



PMЖ.  
МЕДИЦИНСКОЕ  
ОБОЗРЕНИЕ  
Russian Medical Inquiry

---

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

---

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

MAIN TOPIC  
RESPIRATORY DISEASES  
OTORHINOLARYNGOLOGY



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Овчинников Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО 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

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

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

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

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

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

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

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**РМЖ.**  
**Медицинское обозрение**

Т. 7, № 8, 2023

**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

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

**редактор-корректор**

Т.В. Дека

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

М.М. Андрианова

Ю.Д. Путьатова

**дизайн**

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

**техническая поддержка**

**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

**Отпечатано: ООО «Вива-Стар»**

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электроставодская, д. 20, стр. 3  
Тираж 50 000 экз. Заказ № 336461

Распространяется по подписке (индекс 57973)

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

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).  
Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,  
в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,  
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов



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

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

Импакт-фактор РИНЦ 2021 – 0,591

▲ — на правах рекламы

Свободная цена

**Дата выхода в свет**

29.09.2023

Главный редактор номера — профессор О.Н. Титова

# Содержание

## БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

- Экономическая эффективность длительной кислородотерапии у больных бронхолегочными заболеваниями с тяжелой хронической артериальной гипоксемией**  
*Ю.М. Гомон, О.Н. Титова, А.С. Колбин, Н.А. Кузубова, Ю.Е. Балыкина* ..... 475
- Респираторные аллергические заболевания у курящих и некурящих молодых мужчин**  
*Е.А. Девяткова, Н.В. Минаева, М.В. Тарасова, В.С. Шелудько, Е.Ю. Плотнокова* ..... 482
- Вопросы ранней диагностики и своевременной коррекции дыхательных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе (обзор литературы)**  
*Е.А. Ермилов, Н.В. Исаева* ..... 488
- Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой, нуждающимся в лечении генно-инженерными биологическими препаратами, в Санкт-Петербурге**  
*О.Н. Титова, В.А. Волчков, Н.А. Кузубова, Д.Б. Склярова* ..... 493

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Главный редактор раздела — профессор Е.П. Карпова

- Применение комбинированного назального спрея, содержащего туаминогептан, ацетилцистеин и гиалуроновую кислоту, в комплексной терапии остро́го риносинусита**  
*С.В. Рязанцев, А.А. Кривопапов, В.В. Дворянчиков, С. Алексеевко, В.Е. Кузовков, С.В. Барашкова, Е.К. Тихомирова* ..... 498
- Оптимальное лечение инфекционного риносинусита как инструмент профилактики обострений ХОБЛ**  
*А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко, Ю.О. Николаева, А.А. Зайцев* ..... 511
- Особенности заболеваний наружного и среднего уха в сезон отпусков**  
*К.К. Баранов* ..... 518
- Возможности профилактики обострений хронических заболеваний дыхательных путей**  
*Г.Г. Прозорова, А.А. Зайцев, В.А. Петров* ..... 524
- Обзор нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи пациентам с хроническим гнойным средним отитом**  
*М.В. Комаров, В.В. Дворянчиков* ..... 529
- Подходы к ведению ребенка с острым риносинуситом: взгляд педиатра**  
*Н.Г. Колосова, С.И. Шаталина* ..... 537
- Опыт лечения мукозита при хроническом гнойном среднем отите у детей**  
*О.Г. Наумов, Е.П. Карпова, Д.А. Тулупов* ..... 543
- Образование в хиазмально-селлярной области у пациента с фиброзной дисплазией в практике оториноларинголога (клиническое наблюдение)**  
*М.М. Хапаева, Р.Т. Жубоев, И.А. Хакушева* ..... 549

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Andrei Y. Ovchinnikov**, Professor, 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

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

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

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

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

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

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

## SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

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

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

**Aleksandr A. Vigel'**, 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**, Academician of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

**Igor' V. Maev**, Academician of RAS, 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Russian Medical Inquiry

T. 7, № 8, 2023

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 Editors

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

### Proof-reader

Tat'yana V. Deka

### Commercial director

Olga V. Filatova

### Publicity department

Maya M. Andrianova

Yuliya D. Putyatova

### Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

### Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

### Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

### Printed: LLC «Viva-Star»

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

The circulation of 50,000 copies. Order № 336461

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

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

This journal is a scientific issue for doctors.

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

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

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

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



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

▲ — for publicity

Open price

### Date of issue:

September 29, 2023

Chief Editor of the Issue — professor Olga N. Titova

# Contents

## RESPIRATORY DISEASES

- Economic efficiency of long-term oxygen therapy in patients with chronic lung diseases and severe chronic hypoxemia**  
*Yu.M. Gomon, O.N. Titova, A.S. Kolbin, N.A. Kuzubova, Yu.E. Balykina* ..... 475
- Respiratory allergies in young adult male smokers and non-smokers**  
*E.A. Devyatkova, N.V. Minaeva, M.V. Tarasova, V.S. Shelud'ko, E.Yu. Plotnikova* ..... 482
- Issues concerning early diagnosis and timely correction of respiratory disorders in amyotrophic lateral sclerosis (literature review)**  
*E.A. Ermilov, N.V. Isaeva* ..... 488
- Organization of medical care for patients with severe asthma requiring genetically engineered biological therapies in St. Petersburg**  
*O.N. Titova, V.A. Volchkov, N.A. Kuzubova, D.B. Sklyarova* ..... 493

## OTORHINOLARYNGOLOGY

Chief Editor of the Issue — professor Elena P. Karpova

- Combined nasal spray containing tuaminoheptane, acetylcysteine, and hyaluronic acid in the complex therapy for acute rhinosinuitis**  
*S.V. Ryazantsev, A.A. Krivopalov, V.V. Dvoryanchikov, S. Alekseenko, V.E. Kuzovkov, S.V. Barashkova, E.K. Tikhomirova* ..... 498
- Optimal treatment for infectious rhinosinuitis as a tool to prevent COPD exacerbations**  
*A.Yu. Ovchinnikov, N.A. Miroshnichenko, Yu.O. Nikolaeva, A.A. Zaitsev* ..... 511
- External and middle ear disease patterns in the holiday season**  
*K.K. Baranov* ..... 518
- Prevention of exacerbations of chronic respiratory diseases**  
*G.G. Prozorova, A.A. Zaytsev, V.A. Petrov* ..... 524
- Legal documents regulating medical care for chronic suppurative otitis media**  
*M.V. Komarov, V.V. Dvoryanchikov* ..... 529
- Management approach to acute rhinosinuitis: a pediatrician's perspective**  
*N.G. Kolosova, S.I. Shatalina* ..... 537
- Treatment for mucositis in children with chronic suppurative otitis media**  
*O.G. Naumov, E.P. Karpova, D.A. Tulupov* ..... 543
- Tumor in the chiasmo-sellar region of a patient with fibrotic dysplasia: practice of an otorhinolaryngologist (case report)**  
*M.M. Khapaeva, R.T. Zhuboev, I.A. Khakuasheva* ..... 549

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-1

# Экономическая эффективность длительной кислородотерапии у больных бронхолегочными заболеваниями с тяжелой хронической артериальной гипоксемией

Ю.М. Гомон<sup>1</sup>, О.Н. Титова<sup>1</sup>, А.С. Колбин<sup>1,2</sup>, Н.А. Кузубова<sup>1,3</sup>, Ю.Е. Балыкина<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Веденская больница», Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** длительная кислородотерапия (ДКТ) при хронических бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся хронической артериальной гипоксемией, доказала свою эффективность в отношении увеличения продолжительности жизни пациентов. Тем не менее в настоящее время в Российской Федерации расходы на ее проведение не возмещаются системой здравоохранения.

**Цель исследования:** оценка экономической эффективности работы центров респираторной терапии по предоставлению больным хроническими бронхолегочными заболеваниями с тяжелой хронической артериальной гипоксемией ДКТ в домашних условиях.

**Материал и методы:** проведена идентификация и расчет прямых медицинских и немедицинских затрат, связанных с внедрением в клиническую практику ДКТ. Учитывали затраты на ДКТ, амбулаторное ведение пациентов вне обострения, затраты на лечение обострений заболеваний, выплаты в связи с инвалидностью пациентов. Выполнено клинико-экономическое моделирование. Применен анализ «затраты — эффективность» и оценено влияние на бюджет. Для оценки эффективности ДКТ использовали сведения из литературы и опыт работы регионального центра респираторной поддержки г. Санкт-Петербурга.

