрящевой ткани и усилением отклонения перегородки носа, гипертрофией нижней носовой раковины при вазомоторных возрастных расстройствах и увеличении сопротивления носовых дыхательных путей создают отрицательное давление во время вдоха по эффекту Бернулли и подвергают разрушению внешние носовые клапаны. В итоге носовое дыхание может быть даже ухудшено при выполнении септопластики и репозиции нижних носовых раковин [11].

Объективные тесты с использованием риноманометрии показывают, что с возрастом степень носового сопротивления увеличивается [11]. Это можно объяснить ухудшением эластических свойств кожи, ее истончением или, напротив, утолщением собственного слоя кожи, атрофией мышечных структур, нарушением нервно-мышечного тонуса, изменениями в костном и хрящевом каркасе. Как следствие, это приводит к птозу кончика носа, затем постепенно нарастает гиперплазия саленных желез, расположенных на кончике и крыльях, что может приводить к утолщению крыльев носа, снижать эффективность внутреннего клапана носа, усугублять ситуацию у больных с изначально узкими носовыми ходами [11–14].

## ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА РИСКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕПТОПЛАСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

При обследовании больного перед операцией на перегородке носа следует тщательно собирать анамнез и проводить расширенное лабораторное обследование.

Причинами ухудшения носового дыхания в преклонном возрасте могут быть соматические нарушения со стороны печени, желудочно-кишечного тракта, приводящие опосредованно к атрофии слизистой оболочки полости носа из-за нарушения микроциркуляции. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология также будет непосредственно влиять на трофику тканей полости носа, обуславливая развитие каскада патоморфологических изменений сосудистой стенки, что приводит к нарушению нормального носового дыхания. Следует учитывать и влияние некоторых гипотензивных и других препаратов на нервную регуляцию сосудов слизистой оболочки, дающих осложнение в виде медикаментозного ринита, взаимосвязь между использованием сосудосуживающих средств и контролем артериального давления у пожилых пациентов, страдающих гипертонической болезнью, и т. д. Хирургу важно иметь алгоритм, максимально исключая или нивелирующий негативные факторы влияния соматических заболеваний, прогнозировать риск периоперационных осложнений, выбирая наиболее атравматичную технику операции и варианты анестезии.

С учетом приведенных выше возрастных особенностей внутриносочных тканей, наличия сопутствующих заболеваний решение провести пожилому пациенту септопластику и/или подслизистую вазотомию должно приниматься только после тщательного рассмотрения и обсуждения каждого отдельного случая консилиумом.

Для облегчения задачи можно использовать специальные опросники, которые помогают всесторонне оценить риск септопластики для того или иного пациента. Были предложены различные варианты: шкала оценки симптомов заложенности носа NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation) в сочетании с оценкой времени восстановления слизистой оболочки

носа (Nasal Mucociliary Clearance time — MCCt) [15], ринохирургический вопросник NSQ (Nasal Surgical Questionnaire) с визуальными аналоговыми шкалами [16], краткая форма опроса о состоянии здоровья из 12 пунктов SF-12 (12-item Short Form Health Survey) [17], общий опросник для оценки состояния придаточных пазух и носа SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test 22) [17, 18], специальный электронный ресурс для определения качества жизни, связанного со здоровьем, — 15D (15-dimensional Standardized Self-administered Health-related Quality of Life Instrument) [18], анкета для определения состояния здоровья носа NHS (Nasal Health Survey) [19].

С одной стороны, данные определенных исследований показали, что результаты септопластики у пожилых достаточно хорошие и незначительно отличаются от таковых в более молодых возрастных группах [19–21]. По данным проведенного проспективного исследования типа «случай — контроль», Habesoglu et al. (2015) [15] отмечают, что снижение баллов по шкале NOSE и MCCt, а значит, и улучшение носового дыхания наблюдалось в одинаковой степени как в контрольной (пациенты до 40 лет с искривлением носовой перегородки), так и в исследуемой (пациенты старше 65 лет с искривлением носовой перегородки) группе в послеоперационном периоде. Однако достоверные различия были выявлены при оценке индекса Glasgow Benefit Inventory (GBI) — анкеты Глазго, определяющей степень пользы хирургического вмешательства для пациента: у контрольной группы он был заметно выше, чем у исследуемой. Интересно, что снижение показателей шкалы NOSE было связано с высокими показателями GBI, и эта статистически значимая зависимость показывает, что у молодых пациентов с более высокими баллами по GBI результаты септопластики, а значит, и качество жизни будут выше. Этот же тезис доказывает еще ряд ученых, которые выяснили, что качество жизни для больных старше 65 лет после септопластики не изменяется или повышается, но статистически незначимо, хотя по шкалам, специфичным для оценки носового дыхания, результаты становятся лучше [17, 22, 23]. Таким образом, пожилой возраст все же оказывает влияние на успех хирургической коррекции перегородки носа, особенно на ее послеоперационный период.

Чтобы решить вопрос о подходе к лечению у пожилых больных, необходимо, прежде всего, грамотно оценить тяжесть заболевания. Интересную гипотезу выдвигают M.L. Hütönen et al. (2012) [18]: критическая оценка первичных клинических проявлений девиации перегородки носа имеет важнейшее значение при решении вопроса о том, следует ли назначать хирургическое или другое лечение отдельным пациентам. Во время исследования оценивалась эффективность оперативного лечения путем регистрации симптомов до и после операции. Качество жизни по результатам анкетирования 15D в старших возрастных группах и среди пациентов, у которых изначально наблюдались легкие симптомы, становилось хуже после вмешательства. Таким образом, необходимо назначать адекватное консервативное лечение для пожилых людей, прежде чем рассматривать операцию. Септопластика повысит качество жизни только в том случае, если наблюдается умеренное или тяжелое нарушение носового дыхания, иначе операция может даже ухудшить качество жизни, особенно при выполнении ее у пожилого пациента с легкими симптомами затруднения носового дыхания [18].

## ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Особой категорией пациентов являются пожилые люди, страдающие различными формами хронических полипозных риносинуситов, у которых, с учетом сопутствующей возрастной патологии, методом выбора лечения чаще всего является медикаментозная терапия или локальное удаление полипов полости носа, доступных обзору при передней риноскопии. Однако эффект интраназального применения лекарственных препаратов может быть снижен из-за наличия у пациента девиации хряща носовой перегородки. В большинстве случаев удаление полипов полости носа заключается в освобождении полости носа от полипозных масс, при условии отсутствия блокирования носовых ходов измененными внутриносвыми структурами, в первую очередь искривлением перегородки носа [24]. В настоящее время объем хирургического лечения определяется также по результатам мультиспиральной или конусно-лучевой компьютерной томографии придаточных пазух носа, в результате которой устанавливаются показания для операции на перегородке носа как первый этап санации полости и придаточных пазух носа [25, 26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, структурные и гистологические изменения в тканях носовой перегородки, возникающие в процессе старения, могут привести к ухудшению симптомов у людей с уже существующей девиацией носовой перегородки или к проявлению признаков патологии у ранее бессимптомных больных. Проведение септопластики у пациентов старших возрастных групп может быть достаточно эффективным при адекватной оценке коморбидного фона, объективном анализе симптомов нарушения носового дыхания и грамотно выбранной тактике ведения пожилого пациента. Врачу необходимо как можно точнее и тщательнее оценить тяжесть носовой обструкции и сопутствующей патологии, чтобы принять решение о проведении хирургического лечения, т. к. при отсутствии веских показаний в результате данного вмешательства качество жизни пациента может значительно снизиться.

## Литература/References

1. Van Egmond M.M., Rovers M.M., Hendriks C.T., van Heerbeek N. Effectiveness of septoplasty versus non-surgical management for nasal obstruction due to a deviated nasal septum in adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:500. DOI: 10.1186/s13063-015-1031-4.
2. Rotter N., Tobias G., Lebl M. et al. Age-related changes in the composition and mechanical properties of human nasal cartilage. *Arch Biochem Biophys*. 2002;403(1):132–140. DOI: 10.1016/S0003-9861(02)00263-1.
3. Rotter N., Bonassar L.J., Tobias G. et al. Age dependence of biochemical and biomechanical properties of tissue-engineered human septal cartilage. *Biomaterials*. 2002;23(15):3087–3094. DOI: 10.1016/S0142-9612(02)00031-5.
4. Vetter U., Pirsig W., Helbing G. et al. Patterns of growth in human septal cartilage: a review of new approaches. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1984;7(1):63–74. DOI: 10.1016/S0165-5876(84)80054-3.
5. Vetter U., Pirsig W., Heinze E. Growth activity in human septal cartilage: age-dependent incorporation of labeled sulfate in different anatomic locations. *Plast Reconstr Surg*. 1983;71(2):167–171. DOI: 10.1097/00006534-198302000-00001.
6. Vetter U., Heit W., Helbing G. et al. Growth of the human septal cartilage: cell density and colony formation of septal chondrocytes. *Laryngoscope*. 1984;94(9):1226–1229. DOI: 10.1288/00005537-198409000-00016.
7. Rotter N., Aigner J., Naumann A. et al. Cartilage reconstruction in head and neck surgery: comparison of resorbable polymer scaffolds for tissue engineering of human septal cartilage. *J Biomed Mater Res*. 1998;42(3):347–356. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4636(19981205)42:3<347::AID-JBM2>3.0.CO;2-J.