**Результаты исследования:** дополнительные затраты на ДКТ одного пациента за 5 лет составляют 229 759 руб. Применение ДКТ позволило значительно (на 74%) сократить расходы на лечение пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких, преимущественно за счет сокращения частоты обострений заболевания, в том числе сопровождающихся госпитализацией пациента. Анализ влияния на бюджет за 5 лет продемонстрировал снижение прямых медицинских расходов на 100 кислородных концентраторов на 32% с 181 666 728,90 до 123 247 630,82 руб. Расчетное количество пациентов, которые воспользуются ДКТ с применением 100 кислородных концентраторов, составит 150 человек за 5 лет, учитывая летальность.

**Выводы:** результаты исследования позволяют сделать вывод, что возмещение затрат на проведение ДКТ в условиях российского здравоохранения экономически оправдано.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** длительная кислородная терапия, экономическая эффективность, центр респираторной терапии, анализ «затраты — эффективность», хроническая гипоксемия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Гомон Ю.М., Титова О.Н., Колбин А.С., Кузубова Н.А., Балыкина Ю.Е. Экономическая эффективность длительной кислородотерапии у больных бронхолегочными заболеваниями с тяжелой хронической артериальной гипоксемией. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(8):475–481. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-1.

## Economic efficiency of long-term oxygen therapy in patients with chronic lung diseases and severe chronic hypoxemia

Yu.M. Gomon<sup>1</sup>, O.N. Titova<sup>1</sup>, A.S. Kolbin<sup>1,2</sup>, N.A. Kuzubova<sup>1,3</sup>, Yu.E. Balykina<sup>2</sup><sup>1</sup>I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>3</sup>Vvedenskaya Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** long-term oxygen therapy (LTOT) for chronic lung diseases associated with chronic hypoxemia is effective in terms of increasing life expectancy. However, by now, the costs of LTOT are not reimbursed by the healthcare system of the Russian Federation.

**Aim:** to evaluate the economic efficiency of respiratory therapy centers in providing patients with chronic lung diseases and severe chronic hypoxemia with LTOT at home.

**Patients and Methods:** direct medical and nonmedical costs associated with the introduction of LTOT into clinical practice were identified and calculated. Costs of LTOT, outpatient management of patients without exacerbations, treatment for exacerbations, and disability-related payments were considered. Clinical and economic modeling was performed. A cost-effectiveness analysis was performed and the budget impact was assessed. Published data and the experience of St. Petersburg Regional Respiratory Support Center were used to evaluate LTOT efficacy.

**Results:** additional costs for LTOT per patient for 5 years are 229,759 RUB. LTOT significantly (by 74%) reduce the costs of treating patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, mainly due to a reduction in exacerbation rate, including those requiring admission to hospital. Analysis of budget impact over 5 years demonstrates a decrease in direct medical costs per 100 oxygen concentrators by 32% (from 181,666,728.90 RUB to 123,247,630.82 RUB). Given mortality, the estimated number of patients opting for LTOT using 100 oxygen concentrators over 5 years is 150.

**Conclusions:** reimbursement for LTOT costs in Russian healthcare is economically reasonable.

**KEYWORDS:** long-term oxygen therapy, economic efficiency, respiratory therapy center, cost-effectiveness analysis, chronic hypoxemia.  
**FOR CITATION:** Gomon Yu.M., Titova O.N., Kolbin A.S., Kuzubova N.A., Balykina Yu.E. Economic efficiency of long-term oxygen therapy in patients with chronic lung diseases and severe chronic hypoxemia. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(8):475–481 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-1.

## ВВЕДЕНИЕ

Длительная кислородная терапия (ДКТ) — распространенный фармакологический метод лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По различным оценкам, в мире более 1 млн пациентов получают кислород дома: только в США расходы системы страхования Medicare на обеспечение ДКТ превышают 2 млрд долл. в год [1, 2]. Для ДКТ в домашних условиях чаще всего используют кислородные концентраторы (КК). Эти устройства могут обеспечивать широкий диапазон расхода кислорода (1–10 л/мин) при концентрации кислорода в газовой смеси 90,5%. К преимуществам КК относят их мобильность, что позволяет использовать их при передвижении, в том числе в длительных автомобильных поездках, относительно невысокая стоимость, простота использования и управления. В то же время низкая комплаентность пациентов обусловлена ограниченным временем автономной работы, относительно невысокой скоростью потока, которого может быть недостаточно для компенсации дыхательной недостаточности, шумом, возникающим при его работе, а также необходимостью проведения регулярного технического обслуживания [3].

В настоящее время в Российской Федерации оборудование для ДКТ не входит в перечень технических средств реабилитации, его стоимость не возмещается системой здравоохранения<sup>1</sup>.

В городском пульмонологическом центре (ГПЦ) г. Санкт-Петербурга организован центр респираторной терапии. В ГПЦ в плановом порядке в ходе амбулаторно-консультативного приема и/или плановой госпитализации проводится отбор пациентов, назначение и подбор режима ДКТ, обеспечение пациентов КК для использования в домашних условиях, последующее динамическое наблюдение пациентов пульмонологического профиля с хронической артериальной гипоксемией (ХАГ). Всех пациентов пульмонологического профиля с тяжелой хронической дыхательной недостаточностью (ХДН) обеспечивают КК за счет регионального бюджета, что стало возможным после принятия 12 ноября 2014 г. Законодательным собранием Санкт-Петербурга закона «О внесении дополнений в закон Санкт-Петербурга «О льготном обеспечении лекарственными средствами и бесплатном зубопротезировании отдельных категорий жителей Санкт-Петербурга».

В период 2014–2021 гг. 617 пациентов получили указанный вид медицинской помощи. Наряду с новыми КК пациентам предоставляли технически исправное оборудование, бывшее в употреблении (возвращенное в ГПЦ после предшествующей эксплуатации другими пациентами). Опыт работы ГПЦ продемонстрировал, что ДКТ ассоциирована с заметным снижением числа тяжелых обострений ХОБЛ. За год, предшествовавший началу ДКТ, ежегодная частота обострений составляла 3 [3, 4], а уже через 1 год применения ДКТ данный показатель уменьшился до 2 [1, 2]

( $p < 0,001$ ), а частота госпитализаций пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии снизилась с 73 до 48% [4].

**Цель исследования:** оценка экономической эффективности работы центров респираторной терапии по предоставлению больным хроническими бронхолегочными заболеваниями с тяжелой ХАГ ДКТ в домашних условиях.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки экономической эффективности медицинской технологии применяли анализ «затраты — эффективность», позволяющий сопоставить затраты на ее применение с ее эффективностью. Рассчитывали показатель «затраты — эффективность» (cost — effectiveness ratio, CER) для каждой из альтернатив по формуле<sup>2</sup>:

$$CER = \frac{\text{затраты}}{\text{эффективность}}$$

Также применяли анализ влияния на бюджет (АВБ) для оценки изменений прямых медицинских затрат системы здравоохранения при внедрении новой медицинской технологии. Учитывали только прямые медицинские затраты. Плательщиком является государство, поэтому затраты пациентов и их родственников, а также затраты благотворительных фондов в расчетах не учитывали. Горизонт моделирования как для анализа «затраты — эффективность», так и для АВБ составил 5 лет.

Суммарные затраты на лечение одного пациента в год без ДКТ сравнивали с таковыми для пациентов, которым такое лечение было предоставлено за счет средств системы здравоохранения.

## ПРЯМЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ЗАТРАТЫ

### РАСХОДЫ НА РЕСПИРАТОРНУЮ ТЕРАПИЮ

В настоящее время, согласно программе государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания медицинской помощи, дополнительное финансовое обеспечение медицинской помощи техническими средствами реабилитации, не включенными в федеральный перечень реабилитационных мероприятий и услуг, предоставляемых инвалиду, осуществляется только детям, страдающим тяжелыми, угрожающими жизни и хроническими заболеваниями, в том числе прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями<sup>3</sup>.

В то же время, согласно регламенту работы, ГПЦ предоставляет пациентам КК для домашнего использования безвозмездно. В случае преждевременного освобождения исправного КК он может быть передан другому пациенту, поэтому, с учетом летальности, рассчитано среднее число пациентов, которые могут воспользоваться одним прибором в течение периода эксплуатации (5 лет).

<sup>1</sup> Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 13 февраля 2018 г. № 86н «Об утверждении классификации технических средств реабилитации (изделий) в рамках федерального перечня реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду, утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2005 г. N 2347-р». (Электронный ресурс.) URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71797812/> (дата обращения: 10.06.2023).