8. Chia S.H., Schumacher B.L., Klein T.J. et al. Tissue-engineered human nasal septal cartilage using the alginate-recovered-chondrocyte method. *Laryngoscope*. 2004;114(1):38–45. DOI: 10.1097/00005537-200401000-00006.
9. Haisch A., Duda G.N., Schroeder D. et al. The morphology and biomechanical characteristics of subcutaneously implanted tissue-engineered human septal cartilage. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262(12):993–997. DOI: 10.1007/s00405-005-0935-0.
10. Christophel J.J., Chang J.S., Park S.S. Transplanted tissue-engineered cartilage. *Arch Facial Plast Surg*. 2006;8(2):117–122. DOI: 10.1001/archfaci.8.2.117.
11. Al Suliman Y., Valdes C.J., Tewfik M.A. Sinonasal Disorders in Elderly Patients. *Curr Otorhinolaryngol. Rep*. 2020;8:50–54. DOI: 10.1007/s40136-020-00274-x.
12. Grymer L., Rosborg J. The aging nose: Long-term results following plastic septal surgery. *J Laryngol Otol*. 1987;101(4):363–365. DOI: 10.1017/S0022215100101793.
13. Patterson C.N. The aging nose: characteristics and correction. *Otolaryngol Clin North Am*. 1980;13(2):275–288. DOI: 10.1016/S0030-6665(20)32367-7.
14. Lee J.W., McHugh J., Kim J.C. et al. Age-Related Histologic Changes in Human Nasal Cartilage. *JAMA Facial Plast Surg*. 2013;15(4):256–262. DOI: 10.1001/jamafacial.2013.825.
15. Habesoglu M., Kilic O., Caypinar B., Onder S. Aging as the Impact Factor on Septoplasty Success. *J Craniofac Surg*. 2015;26(5):e419–e422. DOI: 10.1097/SCS.0000000000001879.
16. Shiryayeva O., Tarangen M., Gay C. et al. Preoperative Signs and Symptoms as Prognostic Markers in Nasal Septoplasty. *Int J Otolaryngol*. 2017;2017:4718108. DOI: 10.1155/2017/4718108.
17. Baumann I. Quality of life before and after septoplasty and rhinoplasty. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2010;9:Doc06.
18. Hytönen M.L., Lilja M., Mäkitie A.A. et al. Does septoplasty enhance the quality of life in patients? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:2497–2503. DOI: 10.1007/s00405-012-1931-9.
19. Becker S.S., Dobratz E.J., Stowell N. et al. Revision Septoplasty: Review of Sources of Persistent Nasal Obstruction. *Am J Rhinol*. 2008;22(4):440–444. DOI: 10.2500/ajr.2008.22.3200.
20. Serifoglu I., Oz İ.İ., Damar M. et al. Relationship between the degree and direction of nasal septum deviation and nasal bone morphology. *Head Face Med*. 2017;13:3. DOI: 10.1186/s13005-017-0136-2.
21. Rainsbury J.W. The place of rhinoplasty in the ageing face. *J Laryngol Otol*. 2010;124(2):115–118. DOI: 10.1017/S0022215109990892.
22. Busaba N.Y., Hossain, M. Clinical Outcomes of Septoplasty and Inferior Turbinate Reduction in the Geriatric Veterans' Population. *Am J Rhinol*. 2004;18(6):343–347. DOI: 10.1177/194589240401800601.
23. Buckland J.R., Thomas S., Harries P.G. Can the Sino-nasal Outcome (SNOT-22) be used as a reliable outcome measure for successful septal surgery? *Clin Otolaryngol*. 2003;28:43–47. DOI: 10.1046/j.1365-2273.2003.00663.x.
24. Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Станчева О.А. Последствия ринологических операций. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016;22(1):91–94. [Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Stancheva O.A. Consequences of rhinological operations. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016;22(1):91–94 (in Russ.)].
25. Карпищенко С.А., Александров А.Н., Баранская С.В., Фаталиева А.Ф. Коррекция перегородки носа при вмешательствах на верхнечелюстной пазухе. *Российская оториноларингология*. 2018;2:44–47. [Karpishchenko S.A., Aleksandrov A.N., Baranskaya S.V., Fatalieva A.F. Correction of the nasal septum during interventions in the maxillary sinus. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2018;2:44–47 (in Russ.)]. DOI: 10.18692/1810-4800-2018-2-44-47.
26. Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Фаталиева А.Ф., Карпов А.А. Коррекция перегородки носа при эндоскопической эндоназальной дакриоцисториностомии. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;25(4):15–20. [Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Fatalieva A.F., Karpov A.A. Correction of the nasal septum in endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;25(4):15–20 (in Russ.)].

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Карпищенко Сергей Анатольевич** — д.м.н., профессор, директор, ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; заведующий кафедрой оториноларингологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-1124-1937.

**Лавренова Галина Владимировна** — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-3537-0226.

**Верещагина Ольга Евгеньевна** — к.м.н., заведующая оториноларингологическим отделением, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-9480-6547.

**Гаськова Полина Ивановна** — студентка 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-8733-6524.

**Контактная информация:** Верещагина Ольга Евгеньевна, e-mail: wereschagina@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 31.06.2020, поступила после рецензирования 13.07.2020, принята в печать 27.07.2020.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Sergey A. Karpishchenko** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose, and Speech, 9, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 198013, Russian Federation; Head of the Department of Otorhinolaryngology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1124-1937.

**Galina V. Lavrenova** — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3537-0226.

**Olga E. Vereshchagina** — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Otorhinolaryngological Department, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9480-6547.

**Polina I. Gas'kova** — student of the 5th course of the Medical Faculty, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8733-6524.

**Contact information:** Olga E. Vereshchagina, e-mail: wereschagina@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 31.06.2020, revised 13.07.2020, accepted 27.07.2020.**



DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-247-253

## Массивная холестеатома височной кости у пациентов, перенесших санирующую операцию открытого типа

И.А. Аникин<sup>1</sup>, Н.Н. Хамгушкеева<sup>1</sup>, А.Д. Князев<sup>1</sup>, Т.А. Бокучава<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ГБОУЗ «МОКБ им. П.А. Баяндина», Мурманск, Россия

### РЕЗЮМЕ

Ведущей проблемой хирургического лечения холестеатомы височной кости является возможный рецидив заболевания. Он может проявляться в виде резидуальной или рекуррентной холестеатомы. Санирующие операции открытого типа позволяют уменьшить риск развития рецидива холестеатомы вследствие лучшей визуализации полостей височной кости как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде, а также предупредить развитие отогенных внутричерепных осложнений. Несмотря на открытое ведение трепанационной полости, рецидивы холестеатомы встречаются в практике отохирургов, а их бессимптомное течение может приводить к поздней диагностике заболевания. В данной статье описаны 3 клинических наблюдения рецидива холестеатомы с развитием выраженных деструктивных процессов в височной кости и интракраниальных осложнений после выполненных ранее санирующих операций открытого типа. Особенности данных наблюдений заключаются в скрытом течении данной холестеатомы и отсутствии признаков рецидива заболевания при проведении базового оториноларингологического обследования с применением отомикроскопии и эндоскопии. Также данные наблюдения подчеркивают важность выполнения магнитно-резонансной томографии среднего уха в диффузионно-взвешенном режиме у пациентов с холестеатомой височной кости как в рамках предоперационного исследования, так и в послеоперационном периоде.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** холестеатома, среднее ухо, височная кость, хирургическая тактика, трепанация, радикальная операция на среднем ухе.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Аникин И.А., Хамгушкеева Н.Н., Князев А.Д., Бокучава Т.А. Массивная холестеатома височной кости у пациентов, перенесших санирующую операцию открытого типа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):247–253. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-247-253.

## Massive cholesteatoma of the temporal bone after open-cavity surgery

I.A. Anikin<sup>1</sup>, N.N. Khamgushkeeva<sup>1</sup>, A.D. Knyazev<sup>1</sup>, T.A. Bokuchava<sup>2</sup><sup>1</sup>St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose, and Speech, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>P.A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Murmansk, Russian Federation

### ABSTRACT

Potential recurrence is a key challenge of the surgical interventions for temporal bone cholesteatoma. It manifests with the residual or recurrent cholesteatoma. Open surgical techniques reduce the recurrence of cholesteatoma due to the better visualization of temporal bone cavities both intraoperatively and postoperatively and also prevent otogenic intracranial complications. However, even despite open-cavity surgeries, cholesteatoma recurrences are still common in ENT practice while their asymptomatic course often results in the late diagnosis. This article describes three case reports of cholesteatoma recurrences with significant destructive lesions of the temporal bone and intracranial complications after prior open-cavity surgical interventions. These case reports are of interest due to the latent course of cholesteatoma and the lack of disease recurrence signs revealed by the standard ENT examination using otomicroscopy and endoscopy. Finally, these case reports highlight the importance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the middle ear in patients with temporal bone cholesteatoma both in the preoperative and postoperative period.

**KEYWORDS:** cholesteatoma, middle ear, temporal bone, surgical strategy, trephination, radical mastoidectomy.

**FOR CITATION:** Anikin I.A., Khamgushkeeva N.N., Knyazev A.D., Bokuchava T.A. Massive cholesteatoma of the temporal bone after open-cavity surgery. Russian Medical Inquiry. 2020;4(4):247–253. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-247-253.

### ВВЕДЕНИЕ

Холестеатома височной кости — кистоподобное образование, состоящее из ороговевающего плоскоклеточного эпителия кожного типа, расположенное в полостях височной кости и способное вызывать в процессе своего роста воспалительную реакцию и резорбтивные процессы в прилежащих костных тканях [1, 2].

На современном этапе развития медицины возможно исключительно оперативное лечение холестеатомы височной кости любой этиологии, заключающееся в ее радикальном удалении [3–5].

Ведущая проблема данных санирующих вмешательств связана с возможным рецидивом заболевания, которое может проявляться в виде резидуальной холестеатомы (при

неполном удалении матрикса холестеатомы из полостей височной кости) или рекуррентной (при ее новообразовании) вследствие сохранения нарушения вентиляции височной кости или хронического воспаления в барабанной полости [3, 4].

Выделяют две основные методики проведения saniрующих вмешательств при холестеатоме височной кости: операции закрытого типа (canal wall up mastoidectomy), при которых сохраняется задняя стенка наружного слухового прохода, и операции открытого типа (радикальная операция, canal wall down mastoidectomy) с удалением задней стенки наружного слухового прохода и формированием единой радикальной трепанационной полости [3, 5, 6]. Операция открытого типа ухудшает дальнейшее качество жизни пациента вследствие затруднения самопроизвольного дренирования трепанационной полости, что приводит к пожизненному ограничению контактов с водой и постоянному наблюдению у оториноларинголога [3, 5]. Тем не менее данная методика значительно улучшает визуализацию труднодоступных отделов височной кости, тем самым снижая риск сохранения в них эпидермальной ткани [3, 6]. Также радикальная операция служит профилактикой отогенных внутричерепных осложнений, а в случае их развития является обязательной к исполнению с обнажением твердой мозговой оболочки [7].

Общеизвестно, что открытые saniрующие операции позволяют с высокой вероятностью избежать рецидива холестеатомы, что исключает необходимость проведения повторных хирургических вмешательств [8, 9]. Однако рецидивы холестеатомы после радикальных операций все же встречаются в практике отохирургов, при этом образования могут достигать больших размеров вследствие скрытого течения, что требует дополнительного исследования указанной проблемы.

В данной статье нами представлены показательные клинические наблюдения массивной холестеатомы височной кости после выполненных saniрующих операций открытого типа.

## Клиническое наблюдение 1

Пациент Ю., 14 лет, поступил на обследование в ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России с диагнозом: Двусторонний хронический гнойный средний отит. Состояние после неоднократных saniрующих операций на правом и левом ухе.

При поступлении предъявлял жалобы на снижение слуха на оба уха, больше на левое.

Из анамнеза заболевания известно, что выделения из ушей беспокоят с 3 лет. Пациент перенес неоднократные операции по поводу хронического гнойного среднего отита, осложненного холестеатомой: радикальные операции с двух сторон в раннем детстве, реконструктивные слухоулучшающие операции на правом ухе в 2013 г., на левом ухе в 2014 г., реоперация на левом ухе в 2018 г. В 2013 г. была выполнена аденотомия.