<sup>2</sup> Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. ЦЭКМП, 2018. (Электронный ресурс.) URL: <https://rosmedex.ru/complex> (дата обращения: 10.06.2023).

<sup>3</sup> Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2022 г. № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов». (Электронный ресурс.) URL: <https://base.garant.ru/406065459/> (дата обращения: 10.06.2023).

Таблица 1. Наблюдение пациента вне обострения

Table 1. Management without exacerbations

Код медицинской услуги Procedure/medical service code	Наименование медицинской услуги Medical service	Усредненный показатель частоты предоставления услуги Average rate of provision of service	Усредненный показатель кратности применения Average rate of application	Стоимость услуги, руб./КЗ Service cost, RUB/Intensity
B01.037.002	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога повторный / Secondary pulmonologist appointment (examination, counselling)	0,038	1	355,2
B01.047.002	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный Secondary therapist appointment (examination, counselling)	1	1 раз/мес. первые 3 мес., затем 1 раз в 3 мес. Once a month in the first 3 months, then once every 3 months	355,2
B04.047.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-терапевта / Dispensary therapist appointment (examination, counselling)	1	2	2051,5
st27.011	Госпитализация в круглосуточный стационар при прогрессировании дыхательной недостаточности 24-hour hospital admission in progressive respiratory failure	0,7	2	КЗ 0,89 Intensity 0.89

Примечание. В табл. 1 и 2 КЗ — коэффициент затратоемкости.

С учетом недостаточной осведомленности практикующих врачей о возможностях респираторной поддержки и низкой приверженности пациентов терапии потребность в ДКТ на первом этапе оценена в 100 аппаратов.

Расчет стоимости КК проведен исходя из данных о завершённых аукционах на поставку оборудования в 2022 г. Средневзвешенная стоимость КК составила 60 тыс. руб.<sup>4</sup> Годовой комплект расходных материалов поставляется бесплатно вместе с аппаратом и включает в себя канюли назальные (12 шт.), фильтр грубой очистки (1 шт.), фильтр тонкой очистки (1 шт.). Дополнительные затраты на расходные материалы для осуществления ДКТ в каждый последующий год эксплуатации аппаратов составили 10 тыс. руб.<sup>4</sup> Принято в расчет, что стоимость дальнейшего обслуживания прибора составит 20% от его стоимости ежегодно. Также пациенту для контроля эффективности лечения необходим пульсоксиметр (средневзвешенная цена составила 1400 руб.).

#### ЗАРАБОТНАЯ ПЛАТА СОТРУДНИКОВ ЦЕНТРА РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ

Штат центра составляет 1,5 врачебной ставки и 1 ставку медицинской сестры. Средняя зарплата в сфере здравоохранения и социальных услуг, по данным государственного статистического наблюдения в 2022 г., для врачей и среднего персонала составила 49 559 руб.<sup>5</sup>

#### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ХОБЛ ВНЕ ОБОСТРЕНИЯ

Пациенты с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения признаются инвалидами, в связи с чем вся лекарственная терапия предоставляется им за счет средств региональных/федеральных бюджетов<sup>6</sup>. Расчет стоимости лечения

осуществлен на основании стандарта медицинской помощи взрослым при ХОБЛ (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение) с учетом максимальных зарегистрированных цен на лекарственные средства (ЛС), входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)<sup>7,8</sup>. Также учитывали 10% НДС и 10% торговую надбавку. Для ЛС, не входящих в перечень ЖНВЛП, учитывали средневзвешенную стоимость согласно государственным закупкам в 2022 г.<sup>3</sup>

#### АМБУЛАТОРНОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ВНЕ ОБОСТРЕНИЯ

При расчете прямых медицинских затрат на амбулаторное и стационарное лечение пациентов учитывали средние нормативы финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи согласно ППГ оказания медицинской помощи в 2023 г.<sup>3</sup>

Динамическое наблюдение пациента, согласно регламенту работы ГПЦ, во время ДКТ на дому осуществляется пульмонологом либо под контролем пульмонолога терапевтом или врачом общей практики в первые 3 мес. 1 раз в месяц, затем 1 раз в 3 мес.

При прогрессировании ХДН, нестабильных показателях газового состава крови на фоне ДКТ, согласно регламенту работы ГПЦ, проводится клиническое и лабораторное обследование пациента (амбулаторно или в стационаре). В расчетах учитывали указанное обследование как госпитализацию в круглосуточный стационар (табл. 1).

#### ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ В СТАЦИОНАРЕ

Стоимость стационарного лечения, согласно методическим рекомендациям Федерального фонда обязательно-

<sup>4</sup> Портал государственных закупок. (Электронный ресурс.) URL: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (дата обращения: 10.06.2023).

<sup>5</sup> Федеральная служба государственной статистики. (Электронный ресурс.) URL: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/itog-monitor\\_03-2022.htm](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/itog-monitor_03-2022.htm) (дата обращения: 10.06.2023).

<sup>6</sup> Постановление Правительства РФ № 588 от 5 апреля 2022 г. «О признании лица инвалидом». ФЗ №178 «О государственной социальной помощи» от 17.07.1999. (Электронный ресурс.) URL: <https://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-15122001-n-166-fz-o/> (дата обращения: 10.06.2023).

<sup>7</sup> Приказ от 10 марта 2022 г. № 151н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической обструктивной болезни легких (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». (Электронный ресурс.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/350112561> (дата обращения: 10.06.2023).

<sup>8</sup> Государственный реестр лекарственных средств. (Электронный ресурс.) URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/default.aspx> (дата обращения: 10.06.2023).



**Таблица 2.** Стоимость госпитализации в круглосуточный стационар в связи с обострением заболевания  
**Table 2.** Cost of admission to 24-hour hospital due to exacerbations

Наименование тарифа Name of tariff	Кратность предоставления (в год) / Rate of provision of service (per year)	Код клинико-статисти- ческой группы / Clinical statistical group code	Стоимость, руб./КЗ Service cost, RUB/intensity
<b>Скорая специализированная медицинская помощь:</b> Specialized emergency medical service: пациенты без ДКТ / patients without LTOT пациенты с ДКТ / patients with LTOT	3,5 2,1	-	3288,9
<b>Стационарное лечение ХОБЛ, эмфиземы, бронхоэктатической болезни:</b> / Inpatient treatment for COPD, emphysema, bronchiectasis: пациенты без ДКТ / patients without LTOT пациенты с ДКТ / patients with LTOT	3,5 2,1	St36.014	3,89

го медицинского страхования, определяется по следующей формуле<sup>9</sup>:

$СС = НФЗ \times КЗ \times ПК \times КД$ , где:

СС — стоимость одного случая госпитализации в стационар;  
 НФЗ — норматив финансовых затрат;  
 КЗ — коэффициент относительной затроемкости;  
 ПК — поправочные коэффициенты;  
 КД — коэффициент дифференциации.

При расчете затрат в связи с обострением заболевания учитывали госпитализации в круглосуточный стационар. С учетом крайне неблагоприятного преморбидного фона, многократных госпитализаций в стационар с курсами антибактериальной терапии в расчетах учитывали тариф ОМС «Проведение антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями» (табл. 2) [5].

### ПРЯМЫЕ НЕМЕДИЦИНСКИЕ ЗАТРАТЫ

Все пациенты с тяжелой ХОБЛ нетрудоспособны вследствие прогрессирующего течения заболевания, приводящего к выраженным нарушениям функций организма, ограниченно способны к самообслуживанию, испытывают потребность в посторонней помощи. Установленный статус инвалидности дает право на получение пенсионного пособия и социального обеспечения в форме социального обслуживания на дому.

#### РАСЧЕТ ЗАТРАТ НА ВЫПЛАТЫ ПЕНСИЙ ПО ИНВАЛИДНОСТИ

Для возникновения права на страховую пенсию по инвалидности необходимо одновременно наличие инвалидности (I, II или III группы) и страхового стажа<sup>10</sup>. При этом выплачивается *страховая пенсия по инвалидности* (средний размер которой в РФ на 01.01.2022 составил 17 717,62 руб.), и *социальные выплаты* (ежемесячная денежная выплата (ЕДВ), которая составила на 01.01.2022 2487,77 руб.). Кроме того, инвалиды имеют право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг (НСУ), который включает в себя медицинскую, санаторно-курортную и транспортную составляющие<sup>11,12</sup>.