При проведении отомикроскопии: левое ухо — наружный слуховой проход широкий, трепанационная полость больших размеров, полностью эпидермизирована, мастоидальный сегмент трепанационной полости глубокий, спайки между «шпорой» канала лицевого нерва и верхней стенкой трепанационной полости, неотимпанальная мембрана серая, без дефектов, отделяемого нет.

Правое ухо — наружный слуховой проход широкий, трепанационная полость больших размеров, свободная, полностью эпидермизирована, мастоидальный сегмент трепанационной полости глубокий, неотимпанальная мембрана серая, без дефектов, отделяемого нет. Признаков рецидива холестеатомы не было обнаружено.

Трепанационные полости с двух сторон также были осмотрены с помощью ригидного эндоскопа диаметром 3 мм с углом обзора 25° — данных за рецидив холестеатомы нет.

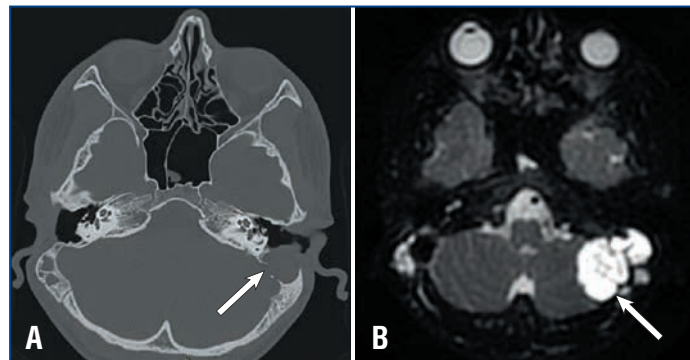
Головокружение, спонтанный нистагм не зафиксированы. По заключению вестибулолога — вестибулярная функция компенсирована.

Вследствие отсутствия четких ответов при проведении тональной пороговой аудиометрии выполнена регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, выявившая правостороннюю кондуктивную тугоухость I степени, левостороннюю смешанную тугоухость IV степени с преобладанием сенсоневрального компонента.

На мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) височных костей было выявлено: слева — послеоперационная трепанационная полость, барабанный сегмент трепанационной полости воздушный, мастоидальный сегмент субтотально заполнен неоднородным содержимым мягкотканной и жидкостной плотности, дефект костного ложа сигмовидного синуса, кортикальной пластинки верхушки сосцевидного отростка протяженностью 11–12 мм; справа — послеоперационная трепанационная полость, сегменты трепанационной полости воздушны, мягкотканное содержимое в сохраненных верхушечных и перисинуозных ячейках сосцевидного отростка (рис. 1А).

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) среднего уха в диффузионно-взвешенном режиме (diffusion weighted imaging, DWI): слева идентифицирована гигантская холестеатома сосцевидного отростка размером 34×37×30,4 мм с распространением в заднюю черепную ямку, с компрессией левой гемисферы мозжечка; справа — холестеатомные массы в сохранившихся единичных ячейках сосцевидного отростка (рис. 1В).

*Интраоперационные находки.* Хирургическое вмешательство было проведено в условиях многокомпонентной анестезии с интубацией трахеи под контролем мониторинга лицевого нерва. При отсепаровке эпидермальной выстилки мастоидального сегмента трепанационной по-



**Рис. 1.** Холестеатома в мастоидальном сегменте трепанационной полости с распространением в заднюю черепную ямку (обозначена стрелкой): А — МСКТ височных костей; В — МРТ среднего уха в DWI-режиме

**Fig. 1.** Cholesteatoma in the mastoid segment of the trepanation cavity spreading onto the posterior fossa (arrow): А — spiral CT of the temporal bones; В — DW-MRI of the middle ear

лости обнаружено: нижние отделы полости сосцевидного отростка obturрованы опухолевидным кистоподобным образованием, при проведении его пункции получена жидкость желто-зеленого цвета. Данное образование расчленено, опорожнено, его стенки отсепарованы от прилежащих тканей и удалены. После чего определено, что нижние отделы полости сосцевидного отростка до его верхушки заполнены холестеатомными массами. Выполнена расширенная мастоидэктомия. Выявлено, что вследствие деструктивного роста холестеатомы в медиальном направлении костная стенка задней черепной ямки отсутствовала на протяжении от верхушки сосцевидного отростка до заднего полукружного канала (рис. 2А). Холестеатома распространялась до луковицы яремной вены, выстилающая неизмененную твердую мозговую оболочку задней черепной ямки (рис. 2В). Холестеатомные массы удалены. Эпидермальная выстилка резецирована частично. Полное ее удаление было невозможно вследствие риска травматизации структур задней черепной ямки. Полукружные каналы интактны. Распространения холестеатомы в тимпанальный сегмент трепанационной полости не было отмечено. Выполнена пластика наружного слухового прохода. Патологическая ткань отправлена на гистологическое исследование.

Послеоперационный период протекал без осложнений. По результатам гистологического исследования операционного материала верифицирована холестеатома. Пациенту рекомендована saniрующая реоперация на правом ухе в плановом порядке.

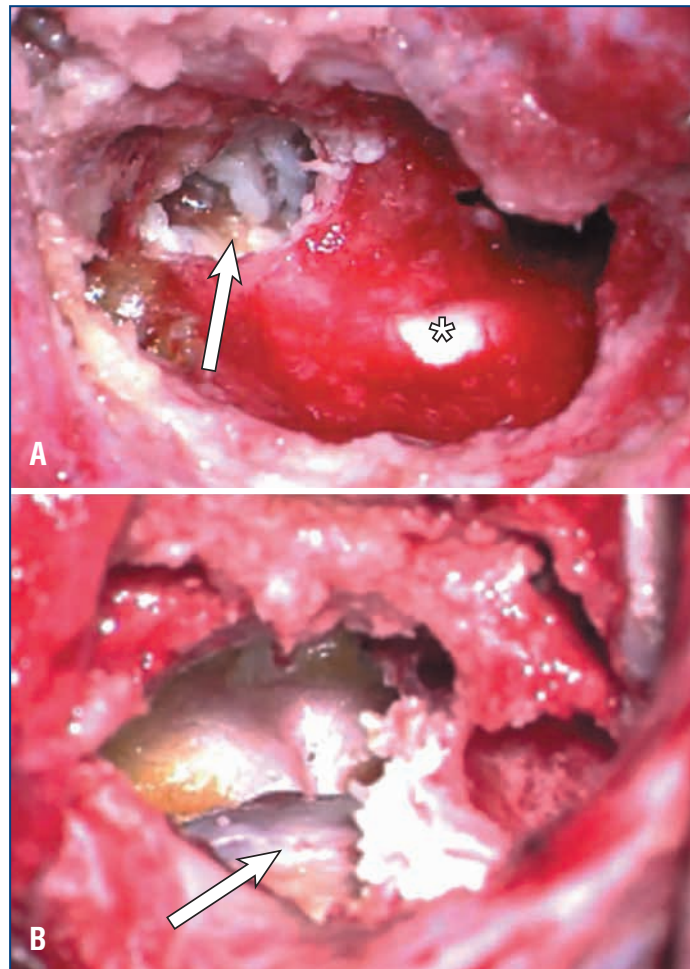
## Клиническое наблюдение 2

Пациентка Д., 54 года, обследована в ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России с диагнозом: Двусторонний хронический средний отит. Предоперационный парез мимической мускулатуры справа от 2016 г. Состояние после радикальной операции с лабиринтотомией на правом ухе от 2017 г.

Пациентка предъявляла жалобы на снижение слуха на правое ухо, периодические, необильные выделения из правого уха, единичные эпизоды головокружения при резком изменении положения тела, асимметрию лица.

Выделения из правого уха беспокоят с 2014 г. В 2016 г. на фоне очередного обострения правостороннего хронического среднего отита отметила асимметрию лица. Из представленной медицинской документации стало известно, что в 2017 г. была выполнена радикальная операция с лабиринтотомией справа по поводу супралабиринтной апикальной холестеатомы височной кости, после чего выделения из уха значительно уменьшились.

При проведении отомикроскопии: правое ухо — наружный слуховой проход широкий, трепанационная полость больших размеров, полностью эпидермизирована, отсутствуют латеральный и частично передний полукружные каналы, лицевой нерв четко не обозрим, дефект крыши аттика, через который визуализируется пульсирующая твердая мозговая оболочка средней черепной ямки, неотимпанальная мембрана серая, состоятельна, отделяемого нет. Левое ухо — наружный слуховой проход широкий, свободный, барабанная перепонка серая, точечный центральный дефект в задневерхнем квадранте, отделяемого нет. Признаков рецидива холестеатомы обнаружено не было.



**Рис. 2.** Этапы saniрующей операции: А — дефект костной стенки задней черепной ямки, заполненный холестеатомой (отмечен стрелкой); холестеатомные массы (отмечены \*); В — твердая мозговая оболочка, покрытая эпидермальной тканью (отмечена стрелкой)

**Fig. 2.** Surgical steps: A — the defect (arrow) of the bony wall of the posterior fossa with cholesteatoma (asterisk); B — dura mater covered with epidermal tissue (arrow)

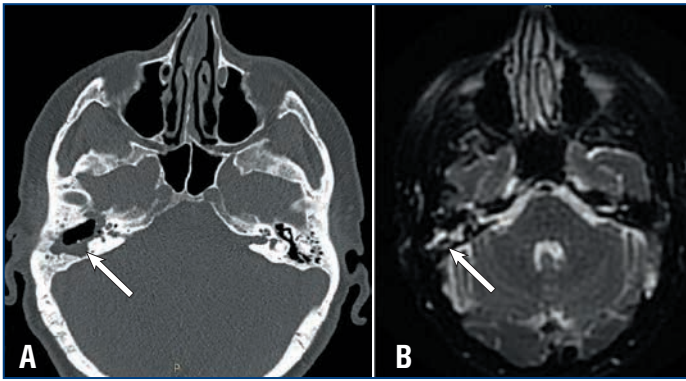
При осмотре трепанационной полости с помощью ригидных угловых эндоскопов данных за рецидив холестеатомы также получено не было.

Функция лицевого нерва справа соответствовала VI степени (паралич) по классификации House — Brackmann.

Пациентка консультирована у вестибулолога — декомпенсации вестибулярной функции не выявлено.

По данным тональной пороговой аудиометрии — правосторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени.