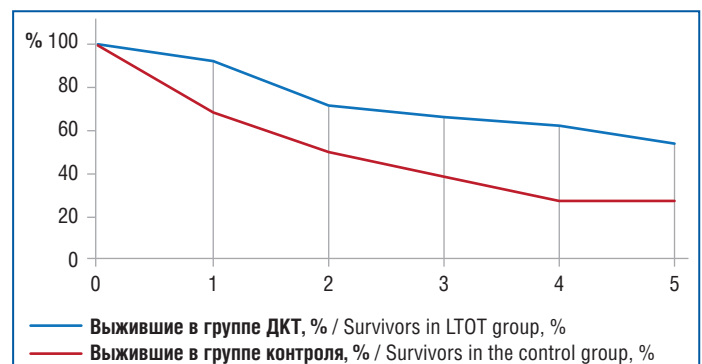
<sup>9</sup> Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (утв. Министерством здравоохранения РФ и Федеральным фондом обязательного медицинского страхования 2 февраля 2022 г. № 11-7/И/2-1619, 00-10-26-2-06/750). (Электронный ресурс.) URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403402448/> (дата обращения: 10.06.2023).

<sup>10</sup> Постановление Правительства РФ от 5 апреля 2022 г. № 588 «О признании лица инвалидом». (Электронный ресурс.) URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403729132/?ysclid=lbj0w3tg5m928890304> (дата обращения: 10.06.2023).

<sup>11</sup> Инвалидам: пенсии и социальные выплаты. (Электронный ресурс.) URL: [https://pfr.gov.ru/files/id/press\\_center/brochures/2022\\_/socobespech.pdf?ysclid=lbj2mshsp289342548](https://pfr.gov.ru/files/id/press_center/brochures/2022_/socobespech.pdf?ysclid=lbj2mshsp289342548) (дата обращения: 10.06.2023).

<sup>12</sup> Сведения о численности пенсионеров, состоящих на учете в системе ПФР, и среднем размере назначенного им пенсионного обеспечения. (Электронный ресурс.) URL: [https://pfr.gov.ru/info/statistics/pension\\_provision](https://pfr.gov.ru/info/statistics/pension_provision) (дата обращения: 10.06.2023).

<sup>13</sup> Распоряжение Комитета по социальной политике Санкт-Петербурга от 15.12.2022 № 3033-р «Об утверждении тарифов на социальные услуги, предоставляемые поставщиками социальных услуг в Санкт-Петербурге, на 2023 год». (Электронный ресурс.) URL: <https://www.gov.spb.ru/gov/otrasl/trud/socialnye-voprosy/tarifny-na-socialnye-uslugi/> (дата обращения: 10.06.2023).



**Рис. 1.** Средневзвешенная выживаемость при применении альтернативных стратегий [6]

**Fig. 1.** Weighted-average survival in alternative strategies [6]

### СОЦИАЛЬНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ В ФОРМЕ СОЦИАЛЬНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ НА ДОМУ

Расчет проведен на основании тарифов на социальные услуги, предоставляемые поставщиками социальных услуг в Санкт-Петербурге, на 2023 г.<sup>13</sup>.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

В качестве источника информации об эффективности ДКТ у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения использовали данные рандомизированного клинического исследования MRC [6], результаты которого до сих пор используются при принятии решений о возмещении затрат на ДКТ во всем мире [3]. Исследование продемонстрировало, что у пациентов с тяжелой ХОБЛ применение ДКТ (15 ч/сут, 2 л/мин) было связано с более низкой смертностью, чем в контрольной группе: ежегодный риск смерти у женщин, находящихся на кислородной терапии, составлял 5,7%, а у пациенток контрольной группы — 36,5% ( $p < 0,05$ ); у мужчин — 11,9 и 29,4% ( $p < 0,04$ ) соответственно [6]. Данные по выживаемости приведены на рисунке 1.

При расчете средневзвешенной эффективности учитывали, что, согласно данным литературы,  $\frac{2}{3}$  популяции пациентов с ХОБЛ составляют мужчины,  $\frac{1}{3}$  — женщины [7].

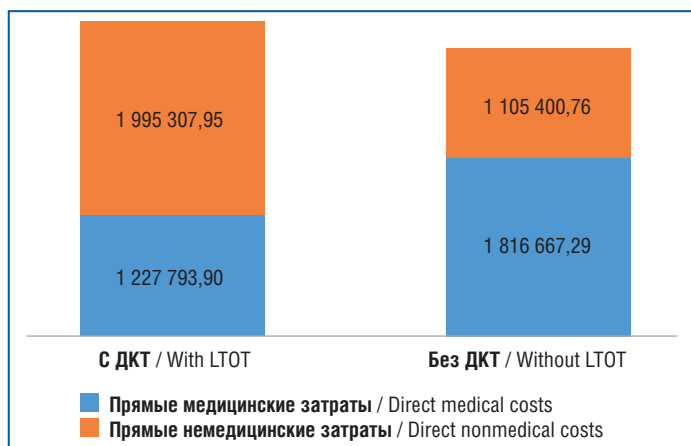


Рис. 2. Общие затраты на одного пациента за 5 лет при применении альтернативных стратегий лечения, руб.

Fig. 2. Total costs for one patient for 5 years in alternative strategies

Также в расчетах учитывали данные об эффективности ДКТ в отношении снижения ежегодной частоты обострений: 2,1 обострения в год на фоне ДКТ и 3,5 — в группе контроля [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Суммарные затраты на одного пациента при применении альтернативных стратегий (ведение пациента с хронической артериальной гипоксемией с ДКТ и без ее использования) за 5 лет представлены на рисунке 2.

Из данных, приведенных на рисунке 2, видно, что на фоне применения ДКТ прямые медицинские затраты снизились с 1 816 667 до 1 227 793 руб. на одного пациента за 5 лет, при росте прямых немедицинских затрат за указанный период — с 1 104 400 до 1 955 307 руб. Суммарный рост затрат на одного пациента за 5 лет составил 8,93%.

Структура прямых медицинских затрат при применении альтернативных стратегий представлена на рисунке 3.

Из данных, представленных на рисунке 3, видно, что в структуре прямых медицинских затрат у пациентов без ДКТ доминируют расходы на лечение обострений ХОБЛ (80,8%), а затраты на амбулаторное ведение пациентов и лекарственную терапию составляют 8,1 и 11%, соответственно. У пациентов с ДКТ обращает на себя внимание значимое сокращение расходов на лечение обострений ХОБЛ (-74%) при увеличении расходов на амбулаторное ведение пациентов и лекарственную терапию, что связано с увеличением продолжительности жизни пациентов на фоне ДКТ. Расходы на обеспечение одного пациента ДКТ за 5 лет составляют 229 759 руб., или 18,7% прямых медицинских затрат.

Структура прямых немедицинских расходов приведена на рисунке 4.

Из данных, приведенных на рисунке 4, видно, что в структуре прямых немедицинских расходов увеличились как затраты на выплаты пенсий, так и затраты на социальное обслуживание пациентов с ДКТ, что связано с увеличением продолжительности жизни пациентов на фоне ее применения.

Соотношение затрат и эффективности рассматриваемых стратегий при расчете на одного пациента за 5 лет приведено в таблице 3.

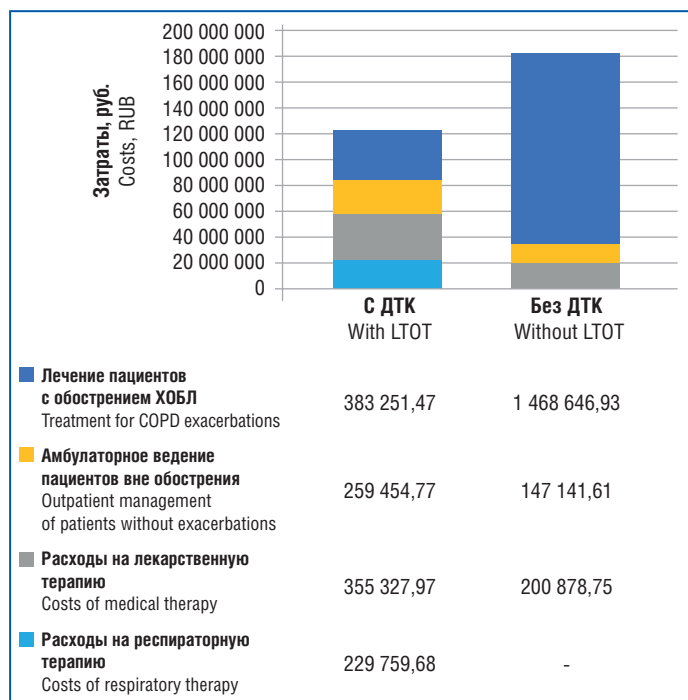


Рис. 3. Структура прямых медицинских затрат на одного пациента за 5 лет при применении альтернативных стратегий