На МСКТ височных костей визуализировалось: справа — послеоперационная трепанационная полость, дефект крыши трепанационной полости протяженностью 13 мм, латеральный полукружный канал не дифференцируется, передний полукружный канал сохранен в виде фрагмента размером 5 мм, тимпанальный отдел канала лицевого нерва не прослеживается, цепь слуховых косточек отсутствует, барабанный и мастоидальный сегменты субтотально заполнены мягкотканым содержимым с ровными контурами; слева — барабанная полость пневматизирована, цепь слуховых косточек визуализируется, расположена типично, антрум больших размеров, воздушный, пневматический тип строения сосцевидного отростка (рис. 3А).



**Рис. 3.** Холестеатома в мастоидальном сегменте трепанационной полости (обозначена стрелкой): А — МСКТ височных костей; В — МРТ среднего уха в DWI-режиме

**Fig. 3.** Cholesteatoma in the mastoid segment of the trepanation cavity (arrow): A — spiral CT of the temporal bones; B — DW-MRI of the middle ear

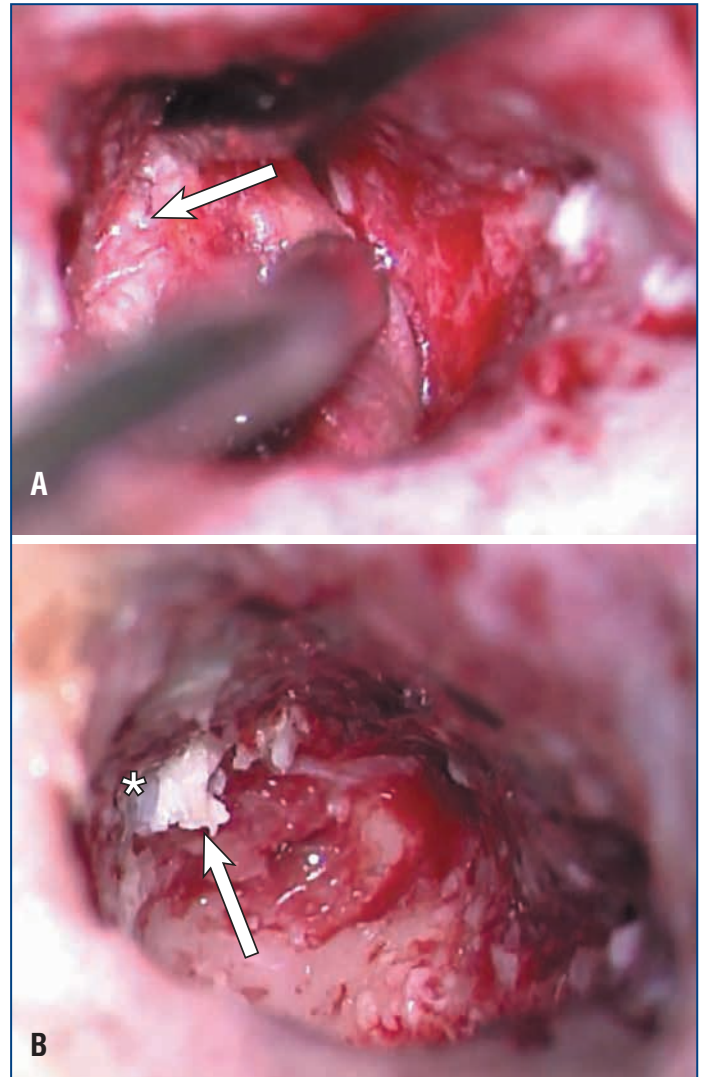
На МРТ среднего уха в DWI-режиме: справа — холестеатомные массы в барабанной полости и сохранившихся единичных глубоких ячейках сосцевидного отростка (рис. 3В).

**Интраоперационные находки.** Хирургическое вмешательство было проведено в условиях многокомпонентной анестезии с интубацией трахеи. Вскрыта трепанационная полость. После отсепаровки эпидермальной выстилки мастоидального сегмента трепанационной полости обнаружена холестеатома, имеющая плотную, хорошо васкуляризованную капсулу (рис. 4А). Холестеатома покрывала верхнюю стенку мастоидального сегмента трепанационной полости, плотно прилегала к оголенной твердой мозговой оболочке средней черепной ямки (дефект крыши трепанационной полости 13–15 мм), заполняла синодуральный угол и распространялась в разрушенный передний полукружный канал (рис. 4В). Бором сглажены края мастоидального сегмента трепанационной полости, доудален фронтальный полукружный канал. Холестеатома иссечена. Неотимпанальная мембрана представлена хрящевой пластинкой, резецирована. Барабанная полость totally заполнена холестеатомой и фиброзной тканью. Цепь слуховых косточек отсутствует. Патологические ткани удалены из барабанной полости. Отмечено, что лицевой нерв уже был пересечен на предыдущей операции в области коленчатого ганглия, проксимальный его конец свободно располагался в барабанной полости. Резецирован выступающий проксимальный конец лицевого нерва. Аутохрящом ушной раковины и аутофасцией височной мышцы произведена obturация тимпанального устья слуховой трубы. Выполнена пластика наружного слухового прохода. Патологическая ткань отправлена на гистологическое исследование. Холестеатома гистологически подтверждена.

В послеоперационном периоде пациентка направлена на консультацию к нейрохирургу для решения вопроса об оперативном вмешательстве по поводу реиннервации мимической мускулатуры справа.

### Клиническое наблюдение 3

Пациент М., 53 года, поступил на обследование в ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России с диагнозом: Правосторонний хронический гнойный средний отит. Состояние после радикальной операции на правом ухе от 1972 г.



**Рис. 4.** Этапы санирующей операции: А — холестеатома в мастоидальном сегменте трепанационной полости (отмечена стрелкой); В — холестеатома (отмечена стрелкой), стелющаяся по оголенной твердой мозговой оболочке средней черепной ямки (отмечена \*)

**Fig. 4.** Surgical steps: A — cholesteatoma in the mastoid segment of the trepanation cavity (arrow); B — cholesteatoma (arrow) spreading onto the dura mater of the middle fossa (asterisk)

Предъявлял жалобы на прогрессирующее снижение зрения, на снижение слуха на правое ухо.

Выделения из правого уха беспокоят с раннего детства. В 1972 г. пациенту была выполнена санирующая операция открытого типа по поводу правостороннего хронического среднего отита, осложненного холестеатомой. В послеоперационном периоде отмечалось незначительное нарушение слуховой функции. Причиной обращения за медицинской помощью стало периодически появляющееся ощущение яркого света в глазах с прогрессирующей потерей видения предметов в течение последних 5 мес., в связи с чем пациенту было проведено комплексное офтальмологическое, неврологическое и онкологическое обследование.

При проведении флуоресцентной ангиографии сетчатки выявлены признаки отека диска зрительного нерва с двух сторон. При офтальмологическом электрофизиологическом обследовании (электроретинография, зрительные

вызванные корковые потенциалы) — нарушение общего электрогенеза сетчатки, нарушение проведения в III нейроне (ганглиозные клетки сетчатки) с двух сторон.

На МСКТ орбит патологических изменений глазных яблок и зрительных нервов не было выявлено. В области сосцевидного отростка правой височной кости визуализировалось образование мягкой тканной плотности, что послужило причиной направления пациента на консультацию к отоларингу.

При проведении отомикроскопии: правое ухо — наружный слуховой проход широкий, трепанационная полость больших размеров, свободная, полностью эпидермизирована, неотимпанальная мембрана серая, без дефектов, отделяемого нет. Признаков рецидива холестеатомы нет.

При проведении эндоскопии трепанационной полости ригидными угловыми эндоскопами данных за рецидив холестеатомы также получено не было.

По данным тональной пороговой аудиометрии — правосторонняя смешанная тугоухость I степени.

На МСКТ височных костей: справа — послеоперационная трепанационная полость, барабанный сегмент трепанационной полости воздушный, цепь слуховых косточек не определяется, мастоидальный сегмент трепанационной полости субтотально заполнен содержимым мягкой тканной плотности, костное ложе сигмовидного синуса не прослеживается, дефект костной стенки средней и задней черепных ямок протяженностью 42 мм (рис. 5).

На МРТ среднего уха в стандартных режимах (МРТ среднего уха в DWI-режиме не проводилось вследствие выполненного ранее обследования): справа выявлено опухолевидное образование в полости сосцевидного отростка размером 42×38×28 мм с распространением в заднюю черепную ямку, плотно контактирующее с правым сигмовидным синусом, гипоинтенсивное в T1 и гиперинтенсивное в T2, что могло соответствовать картине холестеатомы.

**Интраоперационные находки.** Хирургическое вмешательство было проведено в условиях многокомпонентной анестезии с интубацией трахеи. Вскрыта трепанационная полость, отсепарована ее эпидермальная выстилка. Обнаружена холестеатома больших размеров, заполняющая мастоидальный сегмент трепанационной полости и врастающая в структуры сосцевидного отростка. Выполнена расширенная мастоидотомия. По ходу удаления холестеатомных масс были визуализированы дефект в костной стенке средней и задней черепных ямок, обнаженная твердая мозговая оболочка. Холестеатома врастала под задний полукружный канал к луковице яремной вены. Данное образование выделено единым блоком и удалено. Проведена тимпанотомия с ревизией барабанной полости. Патологической ткани в тимпанальном сегменте трепанационной полости не обнаружено. Молоточек и наковальня отсутствуют. Суперструктуры стремени подвижны. Неотимпанальная мембрана уложена на головку стремени. Выполнена пластика наружного слухового прохода. Патологическая ткань отправлена на гистологическое исследование. Верифицирована холестеатома.

В дальнейшем пациент обследован нейрохирургом и нейроофтальмологом, выявлено, что причиной снижения зрения послужило развитие вялотекущего базального менингита на фоне хронического воспаления среднего уха, что в свою очередь привело к застойным явлениям и атрофии зрительных нервов.

На сегодняшний день все пациенты находятся под динамическим наблюдением. Рецидива холестеатомы не отмечается. Контрольная МРТ среднего уха в DWI-режиме



**Рис. 5.** МСКТ височных костей: дефект костной стенки задней черепной ямки (отмечен стрелкой); в мастоидальном сегменте трепанационной полости мягкотканное образование (холестеатома) (отмечено \*)

**Fig. 5.** Spiral CT of the temporal bones: the defect of the bony wall of the posterior fossa (arrow); soft-tissue masses (cholesteatoma) in the mastoid segment of the trepanation cavity (asterisk)

запланирована через каждые 6 мес. на протяжении 1 года, далее 1 раз в год в течение 3 лет, затем каждые 3 года для исключения рецидива холестеатомы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленных нами клинических наблюдениях рецидив заболевания мог быть обусловлен формированием как резидуальной, так и рекуррентной холестеатомы.

Причинами интраоперационного сохранения эпидермальной ткани и последующий ее рост с формированием резидуальной холестеатомы являются недостаточная ревизия труднодоступных отделов височной кости, а также сложность визуальной дифференцировки матрикса холестеатомы от прилежащих мягких тканей (метаплазированная слизистая оболочка, грануляционная, рубцовая ткань, оболочка лицевого нерва при деструкции его костного канала) [3, 8]. Объем удаляемой костной ткани сосцевидного отростка во время проведения санлирующей операции открытого типа всегда индивидуален и зависит от распространенности патологического процесса. Считается, что формирование обширной трепанационной полости со вскрытием глубоких верхушечных клеток сосцевидного отростка, ретрофациальных, инфра- и супралабиринтных ячеек не является обязательным при минималь-

ном поражении сосцевидного отростка холестеатомным процессом, т. к. излишняя радикальность приводит к формированию глубокого мастоидального сегмента трепанационной полости, затрудняющего его дренирование. Также при проведении обширной трепанации сосцевидного отростка повышается риск интраоперационной травматизации прилежащих структур (лицевой нерв, полукружные каналы, сигмовидный синус). С другой стороны, применение щадящих техник при выполнении saniрующих операций может привести к недооценке распространения холестеатомного процесса и в свою очередь стать причиной формирования резидуальной холестеатомы [3, 6, 8].

В описанных нами наблюдениях холестеатомы располагалась в глубоких структурах сосцевидного отростка, а ее рецидив мог быть связан с недостаточным объемом выполненной ранее мастоидотомии. У пациентки Д. также имелись предпосылки в виде пневматического строения сосцевидного отростка, с хорошо развитыми воздушными клетками вблизи прилежащих анатомических структур, что подтверждалось при рассмотрении КТ височной кости с контралатеральной стороны. Это в свою очередь могло привести к распространению холестеатомы в более глубокие отделы височной кости и сохранению ее ткани вследствие недостаточного объема предыдущего оперативного вмешательства, вызванного риском травматизации прилежащих анатомических образований.

С другой стороны, отсутствие должного ухода за трепанационной полостью в послеоперационном периоде может привести к длительному течению воспалительных реакций с формированием избыточной грануляционной ткани и последующим запечатыванием участков мастоидального сегмента спаечным процессом [4, 8]. Эпидермальная выстилка данных замкнутых участков впоследствии может дать начало формированию рекуррентной холестеатомы вследствие отсутствия пути дренирования кератиновых масс. Расположение холестеатомы в отграниченном пространстве под фиброзной тканью и эпидермальной выстилкой не позволяет отоларингу визуально контролировать состояние трепанационной полости и выявить рецидив заболевания при проведении отомикроскопии и эндоскопии, что можно было наблюдать в представленных клинических наблюдениях.

В современной отоларингии принятым является проведение КТ височных костей в рамках предоперационного обследования пациентов с хроническим средним отитом, осложненным холестеатомой височной кости. Данное исследование позволяет оценить наличие и объем костно-деструктивных изменений, особенности расположения анатомических структур, выраженность пневматизации височной кости и наличие патологического субстрата в ее полостях [4, 10]. Однако КТ не позволяет дифференцировать холестеатому от других тканей схожей плотности [4, 5].

Единственным на сегодняшний день неинвазивным исследованием, способным подтвердить наличие холестеатомы височной кости, является МРТ среднего уха в DWI-режиме. Данная методика позволяет с высокой достоверностью (чувствительность 81% и специфичность 100%) [11] выявить холестеатому размером более 5 мл [3, 5, 12].

В первых двух представленных наблюдениях МРТ среднего уха в DWI-режиме ранее не проводилось и выполнено в нашей клинике впервые в рамках предоперационного обследования. Важно отметить, что данные, полученные при базовом оториноларингологическом обследовании (отсутствие выраженной клинической картины, наличие большой, су-

хой трепанационной полости), отсутствие явных признаков холестеатомного процесса при проведении отомикроскопии и эндоскопии трепанационных полостей и наличие тугоухости IV степени с преобладанием сенсоневрального компонента в обоих случаях ставили под вопрос необходимость повторного хирургического вмешательства. Именно выявленная при проведении МРТ среднего уха в DWI-режиме холестеатомы стала причиной выполнения расширенной радикальной операции для полного удаления патологических тканей.

В мировой литературе имеются различные взгляды на послеоперационное ведение пациентов, имеющих хронический гнойный средний отит, осложненный холестеатомой. В современной отоларингии наблюдается тенденция вытеснения ревизионных вмешательств (операций «второго» взгляда) для исключения рецидива холестеатомы проведением МРТ среднего уха в DWI-режиме [3, 5, 12]. Данное неинвазивное исследование, несомненно, экономически выгодней для медицинских организаций и безопасней для пациента, чем повторное оперативное вмешательство [12]. Тем не менее вероятность ложноотрицательных результатов, особенно при малых размерах холестеатомы (менее 5 мл), требует длительного динамического наблюдения пациента в послеоперационном периоде [11, 12]. Исходя из вышесказанного, пациентам в описанных клинических наблюдениях было рекомендовано проведение контрольной МРТ среднего уха в DWI-режиме каждые 6 мес. на протяжении 1 года, далее 1 раз в год на протяжении 3 лет и далее каждые 3 года для исключения рецидива холестеатомы в отдаленном послеоперационном периоде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные нами клинические случаи демонстрируют, что даже после выполнения обширных saniрующих операций открытого типа при холестеатоме височной кости риск ее рецидива сохраняется. Этот факт диктует необходимость регулярного длительного наблюдения за данной группой пациентов в послеоперационном периоде. При этом отсутствие визуальных признаков рецидива холестеатомы в трепанационной полости при проведении отомикроскопии или эндоскопии не является единственным способом его контроля. Инвазивный рост холестеатомы, длительное бессимптомное течение и риск развития интракраниальных осложнений требуют планового неоднократного выполнения МРТ среднего уха в DWI-режиме в отсроченном послеоперационном периоде для раннего выявления рецидива. Также данное исследование должно быть включено в рамки предоперационного обследования пациентов при saniрующих вмешательствах для более точного определения границ распространения холестеатомы, что позволит снизить риск сохранения эпидермальной ткани в труднодоступных участках височной кости и тем самым уменьшит вероятность рецидива образования.

## Литература

- Linder T.E., Shah S., Martha A.S. et al. Introducing the "ChOLE" Classification and Its Comparison to the EAONO/JOS Consensus Classification for Cholesteatoma Staging. *Otol Neurotol.* 2019;40(1):63–72. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002039.
- Аникин М.И., Канафьев Д.М., Аникин И.А., Бокучава Т.А. Холестеатомы среднего уха: определение, вопросы классификации и этиопатогенеза (краткий обзор литературных данных). Часть I. *Российская оториноларингология.* 2016;3(82):115–124. DOI: 10.18692/1810-4800-2016-3-115-124.

3. Аникин И.А., Бокучава Т.А., Хамгушкеева Н.Н. и др. Ревизионное хирургическое вмешательство у больных с хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой, перенесших санлирующую операцию с тимпанопластикой. Российская оториноларингология. 2017;1(86):9–10. DOI: 10.18692/1810-4800-2017-1-9.
4. Das S., Dutta M., Panja T., Sinha R. Chronic draining ear and cholesteatoma recidivism: a retrospection from clinical, imaging, and surgical perspectives. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2019;57(3):133–139. DOI: 10.5152/tao.2019.4266.
5. Castle J.T. Cholesteatoma Pearls: Practical Points and Update. 2018;12(3):419–429. DOI: 10.1007/s12105-018-0915-5.
6. Tomlin J., Chang D., McCutcheon B., Harris J. Surgical Technique and Recurrence in Cholesteatoma: A Meta-Analysis. Audiol Neurootol. 2013;18(3):135–142. DOI: 10.1159/000346140.
7. Конеченкова Н.Е., Накатис Я.А., Пашчинин А.Н., Бабияк В.И. Основы неотложной оториноларингологии. Пособие для врачей. СПб.: Знание; 2014.
8. Pareschi R., Lepera D., Nucci R. Canal wall down approach for tympanomastoid cholesteatoma: long-term results and prognostic factors. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2019;39(2):122–129. DOI: 10.14639/0392-100X-2237.
9. Cho Y.S., Hong S.D., Chung K.W. Revision surgery for chronic otitis media: characteristics and outcomes in comparison with primary surgery. Auris Nasus Larynx. 2010;37:18–22. DOI: 10.1016/j.anl.2009.01.014.
10. Thukral C.L. Role of High Resolution Computed Tomography in Evaluation of Pathologies of Temporal Bone. J Clin Diagn Res. 2015;9(9):7–10. DOI: 10.7860/jcdr/2015/12268.6508.
11. Vercruyse J.P., De Foer B., Pouillon M. The value of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of primary acquired and residual cholesteatoma: a surgical verified study of 100 patients. Eur Radiol. 2006;16:1461. DOI: 10.1007/s00330-006-0160-2.
12. Choi D.L., Gupta M.K., Rebello R., Archibald J.D. Cost-comparison analysis of diffusion weighted magnetic resonance imaging (DWMRI) versus second look surgery for the detection of residual and recurrent cholesteatoma. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019; 48 (1):58. DOI: 10.1186/s40463-019-0384-1.

## References

1. Linder T.E., Shah S., Martha A.S. et al. Introducing the “ChOLE” Classification and Its Comparison to the EAONO/JOS Consensus Classification for Cholesteatoma Staging. Otol Neurotol. 2019;40(1):63–72. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002039.
2. Anikin M.I., Kanafev D.M., Anikin I.A., Bokuchava T.A. The middle ear cholesteatoma: definition, classification and etiopathogenesis issues (brief literature review). Part I. Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2016;3(82):115–124 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2016-3-115-124.
3. Anikin I.A., Bokuchava T.A., Khamgushkeeva N.N. et al. Revision surgical intervention in patients with chronic suppurative otitis media with cholesteatoma after sanitation operations with tympanoplasty. Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2017;1(86):9–10 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2017-1-9.
4. Das S., Dutta M., Panja T., Sinha R. Chronic draining ear and cholesteatoma recidivism: a retrospection from clinical, imaging, and surgical perspectives. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2019;57(3):133–139. DOI: 10.5152/tao.2019.4266.
5. Castle J.T. Cholesteatoma Pearls: Practical Points and Update. 2018;12(3):419–429. DOI: 10.1007/s12105-018-0915-5.
6. Tomlin J., Chang D., McCutcheon B., Harris J. Surgical Technique and Recurrence in Cholesteatoma: A Meta-Analysis. Audiol Neurootol. 2013;18(3):135–142. DOI: 10.1159/000346140.
7. Konechenkova N.E., Nakatis Ya.A., Pashchinin A.N., Babiyak V.I. Basic emergency otorhinolaryngology. Guidelines for practitioners. Saint-Petersburg: Znanie; 2014 (in Russ.).
8. Pareschi R., Lepera D., Nucci R. Canal wall down approach for tympanomastoid cholesteatoma: long-term results and prognostic factors. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2019;39(2):122–129. DOI: 10.14639/0392-100X-2237.
9. Cho Y.S., Hong S.D., Chung K.W. Revision surgery for chronic otitis media: characteristics and outcomes in comparison with primary surgery. Auris Nasus Larynx. 2010;37:18–22. DOI: 10.1016/j.anl.2009.01.014.
10. Thukral C.L. Role of High Resolution Computed Tomography in Evaluation of Pathologies of Temporal Bone. J Clin Diagn Res. 2015;9(9):7–10. DOI: 10.7860/jcdr/2015/12268.6508.