Fig. 3. Direct medical costs for one patient for 5 years in alternative strategies

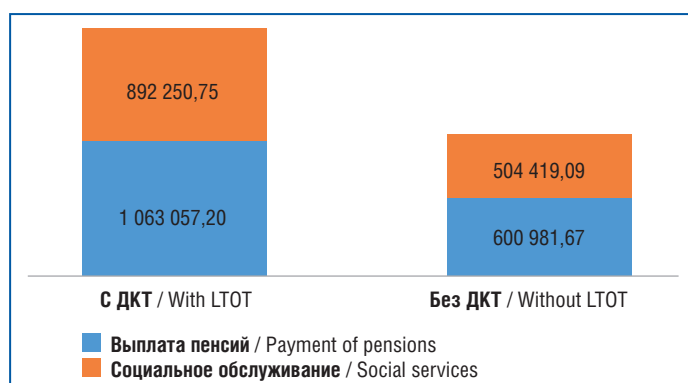


Рис. 4. Структура прямых немедицинских расходов на одного пациента за 5 лет при применении альтернативных стратегий

Fig. 4. Direct nonmedical costs for one patient for 5 years in alternative strategies

Из таблицы 3 видно, что, несмотря на незначительное увеличение общих затрат (+8,93%) на лечение пациентов с ДКТ, эта стратегия позволяет улучшить показатели продолжительности жизни пациентов и экономически эффективна: значение показателя «затраты — эффективность» при применении ДКТ составило 323 381 504, в то время как без применения ДКТ — 9 197 570.

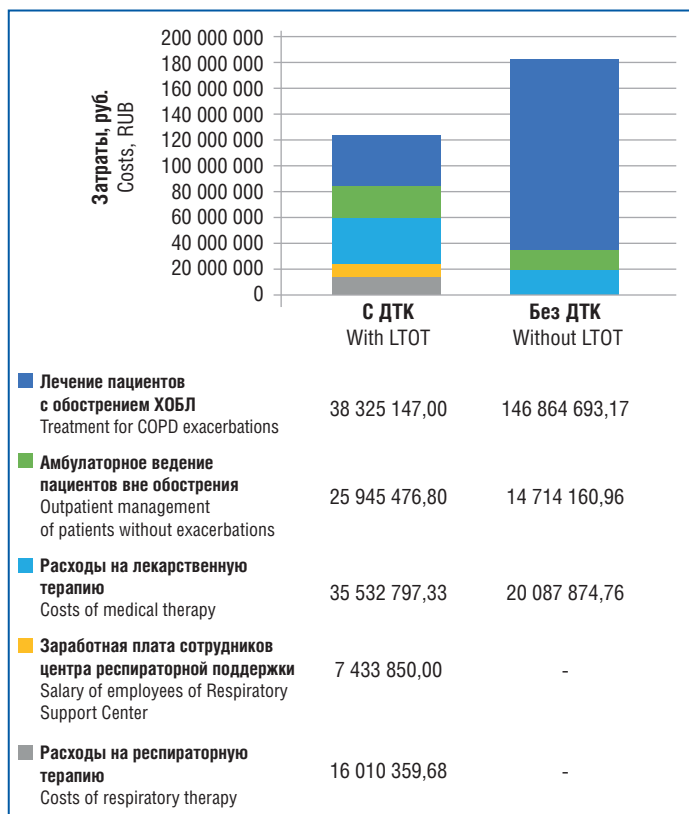
## РЕЗУЛЬТАТЫ АВБ

Результаты АВБ, учитывавшего только прямые медицинские затраты на весь горизонт моделирования (5 лет) при расчете на 100 КК, приведены на рисунке 5.

Результаты АВБ продемонстрировали снижение прямых медицинских расходов на 100 КК за 5 лет с 181 666 728,90 до 123 247 630,82 руб. (-32%), что с точки зрения оцен-

**Таблица 3.** Результаты анализа «затраты — эффективность» для альтернативных стратегий**Table 3.** Results of cost-effectiveness analysis for alternative strategies

Стратегия Strategy	Затраты, руб. Costs, RUB	Прирост затрат, руб. Cost growth, RUB	Эффективность (средне- взвешенная), % / Efficiency (weighted-average), %	Прирост эффективности (сниже- ние смертности), % / Efficiency gain (reduction in mortality), %	CER
С ДКТ With LTOT	3 183 101,85	261 033,80	9,83	-21,94	323 381 504
Без ДКТ Without LTOT	2 922 068,05	-	31,77	-	9 197 570

**Рис. 5.** Результаты анализа влияния на бюджет**Fig. 5.** Analysis of budget impact

ки технологий здравоохранения позволяет сделать вывод об экономической оправданности возмещения затрат на проведение ДКТ<sup>14</sup>. Расчетное количество пациентов, которые смогут получить ДКТ, с учетом летальности составит 150 человек за 5 лет.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, представленные в 2005 г. Всемирной организацией здравоохранения, демонстрируют, что затраты на ДКТ для больных ХОБЛ старше 50 лет не чрезмерны и сопоставимы с расходами на рутинную ингаляционную терапию (табл. 4) [2].

В одной из работ были представлены дополнительные доводы в пользу экономической целесообразности ДКТ [3]. Продемонстрировано, что стоимость дополнительной эффективности ДКТ в расчете на 1 год качественной жизни

**Таблица 4.** Затратная эффективность методик, применяемых для лечения ХОБЛ [2]**Table 4.** Cost-effectiveness of COPD treatments [2]

Методика лечения ХОБЛ COPD treatment	Средняя стоимость года жизни, скорректированного по нетрудоспособности, долл. США Average cost of a year of life adjusted for disability, doll. US
Ингаляционный бронхолитик + тиотропий / Inhaled bronchodilator + tiotropium	72 903
Ингаляционный бронхолитик + кортикостероид / Inhaled bronchodilator + steroid	26 380
Лечение тяжелых обострений Treatment for severe exacerbations	39 869
ДКТ в дополнение к медикаментозному лечению у больных ХОБЛ IV ст. LTOT in addition to medical treatment for COPD stage 4	35 267

(incremental cost-utility ratio, ICUR) не только была заметно ниже, чем стоимость других медицинских технологий, применяемых при тяжелом течении ХОБЛ, сопровождающейся ХАГ (редукция легочного объема, трансплантация легких, применение  $\alpha_1$ -антитрипсина и др.), но и заметно снижалась с увеличением общей продолжительности лечения пациентов [3].

Проведенный нами клинико-экономический анализ продемонстрировал, что ДКТ у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями сокращает прямые расходы системы здравоохранения, прежде всего за счет значительного сокращения расходов на лечение обострений заболевания, что делает возмещение расходов на ее проведение в условиях российского здравоохранения экономически оправданным.

## Выводы

1. Расходы на ДКТ для одного пациента за 5 лет составили 229 759 руб., или 18,7% прямых медицинских затрат.
2. Применение ДКТ приводит к значимому сокращению расходов на лечение пациентов с обострением ХОБЛ (-74%) при одновременном увеличении рас-

<sup>14</sup> Постановление Правительства РФ от 28 августа 2014 г. № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (с изменениями и дополнениями). (Электронный ресурс.) URL: <https://base.garant.ru/70728348/> (дата обращения: 10.06.2023).

ходов на амбулаторное ведение и лекарственную терапию, что связано с увеличением продолжительности жизни.

3. Результаты АБВ продемонстрировали снижение прямых медицинских расходов на 100 КК за 5 лет с 181 666 728,90 до 123 247 630,82 руб. (-32%).
4. Расчетное количество пациентов на 100 КК, которые смогут получить ДКТ, с учетом летальности составит 150 человек за 5 лет.

#### Литература / References

1. Croxton T.L., Bailey W.C. Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: recommendations for future research: an NHLBI workshop report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(4):373–378. DOI: 10.1164/rccm.200507-1161WS.
2. Doherty D.E., Petty T.L., Bailey W. et al. Recommendations of the 6<sup>th</sup> long-term oxygen therapy consensus conference. *Respir Care.* 2006;51(5):519–525. PMID: 16710952.
3. Branson R.D. Oxygen Therapy in COPD. *Respir Care.* 2018;63(6):734–748. DOI: 10.4187/respcare.06312.

4. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Скларова Д.Б. и др. Влияние длительной кислородотерапии на клиническое течение заболевания и функцию диафрагмы у больных хронической обструктивной болезнью легких с гипоксемической дыхательной недостаточностью (опыт трехлетнего наблюдения). *Туберкулез и болезни легких.* 2019;97(9):45–51. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-45-51.

[Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B. et al. The effect of prolonged oxygen therapy on the clinical course of the disease and the function of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemic respiratory failure (three-year follow-up experience). *Tuberculosis and lung diseases.* 2019;97(9):45–51 (in Russ.)). DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-45-51.

5. Smith D., Gill A., Hall L., Turner A.M. Prevalence, Pattern, Risks Factors and Consequences of Antibiotic Resistance in COPD: A Systematic Review. *COPD.* 2021;18(6):672–682. DOI: 10.1080/15412555.2021.2000957.

6. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981;1(8222):681–686. PMID: 6110912.

7. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28(3):523–532. DOI: 10.1183/09031936.06.00124605.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Гомон Юлия Михайловна** — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; врач — клинический фармаколог СПб ГБУЗ Больница Св. Георгия; 194214, г. Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1; ORCID iD 0000-0001-7704-9900.

**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. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

**Колбин Алексей Сергеевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета СПбГУ; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; ORCID iD 0000-0002-1919-2909.

**Кузубова Наталия Анатольевна** — д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; заведующая городским пульмонологическим центром СПб ГБУЗ «Введенская больница»; 191180, Россия, г. Санкт-Петербург, Лазаретный пер., д. 4; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

**Балыкина Юлия Ефимовна** — к.ф.-м.н., доцент кафедры процессов управления факультета прикладной математики СПбГУ; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; ORCID iD 0000-0003-2143-0440.

**Контактная информация:** Гомон Юлия Михайловна, e-mail: gomonmd@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 23.06.2023.**

**Поступила после рецензирования 18.07.2023.**

**Принята в печать 10.08.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Yuliya M. Gomon** — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; clinical pharmacologist, St. George Hospital; 1, Severnyy pass., St. Petersburg, 194214, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7704-9900.

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

**Aleksey S. Kolbin** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; professor of the Department of Pharmacology of the Medical Faculty; St. Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1919-2909.

**Nataliya A. Kuzubova** — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director of Scientific Affairs, Research Institute of Pulmonology, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; Head of the City Pulmonological Center "Vvedenskaya Hospital"; 4, Lazaretnyy pass., St. Petersburg, 191180, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

**Yuliya E. Balykina** — Cand. Sc. (Phys. Math.), associate professor of the Department of Control Processes of the Faculty of Applied Mathematics; St. Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2143-0440.

**Contact information:** Yuliya M. Gomon, e-mail: gomonmd@yandex.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 23.06.2023.**

**Revised 18.07.2023.**

**Accepted 10.08.2023.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-2

## Респираторные аллергические заболевания у курящих и некурящих молодых мужчин

Е.А. Девяткова<sup>1</sup>, Н.В. Минаева<sup>1</sup>, М.В. Тарасова<sup>2</sup>, В.С. Шелудько<sup>1</sup>, Е.Ю. Плотникова<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, Россия<sup>3</sup>ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** курение — известный триггер бронхиальной астмы (БА), что вызывает настороженность в отношении курящих пациентов с аллергическими респираторными заболеваниями.

**Цель исследования:** сравнительный анализ тяжести течения аллергических заболеваний дыхательных путей, сенсибилизации к аллергенам пыльцы и домашней пыли, показателей лабораторно-инструментальных методов обследования у курящих и некурящих молодых мужчин.

**Материал и методы:** проведен ретроспективный анализ данных медицинских карт 249 мужчин в возрасте 16–27 лет с аллергическим ринитом (АР) и/или БА. Обследование пациентов проводили согласно стандарту медицинской помощи взрослым при БА. Аллергологическое обследование осуществляли двумя методами: постановка кожных проб и определение аллерген-специфических IgE.

**Результаты исследования:** 249 пациентов распределены в 2 группы: курящих (n=62) и некурящих (n=187). Средний возраст курящих пациентов составил 19,3±0,5 года, некурящих — 18,6±0,3 года. Медиана стажа курения составила 2,0 [1,0; 4,0] года. БА аллергического генеза преобладала у курящих пациентов (93,5%) по сравнению с некурящими (89,3%), по АР различий не было. В сравнительном одномоментном анализе результатов обследования молодых мужчин с АР и БА установлено, что положительные тесты к пыльце деревьев и домашней пыли преобладали в обеих группах. По уровню сенсибилизации между курящими и некурящими пациентами различий не выявлено. Средние значения показателей спирометрии у курящих пациентов были ниже по сравнению с некурящими, коэффициент бронходилатации, рассчитанный по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду, коррелировал с абсолютным содержанием эозинофилов в крови только у курящих пациентов.

**Заключение:** между курящими и некурящими молодыми мужчинами не было установлено значимых различий по степени тяжести АР и БА, уровню сенсибилизации к аллергенам пыльцы и домашней пыли, уровню эозинофилов в периферической крови и общего IgE сыворотки крови.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** курение, бронхиальная астма, аллергический ринит, электронные сигареты, традиционные сигареты.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Девяткова Е.А., Минаева Н.В., Тарасова М.В., Шелудько В.С., Плотникова Е.Ю. Респираторные аллергические заболевания у курящих и некурящих молодых мужчин. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(8):482–487. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-2.

## Respiratory allergies in young adult male smokers and non-smokers

E.A. Devyatkova<sup>1</sup>, N.V. Minaeva<sup>1</sup>, M.V. Tarasova<sup>2</sup>, V.S. Shelud'ko<sup>1</sup>, E.Yu. Plotnikova<sup>3</sup><sup>1</sup>Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation<sup>2</sup>Perm Regional City Hospital, Perm, Russian Federation<sup>3</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** smoking is a well-known trigger of asthma. Therefore, doctors should be alert for smokers with respiratory allergies.

**Aim:** to compare the severity of respiratory allergy course, pollen and house dust sensitization, and laboratory and instrumental tests in young adult male smokers and non-smokers.

**Patients and Methods:** a retrospective analysis of the medical records of 249 men aged 16–27 years with allergic rhinitis and/or asthma was performed. Patients were examined on the basis of the standard of medical care for adults with asthma. Allergic examination included skin tests and allergen-specific IgE measurement.

**Results:** 249 patients were divided into 2 groups: smokers (n=62) and non-smokers (n=187). The mean age of smokers and non-smokers was 19.3±0.5 and 18.6±0.3 years, respectively. The median smoking history was 2.0 [1.0; 4.0] years. Allergic asthma was more common in smokers (93.5%) than in non-smokers (89.3%). No differences in the rate of allergic rhinitis were reported. Comparative cross-sectional analysis of examination results in young patients with allergic rhinitis and asthma has demonstrated that positive tests for tree pollen and house dust prevail in both groups. No differences in sensitization between smokers and non-smokers were reported. The mean spirometry values in smokers were lower than those in non-smokers. Bronchodilator coefficient calculated by forced expiratory volume in 1 s correlated with absolute eosinophil count only in smokers.

**Conclusions:** no significant differences in the severity of allergic rhinitis and asthma, sensitization to pollen and house dust, peripheral blood eosinophil counts, and total serum IgE levels were reported between young smokers and non-smokers.

**KEYWORDS:** smoking, asthma, allergic rhinitis, electronic cigarettes, traditional cigarettes.

**FOR CITATION:** Devyatkova E.A., Minaeva N.V., Tarasova M.V., Shelud'ko V.S., Plotnikova E.Yu. Respiratory allergies in young adult male smokers and non-smokers. Russian Medical Inquiry. 2023;7(8):482–487 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-2.

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность аллергического ринита (АР) в России составляет 10–24% [1], бронхиальной астмы (БА) среди взрослых — 6,9% [2]. По данным эпидемиологических исследований, курение является значительным фактором риска атопии и БА [3], однако неизвестно влияние курения на течение АР [4].

Распространенность курения среди людей, страдающих БА, соответствует распространенности курения в популяции и составляет 25–35% [5]. В последние годы среди молодежи стало популярным курение электронных сигарет. По результатам крупных опросов населения о потреблении табака, в России распространенность курения табака снизилась с 39,1 до 30,3% в период с 2009 по 2016 г. Распространенность курения электронных сигарет в 2016 г. составила 3,5%, т. е. 4,2 млн потребителей, большинство которых были в возрасте 15–24 лет [6].