11. Vercruyse J.P., De Foer B., Pouillon M. The value of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of primary acquired and residual cholesteatoma: a surgical verified study of 100 patients. Eur Radiol. 2006;16:1461. DOI: 10.1007/s00330-006-0160-2.
12. Choi D.L., Gupta M.K., Rebello R., Archibald J.D. Cost-comparison analysis of diffusion weighted magnetic resonance imaging (DWMRI) versus second look surgery for the detection of residual and recurrent cholesteatoma. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019; 48 (1):58. DOI: 10.1186/s40463-019-0384-1.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Аникин Игорь Анатольевич** — д.м.н., профессор, руководитель отдела разработки и внедрения высокотехнологических методов лечения, ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID iD 0000-0003-2977-2656.

**Хамгушкеева Наталия Николаевна** — к.м.н., научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологических методов лечения, ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID iD 000-0002-4276-651X.

**Князев Антон Дмитриевич** — врач-ординатор, ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID iD 0000-0002-4201-5564.

**Бокучава Татьяна Анатольевна** — к.м.н., заведующая оториноларингологическим отделением Мурманской областной клинической больницы им. П.А. Баяндина, 183035, Россия, г. Мурманск, ул. Академика Павлова, д. 6; ORCID iD 0000-0002-7332-9224.

**Контактная информация:** Князев Антон Дмитриевич, e-mail: kad94@inbox.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 08.05.2020, поступила после рецензирования 27.05.2020, принята в печать 01.06.2020.

## ABOUT THE AUTHORS:

**Igor A. Anikin** — Dr. of Sci., Professor, Head of the Division of the Development and Introduction of High-Tech Treatment Methods, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose, and Speech, 9, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 198013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2977-2656.

**Nataliya N. Khamgushkeeva** — Cand. of Sci., researcher of the Division of the Development and Introduction of High-Tech Treatment Methods, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose, and Speech, 9, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 198013, Russian Federation; ORCID iD 000-0002-4276-651X.

**Anton D. Knyazev** — resident, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose, and Speech, 9, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 198013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4201-5564.

**Tat'yana A. Bokuchava** — Cand. of Sci., Head of Otorhinolaryngological Department, P.A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, 6, Academician Pavlov str., Murmansk, 183035, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7332-9224.

**Contact information:** Anton D. Knyazev, e-mail: kad94@inbox.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 08.05.2020, revised 27.05.2020, accepted 01.06.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-254-258

## Опыт эндоскопической септопластики

С.А. Карпищенко<sup>1,2</sup>, О.Е. Верещагина<sup>2</sup>, Е.О. Теплова<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

В данной статье представлен обзор современных методик хирургического лечения искривленной перегородки носа в аспекте сравнения традиционных и эндоскопических подходов в септопластике. Обсуждаются актуальные вопросы анатомии и физиологии носовой перегородки, влияющие на сопутствующие патологические процессы в полости носа и соседних с нею структурах. Рассмотрены традиционные и эндоскопические методы септопластики, выделены показания, преимущества и ограничения каждого подхода. Подробно освещен спектр возможных оперативных вмешательств на соседних структурах полости носа, при которых первым этапом необходима коррекция на искривленном участке перегородки носа. Предлагаемая тактика лечения пациентов с сочетанной патологией внутренних структур полости носа обусловлена прогностически благоприятным протеканием хронических процессов в полости носа в послеоперационном периоде и возможностью адекватного ухода за носовой полостью в последующем. В статье представлен опыт коллектива авторов в проведении хирургической коррекции перегородки носа у пациентов ринологического профиля с применением эндоскопического контроля на всех этапах оперативного лечения. Описаны несомненные преимущества данной методики как в ходе хирургического вмешательства, так и в перспективном послеоперационном наблюдении и уходе за полостью носа.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эндоскопическая септопластика, перегородка носа, ринологический профиль, конусно-лучевая компьютерная томография придаточных пазух носа, новообразование полости носа.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Теплова Е.О. Опыт эндоскопической септопластики. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(4):254–258. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-254-258.

## Clinical experience with endoscopic septoplasty

S.A. Karpishchenko<sup>1,2</sup>, O.E. Vereshchagina<sup>2</sup>, E.O. Teplova<sup>2</sup><sup>1</sup>St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose, and Speech, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

This article reviews current surgical techniques for a deviated septum and, in particular, focuses on the comparison of conventional and endoscopic approaches to septoplasty. Relevant issues of the anatomy and physiology of the nasal septum affecting the course of the comorbidities of the nasal cavity and the surrounding structures are discussed. The conventional and endoscopic approaches to septoplasty, indications, the benefits and drawbacks of each technique are addressed. The authors highlight the spectrum of the potential surgical procedures to the surrounding structures with the correction of the deviated septum as the first step. This surgical strategy in patients with the combined disorders of the internal structures of the nasal cavity is accounted for by the favorable course of the chronic conditions of the nasal cavity in the postoperative period and the possibility for providing adequate care for the nasal cavity. This article describes authors' experience with the surgical correction of the deviated septum using endoscopic approach at all steps of the surgery. Clear advantages of this techniques in terms of both intraoperative accuracy and postoperative care for the nasal cavity are uncovered.

**KEYWORDS:** endoscopic septoplasty, nasal septum, rhinological patients, conus beam computed tomography of the paranasal sinuses, nasal tumor.

**FOR CITATION:** Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Teplova E.O. Clinical experience with endoscopic septoplasty. Russian Medical Inquiry. 2020;4(4):254–258. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-254-258.

### ВВЕДЕНИЕ

Самой распространенной операцией у пациентов ринологического профиля является вмешательство на перегородке носа [1]. Тщательный отбор пациентов для проведения септопластики, диагностика изменений функции носового дыхания имеют важное значение для положительного исхода операции.

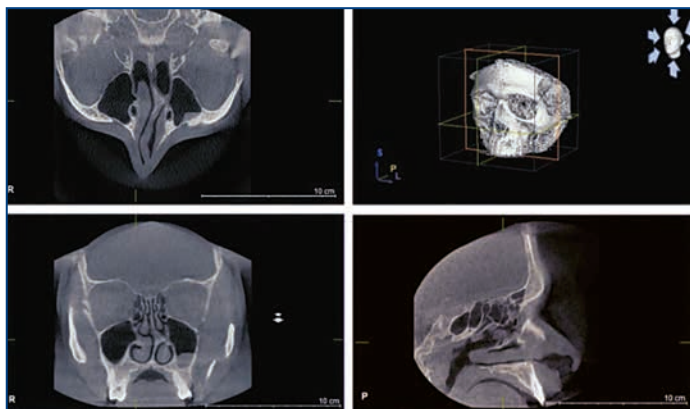
Основными жалобами пациентов с искривлением носовой перегородки являются затруднение носового дыхания, заложенность носа, стекание слизи по задней стенке глотки,

головная боль, частые синуситы, неэффективность применения сосудосуживающих капель, носовые кровотечения, снижение обоняния.

### ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПЕРЕГОРОДКЕ НОСА

В настоящее время в арсенале врача-оториноларинголога имеется большой выбор диагностических исследований, позволяющих с высокой вероятностью оце-





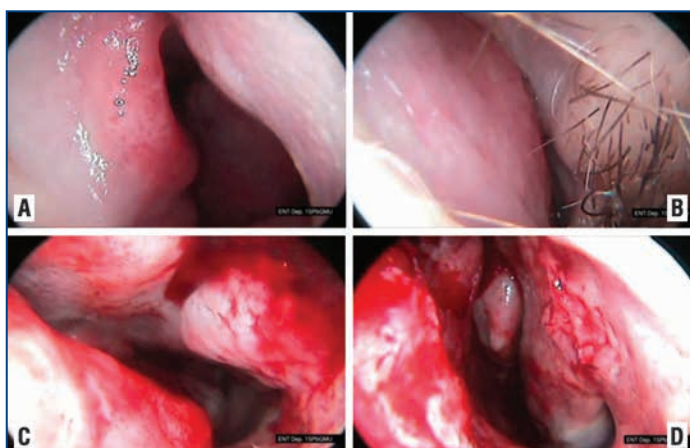
**Рис. 1.** Конусно-лучевая компьютерная томография придаточных пазух носа

**Fig. 1.** Conus beam computed tomography of the paranasal sinuses



**Рис. 2.** Эндоскопическое изображение девиации перегородки носа влево по типу гребня при осмотре полости носа ригидным эндоскопом с углом зрения 0 градусов

**Fig. 2.** Endoscopic image of the deviated septum (left septal crest) when examining the nasal cavity using a rigid nasal endoscope



**Рис. 3.** Этапы выполнения эндоскопической септопластики: А, В – дооперационное эндоскопическое исследование искривленного участка перегородки носа; С – этап резекции искривленного хрящевое фрагмента перегородки носа; D – послеоперационный эндоскопический вид полости носа после удаления искривленного фрагмента перегородки носа

**Fig. 3.** Surgical steps of endoscopic septoplasty: A, B – a portion of the deviated septum (preoperative endoscopic view); C – the resection of the deviated septal cartilage; D – nasal cavity after the resection of the deviated septum (postoperative endoscopic view)

нить степень деформации перегородки носа и ее влияние на функцию полости носа. «Золотым стандартом» диагностики патологических изменений внутренних структур полости носа являются рентгенологическое исследование костей и придаточных пазух носа, компьютерная томография придаточных пазух носа в коронарной и аксиальной проекциях, позволяющие оценить состояние носоглотки, строение глубоких отделов перегородки носа, что недоступно при обычном осмотре передних отделов полости носа (рис. 1) [2].

Следует учитывать, что не каждое искривление перегородки носа является причиной нарушения носового дыхания и требует хирургической коррекции, это определяют другие методы исследования дыхательной функции носа. Например, активная передняя риноманометрия позволяет идентифицировать наличие или отсутствие признаков нарушения носового дыхания и оценить эффективность хирургического вмешательства на внутренних структурах полости носа. Осмотр полости носа и носоглотки при помощи ригидных эндоскопов с различным углом зрения (0, 30, 45, 70 градусов) позволяет визуально оценить все особенности строения внутренних структур полости носа и носоглотки, определить объем и тактику хирургического лечения при необходимости (рис. 2). Существуют различные вариации операций на перегородке носа, такие как кристотомия, подслизистая резекция перегородки носа, эндоскопическая септопластика. Названия вмешательств отражают механизм воздействия на измененные участки перегородки носа. Классическая подслизистая резекция перегородки носа — основополагающий метод коррекции искривленной перегородки носа, при котором выполняется резекция и удаление патологически измененных хрящевых и костных участков перегородки носа, доступных обзору при использовании различных носовых зеркал и налобного осветителя. Особенностью этого подхода является затрудненная оценка воздействия на задние участки перегородки носа и отсутствие полноценного контроля хирургических манипуляций в полости носа.

Применение в ринохирургической практике микроскопической техники позволяет оценить состояние глубоких структур полости носа более детально, чем при использовании налобных осветителей. Эндоскопическая септопластика является альтернативным подходом в хирургическом лечении искривленной носовой перегородки. Эндоскопический подход позволяет выводить изображение на экран монитора и осуществлять контроль всех этапов интраназальных манипуляций (рис. 3). С момента его введения в практику были разработаны многочисленные методы, каждый из которых имеет свои преимущества и ограничения.

Искривленные участки перегородки носа могут иметь разное расположение, они не только затрудняют носовое дыхание, но и способствуют развитию воспалительных процессов в соседних структурах полости носа. Локально измененный участок перегородки носа (шип, гребень), вклинивающийся в соседние структуры полости носа, может стать причиной не только затрудненного носового дыхания из-за обтурации половины носа, но и головной боли, которая усиливается при отеке слизистой оболочки полости носа. Этиопатогенез головной боли в этом случае связан с раздражением сенсорной части нервного волокна в месте контакта слизистой оболочки искривленного участка перегородки носа и нижней носовой рако-

вины. В литературе сообщается, что хирургическое лечение таких риногенных головных болей более эффективно, чем медикаментозное [3]. При смещении перегородки носа на уровне средней носовой раковины блокируется просвет среднего носового хода в результате плотного прижатия средней носовой раковины к медиальной стенке полости носа и, как следствие, нарушается вентиляция остиомеатального комплекса, что приводит к развитию хронического синусита. Кроме того, искривление перегородки носа на этом уровне затрудняет доступ к медиальной стенке полости носа в проекции слезного мешка в случае оперативного лечения хронического стеноза слезовыводящих путей. Транссептальный доступ к клиновидной и лобной пазухам является одним из наиболее распространенных, так как обеспечивает полный эндоскопический контроль всех интраназальных хирургических манипуляций и позволяет хирургу точно выполнить алгоритм ревизии этих пазух.

Особой спецификой обладают ревизионные вмешательства на смещенной носовой перегородке, когда первично выполненная септум-операция была проведена под местной анестезией или методом подслизистой резекции перегородки носа с применением налобного осветителя. Такая практика, к сожалению, не способствовала адекватному и глубокому контролю изменений внутренних структур полости носа, что отрицательно влияло на качество проводимого лечения. Операции на перегородке носа без применения эндоскопической техники чреваты более частыми и разнообразными осложнениями в отличие от эндоскопически ассистированных. Самое распространенное осложнение — носовое кровотечение из глубоких отделов полости носа длительно неидентифицированной локализации. Только эндоскопическая коррекция искривленного участка перегородки носа позволяет точно выявить источник кровотечения и применить соответствующий способ воздействия на него.

## СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

На кафедре оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России накоплен большой опыт ведения больных ринологического профиля. За последний год было проведено 977 оперативных вмешательств на внутренних структурах полости носа, из них изолированных вмешательств на перегородке носа — 529. Весь перечень операций на перегородке носа выполнялся совместно с подслизистой вазотомией нижних носовых раковин. Эндоскопическая коррекция перегородки носа в сочетании с эндоскопической синусохирургией выполнялась в 398 случаях. Эндоскопическая лазерная дакриоцисториностомия в сочетании с вмешательством на перегородке носа применялась у 18 пациентов [4, 5]. В 9 случаях эндоскопический подход к резекции измененного участка перегородки носа потребовался у пациентов с новообразованиями полости носа, располагающимися за девиацией носовой перегородки, препятствующей доступу к цели операции. У пациентов, страдающих хроническим полипозным риносинуситом с вовлеченными в патологический процесс всеми пазухами носа, в 129 из 298 случаев наблюдалось S-образное смещение перегородки носа. В результате этой патологии снижается вентиляция придаточных пазух носа и нарушается их дренаж, что способствует развитию хронического воспаления и формирует замкнутый круг прогрессирующего роста полипов. Поэ-

тому так важно во время вмешательства на околоносовых пазухах устранить также и девиацию перегородки носа, чтобы в послеоперационном периоде обеспечить полноценный доступ солевых растворов и топических кортикостероидов в область остиомеатального комплекса и решетчатого лабиринта и тем самым обеспечить эффективность оперативного лечения.

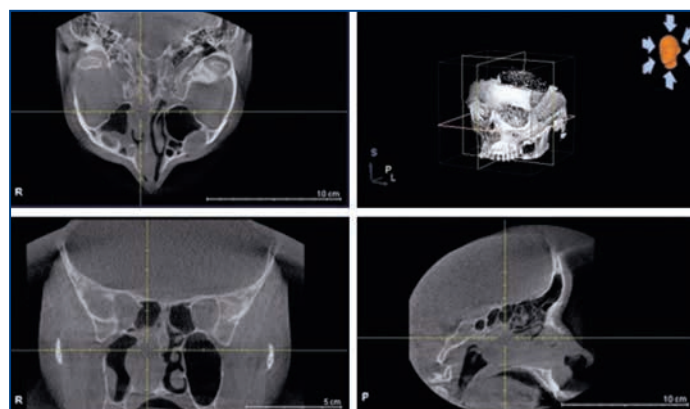
Из всего сказанного можно сделать вывод, что операция на искривленной перегородке носа является не только одним из ведущих методов восстановления носового дыхания, но и основным этапом доступа к прилежащим структурам полости носа [6]. При этом ключевую роль в хирургическом лечении патологических состояний внутренних структур полости носа играет эндоскопическое ассистирование, которое позволяет проводить вмешательства разного уровня сложности.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С., 40 лет, поступила в оториноларингологическое отделение ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России в плановом порядке с диагнозом «Искривление перегородки носа. Новообразование правой половины носа» и жалобами на одностороннее затруднение носового дыхания, заложенность носа и рецидивирующие правосторонние носовые кровотечения.

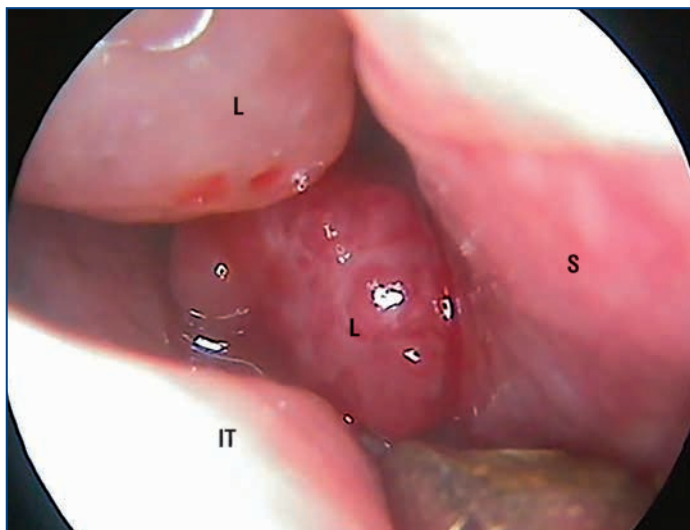
Известно, что впервые заложенность правой половины носа отметила около 10 мес. назад на фоне перенесенного переохлаждения. Курсы длительно проводимой консервативной терапии не дали положительного эффекта. Пациентке были выполнены конусно-лучевая компьютерная томография придаточных пазух носа и эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки. По результатам первого исследования описана мягкотканная тень, распространяющаяся от середины правой средней носовой раковины до правой хоаны в глубоких отделах полости носа (рис. 4). Результаты эндоскопического осмотра выявили новообразование округлой формы, исходящее из задних отделов правой половины носа, полноценный осмотр которого был затруднен искривленным участком перегородки носа (рис. 5).

Для доступа к средним отделам полости носа первоначально была произведена эндоскопическая септопластика носа с предварительной анемизацией и инфильтрацией слизистой оболочки [7]. После выделения и удаления ис-



**Рис. 4.** Конусно-лучевая компьютерная томография придаточных пазух носа: выявлено искривление перегородки носа и новообразование правой половины носа

**Fig. 4.** Conus beam computed tomography of the paranasal sinuses: deviated septum and right-sided nasal tumor



**Рис. 5.** Эндоскопическое изображение правой половины полости носа: новообразование, исходящее из-за гребня перегородки носа (L – новообразование, S – перегородка носа, IT – нижняя носовая раковина)

**Fig. 5.** Endoscopic view of the right-sided nasal tumor originating from behind the septal ridge (L – lesion, S – septum, IT – inferior turbinate)

кривленных участков четырехугольного хряща в задних отделах полости носа визуализировалось новообразование с выраженным сосудистым рисунком, исходящее из подслизистого слоя перегородки носа справа. Следующим этапом при помощи биполярного коагулятора на мощности 24 Вт произведены облитерация питающей сосудистой ножки образования и его удаление. Гемостаз проведен с помощью гемостатических тампонов в обе половины носа. По результатам гистологического исследования выставлен диагноз «гемангиома».

В послеоперационном периоде для профилактики бактериальных осложнений местно применялся препарат с содержанием фрамицетина (аминогликозид для топической антимикробной терапии) — Трамицент. Данный препарат обладает бактерицидной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, в т. ч. устойчивых к пенициллинам, а также в отношении грамотрицательной микрофлоры, включая *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих развитие инфекционно-воспалительных процессов в верхних дыхательных путях [8]. Режим дозирования и применения препарата согласно инструкции: по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 4–6 р./сут взрослым (детям — по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 3 р./сут). Длительность лечения — не более 7 дней.