Описано негативное влияние курения на развитие и течение различных заболеваний дыхательных путей, при этом результаты исследований воздействия курения на течение аллергических болезней и сенсибилизацию к аллергенам довольно противоречивы [7, 8], что требует дальнейшего изучения.

**Цель исследования:** сравнительный анализ тяжести течения аллергических заболеваний дыхательных путей, сенсибилизации к аллергенам пыльцы и домашней пыли, показателей лабораторно-инструментальных методов обследования у курящих и некурящих молодых мужчин.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные медицинских карт (форма № 003/у) 249 пациентов мужского пола в возрасте 16–27 лет с АР и/или БА, обследованных с апреля по август 2022 г. в отделении аллергологии и иммунологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» по направлению призывной комиссии.

**Критерии включения:** лица мужского пола в возрасте 16–27 лет, установленный диагноз АР и/или аллергической формы БА.

**Критерии невключения:** лица с хронической обструктивной болезнью легких, неаллергической формой БА, сопутствующей тяжелой соматической патологией.

**Критерии исключения:** признаки острой респираторной инфекции в период наблюдения.

Обследование для уточнения диагноза БА, согласно стандарту медицинской помощи взрослым при БА<sup>1</sup>, включало осмотр врачом аллергологом-иммунологом, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, определением скорости оседания эритроцитов и подсчетом абсолютного количества эозинофилов, определение уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови, исследование функции внешнего дыхания и пробу с бронхолитиком.

Аллергологическое обследование включало два метода исследования: скарификационные кожные пробы (СКП) с микстами пыльцы растений и определение уровня специфических IgE (sIgE) к аллергенам пыльцы и домашней пыли. СКП проведены с использованием стандартных наборов серийных иммунобиологических диагностических средств производства Ставропольского НИИ вакцин и сывороток, включающих микст-аллергены из пыльцы

деревьев (березы, дуба, клена, ольхи, орешника, ясеня), пыльцы луговых трав (ежи, костры, лисохвоста, мятлики, овсяницы, пырея, райграсса, тимopheевки), пыльцы сорных трав (амброзии, лебеды, полыни, подсолнечника). Интерпретировали степень выраженности реакции в соответствии с инструкцией. Уровень общего IgE определяли иммунохемилюминисцентным методом на автоматическом анализаторе Immulite 2000 (DPC, США), а содержание sIgE — методом иммуноферментного анализа с помощью фотометра ImmunoChem 2100 (НТИ, США) на базе централизованной клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница». Интерпретировали результаты лабораторной диагностики методом полуквантитативной оценки (класс от 0 до 4).

Сведения о курении получали из данных медицинской карты об анамнезе и вредных привычках. Учитывали стаж курения и количество выкуренных сигарет в сутки.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, протокол № 1 от 25.01.2023.

Для статистической обработки полученных данных использовали встроенный пакет анализа табличного процессора Excel 2016 MSO (Microsoft, США), авторский (В.С. Шелудько, 2001–2016) пакет прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat 2015. Отдельные расчеты проводили с помощью статистической программы MedCalc 15.8 Portable (MedCalc Software, Бельгия, 1993–2014) [9, 10]. Количественные данные представлены в виде  $M \pm 2m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — ошибка репрезентативности; при отклонении данных от нормального распределения применялись медиана ( $Me$ ) и квартили [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]. Для сравнительного анализа количественных данных использовали  $U$ -критерий Манна — Уитни, для анализа качественных данных — критерии согласия Пирсона ( $\chi^2$ ) и критерий Фишера. Для определения зависимости между двумя изучаемыми признаками использовали коэффициент парной корреляции признаков ( $R_{xy}$ ). Различие считали статистически значимым при  $p < 0,05$ . Размер выборки предварительно не рассчитывали.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 249 обследованных пациентов было 62 (24,9%) курящих. Средний возраст курящих составил  $19,3 \pm 0,5$  года, некурящих —  $18,6 \pm 0,3$  года. В группе курящих медиана стажа курения составила 2,0 [1,0; 4,0] года. Среди курящих 29 (46,8%) человек курили только традиционные сигареты (ТС), 23 (37,1%) пациента — только электронные сигареты (ЭС), 10 (16,1%) человек — ТС и ЭС. Среди курящих ТС медиана стажа курения составила 4,0 [3,0; 5,0] года, для ЭС — 1,0 [1,0; 1,0] год, для ТС и ЭС — 2,0 [1,3; 2,8] года. Интенсивность курения ТС составила 3,0 [2,0; 7,0] сигареты в день.

Сравнительный анализ установленных диагнозов аллергических заболеваний показал, что в группе курящих АР диагностирован у 59 (95,2%) пациентов, а в группе некурящих — у 178 (95,2%). Однако БА аллергического генеза преобладала у курящих пациентов по сравнению с некурящими — 58 (93,5%) и 167 (89,3%) соответственно ( $p = 0,043$ , критерий Фишера). Сравнительный анализ степени тяжести аллергических заболеваний в группах курящих и некурящих не выявил статистически значимых различий по АР ( $p = 0,758$ ,  $\chi^2$ ) и БА ( $p = 0,758$ ,  $\chi^2$ ).

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 мая 2022 г. № 358н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при бронхиальной астме (диагностика и лечение)».

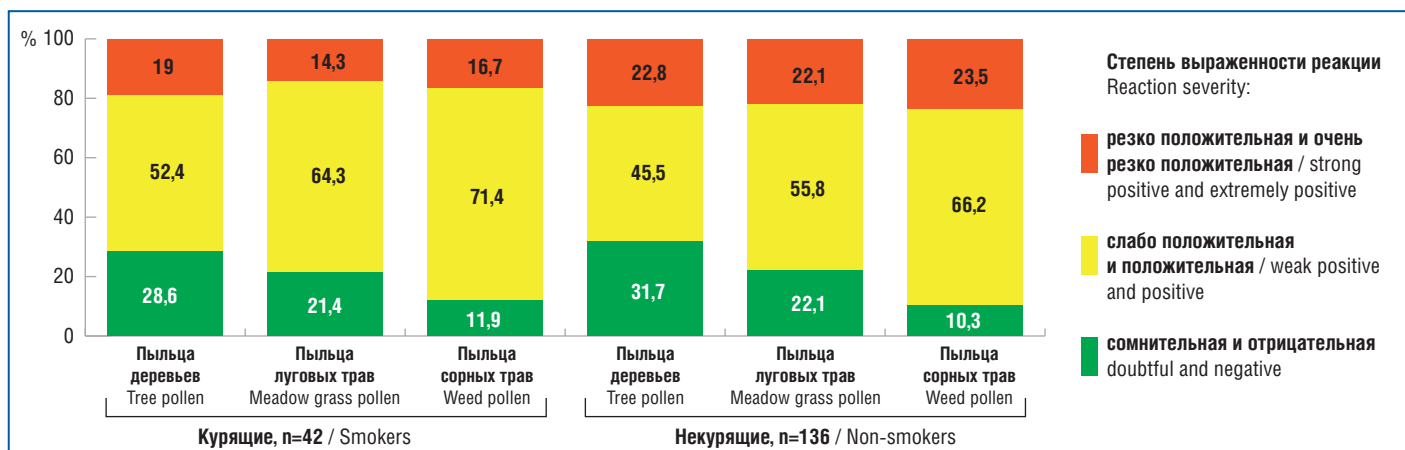


Рис. 1. Профиль сенсibilизации к пыльце по результатам СКП с микстами аллергенов

Fig. 1. Pollen sensitization profile by skin prick test with mixed allergens

По данным лабораторного исследования у курящих и некурящих пациентов не установлено значимых различий абсолютного содержания эозинофилов в общем анализе периферической крови ( $p=0,749$ , U-критерий Манна — Уитни) и уровня общего IgE в сыворотке крови ( $p=0,809$ , U-критерий Манна — Уитни). Корреляционный анализ абсолютного содержания эозинофилов в общем анализе периферической крови и уровня общего IgE в сыворотке крови выявил прямую связь средней силы только в группе курящих пациентов ( $R=0,396$  — умеренная зависимость,  $p=0,002$ ).