Также в послеоперационном периоде для адекватного увлажнения слизистой оболочки полости носа применялся спрей с гиалуроновой кислотой и эфирным маслом лимона — Олифрин. Средство увлажняет, устраняет симптоматические проявления сухости (раздражение, зуд, жжение), способствует заживлению и создает защитный барьер слизистой оболочки носа (в т. ч. у детей с 3 лет) за счет входящего в состав препарата натрия гиалуроната [9]. Гиалуроновая кислота является природным полимером, присутствует повсеместно в организме человека, обладает смазывающим, увлажняющим свойством и необходимой вязкостью, что способствует созданию защитной пленки в полости носа за счет высокой способности удерживать влагу и таким образом обеспечивает равномерное длительное увлажне-

ние слизистой носа и предохраняет слизистую оболочку от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды [10]. Также в состав средства входит рацемический альфа-токоферола ацетат (витамин E), который за счет антиоксидантных свойств оказывает противовоспалительное действие. Показаниями к применению спрея в послеоперационном периоде является образование корок в полости носа, повышенная кровоточивость слизистой оболочки носа, симптоматическая сухость полости носа, регенерация слизистой оболочки в послеоперационном периоде. Режим приема — по 1–2 впрыскивания в каждую ноздрю 1–3 р./сут по мере необходимости. Длительность и кратность применения препарата не ограничены [9].

Также пациентка получала назальную ирригационную терапию солевыми растворами. Рецидивирующего роста новообразования полости носа не отмечалось, носовое дыхание улучшилось непосредственно после выполнения оперативного лечения.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность эндоскопической септопластики с целью доступа к новообразованию, располагающемуся в глубоких отделах полости носа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика эндоскопической септопластики эффективна при снижении носовой проходимости и обструкции носовой полости в конкретных анатомических зонах или на всем ее протяжении. Вместе с тем эндоскопический контроль на различных этапах оперативного вмешательства снижает количество отдаленных осложнений в послеоперационном периоде [11]. Применение эндоскопической техники обеспечивает улучшенную визуализацию и возможность ограниченного рассечения лоскута, что особенно полезно при работе с изолированными искривлениями перегородки носа. Сочетание эндоскопического подхода в коррекции перегородки носа и интраназального хирургического лечения патологических состояний полости носа и смежных структур позволяет полноценно выполнить весь объем лечения и улучшить результат операции. Наконец, такой подход может стать ценным учебным пособием для ассистентов, ординаторов и студентов. Это обогащает обучение и улучшает переход к эндоскопической технике оперативного лечения патологических состояний пазух носа.

## Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Гротекс» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Acknowledgement

Editorial Board is grateful to LLC “Grotex” for the assistance in technical edition of this publication.

## Литература

- Shah J., Roxbury CR., Sindwani R. Techniques in Septoplasty: Traditional Versus Endoscopic Approaches. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(5):909–917. DOI: 10.1016/j.otc.2018.05.007.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl. S29):1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
- Kwon S.H., Lee E.J., Yeo C.D. et al. Is septal deviation associated with headache? A nationwide 10-year follow-up cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(20):e20337. DOI: 10.1097/MD.00000000000020337.

4. Karpishchenko S., Vereshchagina O., Baranskaya S., Karpov A. Rhinological Aspects of Endonasal Endoscopic Dacryocystorhinostomy. *Glob J Oto.* 2018;14(4):555895. DOI: 10.19080/GJO.2018.14.555895.
5. Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Фаталиева А.Ф., Карпов А.А. Коррекция перегородки носа при эндоскопической эндоназальной дакриоцисториностомии. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(4):15–20.
6. Карпищенко С.А., Александров А.Н., Баранская С.В., Фаталиева А.Ф. Коррекция перегородки носа при вмешательствах на верхнечелюстной пазухе. *Российская оториноларингология.* 2018;2:44–47 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2018-2-44-47.
7. Wei L., Wang L., Lu W. et al. A new technique of revision septoplasty using semi-penetrating straight and circular incisions of the nasal septum. *J Laryngol Otol.* 2019;133(6):494–500. DOI: 10.1017/S0022215119000951.
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Трамицент. (Электронный ресурс). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=18b83a99-2330-4f21-9ae6-830fd65f0e9b&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=18b83a99-2330-4f21-9ae6-830fd65f0e9b&t=). Дата обращения: 20.05.2020.
9. Инструкция по применению медицинского изделия Средство для слизистой оболочки носа Олифрин. (Электронный ресурс). URL: <https://solopharm.com/images/public/olyfrin.pdf>. Дата обращения: 20.05.2020.
10. Liao Y.-H., Jones S.A., Forbes B. et al. Hyaluronan: pharmaceutical characterization and drug delivery. *Drug Deliv.* 2005;12(6):327–342. DOI: 10.1080/10717540590952555.
11. Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Станчева О.А. Последствия ринолитолических операций. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2016;22(1):91–94.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl. S29):1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
3. Kwon S.H., Lee E.J., Yeo C.D. et al. Is septal deviation associated with headache? A nationwide 10-year follow-up cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(20):e20337. DOI: 10.1097/MD.00000000000020337.
4. Karpishchenko S., Vereshchagina O., Baranskaya S., Karpov A. Rhinological Aspects of Endonasal Endoscopic Dacryocystorhinostomy. *Glob J Oto.* 2018;14(4):555895. DOI: 10.19080/GJO.2018.14.555895.
5. Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Fatalieva A.F., Karpov A.A. Correction of the nasal septum in endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(4):15–20 (in Russ.).
6. Karpishchenko S.A., Alexandrov A.N., Baranskaya S.V., Fatalieva A.F. Correction of the nasal septum during interventions in the maxillary sinus. *Rossiyskaya otorinolaringologiya.* 2018;2:44–47 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2018-2-44-47.
7. Wei L., Wang L., Lu W. et al. A new technique of revision septoplasty using semi-penetrating straight and circular incisions of the nasal septum. *J Laryngol Otol.* 2019;133(6):494–500. DOI: 10.1017/S0022215119000951.
8. Instructions for medical use of the drug Tramacent. (Electronic resource). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=18b83a99-2330-4f21-9ae6-830fd65f0e9b&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=18b83a99-2330-4f21-9ae6-830fd65f0e9b&t=). Access date: 20.05.2020 (in Russ.).
9. Instructions for the use of a medical device Means for the nasal mucosa Olifrin. (Electronic resource). URL: <https://solopharm.com/images/public/olyfrin.pdf>. Access date: 20.05.2020 (in Russ.).
10. Liao Y.-H., Jones S.A., Forbes B. et al. Hyaluronan: pharmaceutical characterization and drug delivery. *Drug Deliv.* 2005;12(6):327–342. DOI: 10.1080/10717540590952555.
11. Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Stancheva O.A. Consequences of rhinological operations. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2016;22(1):91–94 (in Russ.).

## References

1. Shah J., Roxbury C.R., Sindwani R. Techniques in Septoplasty: Traditional Versus Endoscopic Approaches. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(5):909–917. DOI: 10.1016/j.otc.2018.05.007.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Карпищенко Сергей Анатольевич** — д.м.н., профессор, директор, ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; заведующий кафедрой оториноларингологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-1124-1937.

**Верещагина Ольга Евгеньевна** — к.м.н., заведующая оториноларингологическим отделением, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-9480-6547.

**Теплова Елизавета Олеговна** — врач-оториноларинголог, аспирант кафедры оториноларингологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-7768-0823.

**Контактная информация:** Верещагина Ольга Евгеньевна, e-mail: [wereschagina@yandex.ru](mailto:wereschagina@yandex.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 23.07.2020, поступила после рецензирования 04.08.2020, принята в печать 15.08.2020.

## ABOUT THE AUTHORS:

**Sergey A. Karpishchenko** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose, and Speech, 9, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 198013, Russian Federation; Head of the Department of Otorhinolaryngology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1124-1937.

**Olga E. Vereshchagina** — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Otorhinolaryngological Department, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9480-6547.

**Elizaveta O. Teplova** — otorhinolaryngologist, postgraduate student of the Department of Otorhinolaryngology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7768-0823.

**Contact information:** Olga E. Vereshchagina, e-mail: [wereschagina@yandex.ru](mailto:wereschagina@yandex.ru). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 23.07.2020, revised 04.08.2020, accepted 15.08.2020.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!  
20-22 октября 2020 года состоится

# XIX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

## «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболкинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии «вопрос-ответ» и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

**Прием тезисов до 10 июля 2020 года.**

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ  
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ  
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ  
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

# 2020

Москва, 20-22 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XIX Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

# ТРАМИЦЕНТ

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ  
ПРЕПАРАТ  
ДЛЯ ПОЛОСТИ  
НОСА



[ Фрамицетин 1,25% ]

**Форма выпуска:**  
Спрей назальный  
15 мл

Широкий спектр противомикробной активности в отношении микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и другим антибиотикам

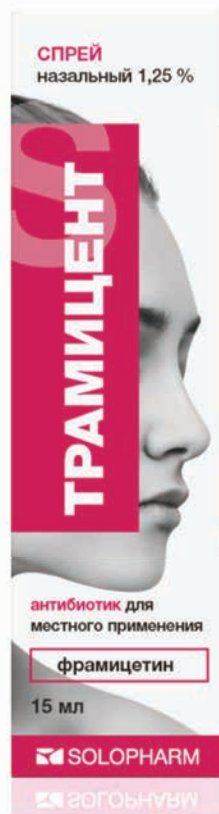
Действует непосредственно в очаге инфекции

Отсутствуют ограничения по возрасту

Доступная цена

Инструкция по медицинскому применению препарата Трамицент ЛП-005647

SOLOPHARM



ООО «ГРОТЕКС», Россия, 195279, Санкт-Петербург, Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А, Тел.: +7 812 385 47 87, Факс: +7 812 385 47 88, [www.solopharm.com](http://www.solopharm.com)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов: ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы<sup>1,2</sup>

- АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АСТМА
- ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА
- ГОРМОНОЗАВИСИМАЯ АСТМА
- СМЕШАННАЯ АСТМА

T2-АСТМА<sup>3</sup>  
Дупиксент®  
(дупилумаб)

## ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ<sup>4</sup>

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой<sup>1</sup>

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ  
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

до **81%**

у пациентов с исходным уровнем ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией\*<sup>2</sup>

ПОЛНАЯ ОТМЕНА  
ПГКС

до **48%**

пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией\*<sup>3</sup>

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ<sub>1</sub>

до **480** мл

к 52 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов, с ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией\*<sup>4</sup>

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ЭОЗ — эозинофилы; кл/мкл — клеток в микролитре; к2н — каждые 2 недели; ПГКС — пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду  
\* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой  
Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v.2.0. Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2475–2485.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 12 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами, в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 12 лет у пациентов с атопическим дерматитом средней тяжести и тяжелого течения и бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 12–17 лет: для пациентов с массой тела менее 60 кг начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более — начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели или начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® лечение начинают с дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов — 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у подростков с бронхиальной астмой и/или с атопическим дерматитом 12 лет и старше был схож с таковым у взрослых пациентов. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции в месте инъекции и отек в месте инъекции.

SANOBI GENZYME

Для работников здравоохранения.  
Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)  
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru  
MAT-RU-2001023-1.0-08/2020

Дупиксент  
(дупилумаб)