Аллергологическое обследование методом СКП было проведено 42 курящим и 136 некурящим пациентам. Пыльцевая сенсibilизация определялась более чем у 80% курящих и 76–78% некурящих пациентов (рис. 1). Резко положительная реакция чаще встречалась на пыльцу деревьев в обеих группах. Статистически значимых различий по степени выраженности сенсibilизации между группами курящих и некурящих пациентов в пробах с микстами пыльцы деревьев ( $p=0,573$ ,  $\chi^2$ ), пыльцы луговых трав ( $p=0,743$ ,  $\chi^2$ ), пыльцы сорных трав ( $p=0,584$ ,  $\chi^2$ ) не выявлено.

Содержание sIgE в сыворотке крови определяли у 61 курящего и 181 некурящего пациента. В обеих группах концентрация sIgE к пыльце деревьев и домашней пыли оказалась повышена (рис. 2). Не установлено статистически значимых различий между группами курящих и некурящих пациентов по содержанию sIgE к аллергенам пыль-

цы деревьев ( $p=0,778$ ,  $\chi^2$ ), пыльцы луговых трав ( $p=0,896$ ,  $\chi^2$ ), пыльцы сорных трав ( $p=0,424$ ,  $\chi^2$ ) и домашней пыли ( $p=0,583$ ,  $\chi^2$ ).

По данным исследования функции внешнего дыхания и пробы с бронхолитиком средние значения показателей спирометрии находились в пределах нормальных величин, но у некурящих пациентов средние значения пиковой скорости выдоха (ПСВ), ОФВ<sub>1</sub> / форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), максимальная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ (МОС25), 50% ФЖЕЛ (МОС50), 75% ФЖЕЛ (МОС75) были выше, чем у курящих (см. таблицу). Для определения степени обратимости бронхиальной обструкции рассчитывали коэффициент бронходилатации по ОФВ<sub>1</sub>, его медиана составила 13% [7; 20] у курящих и 8% [4; 14,5] — у некурящих ( $p=0,003$ , U-критерий Манна — Уитни).

При оценке взаимосвязи абсолютного количества эозинофилов периферической крови и показателей функции внешнего дыхания установлена умеренная прямая связь с коэффициентом бронходилатации по ОФВ<sub>1</sub> ( $R=0,346$ ;  $p=0,0059$ ) и обратная связь умеренной силы с ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $R=-0,318$ ;  $p=0,0117$ ) в группе курящих пациентов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данные в отношении АР, полученные в ходе настоящего исследования, соответствуют результатам у других авторов.

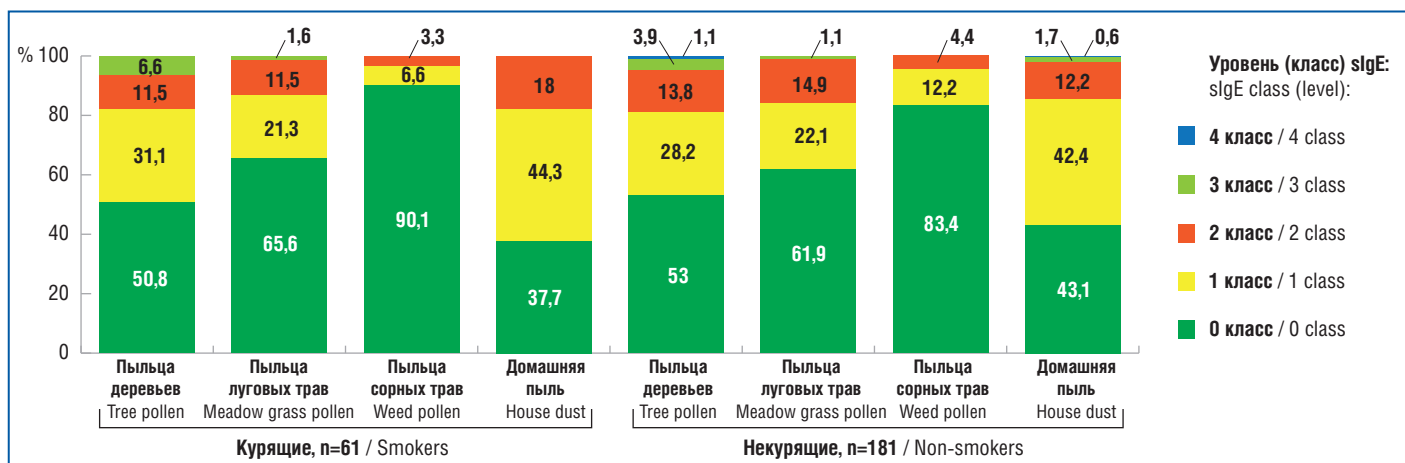


Рис. 2. Профиль сенсibilизации к аллергенам по результатам серологической диагностики

Fig. 2. Sensitization profile by serologic tests

**Таблица.** Показатели функции внешнего дыхания у курящих и некурящих пациентов  
**Table.** Spirometry results in smokers and non-smokers

Показатель / Parameter	Курящие / Smokers (n=62)	Некурящие / Non-smokers (n=187)	p <sup>*</sup>
ОФВ <sub>1</sub> , % / FEV <sub>1</sub> , %	132,7±4,9	138,6±3,2	0,103
ПСВ, % / PEFR, %	126,0±4,0	132,1±2,4	0,009
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ / FEV <sub>1</sub> /FVC	96,4±2,2	101,0±1,6	0,002
МОС25, % / MEF25, %	118,4±7,2	130,1±4,1	0,006
МОС50, % / MEF50, %	118,8±8,6	134,0±5,7	0,012
МОС75, % / MEF75, %	122,0±9,8	136,6±7,0	0,050

Примечание. \*U-критерий Манна – Уитни.

Note. \*Mann–Whitney U test.

Так, в исследовании P.J. Bousquet et al. [11], включающем 1444 пациента, среди которых было 20,8% курящих и 10,9% бывших курильщиков, показано, что курение не влияло на развитие АР, не приводило к различию по степени выраженности назальных симптомов. Существует мнение, что курение связано с большей распространенностью хронического неаллергического ринита и меньшей распространенностью АР, это наблюдение подтверждено только у лиц мужского пола [12]. Однако в исследовании T. Songnuay et al. [13] показано, что воздействие табачного дыма способствует обострению АР. Именно поэтому, помимо оценки динамики выраженности назальных симптомов, необходимо оценивать и объем лечения курящего пациента в период обострения заболевания с учетом воздействия курения как триггера обострения.

В ряде исследований подтверждено, что курение сигарет — фактор риска развития БА у взрослых с АР [14, 15]. В нашем исследовании мы наблюдали преобладание БА среди курящих молодых мужчин ( $p=0,043$ ). В этой связи может быть полезен анализ частоты, продолжительности обострений и использования медикаментов для купирования симптомов БА у курящих и некурящих пациентов.

Определение sIgE и СКП служат основными диагностическими инструментами для подтверждения сенсibilизации к аллергенам, предоставляя дополнительную, но не идентичную информацию, что мы и наблюдали в нашем исследовании. Результаты аллергологического обследования могут зависеть от пола, возраста и тяжести БА. Так, в работе H.R. Mohammad et al. [16] было продемонстрировано, что сила ассоциации между кожными пробами и клиническими проявлениями БА увеличивается с возрастом, но при этом наблюдается противоположная картина для sIgE. По мнению E.J. Kim et al. [17], уровень общего IgE у мужчин выше, чем у женщин. Однако общий IgE нельзя считать надежным маркером аллергического заболевания. Концентрация общего IgE в сыворотке в значительной степени зависит от возраста, имеет тенденцию к нарастанию до 15-летнего возраста, затем снижается со 2-го по 8-е десятилетие жизни. Уровни общего IgE, значительно превышающие референсные значения, обычно связаны с atopическими расстройствами, но могут быть ассоциированы и с другими состояниями. Например, повышение концентрации общего IgE в сыворотке крови отмечается у части курильщиков [18]. Общий IgE следует интерпретировать с осторожностью, так как низкие или нормальные значения не исключают развитие IgE-опосредованных заболеваний [18]. В нашем исследовании стандартизация по полу позволила исключить влияние гендерного фактора на результаты аллергологического обследования. Мы не выявили различий по уровню общего IgE у курящих и некурящих молодых мужчин, но обнаружили связь между концентрацией общего IgE в сыворотке крови и абсолютным содержанием эозинофилов в общем анализе периферической крови у курящих пациентов. В исследовании R.M. Kumar et al. [19] продемонстрировали положительную корреляцию между общим количеством эозинофилов в крови и уровнем общего IgE в сыворотке крови при тяжелой персистирующей астме, но у авторов не было возможности оценить влияние курения на уровень общего IgE в сыворотке крови в разных группах, отличающихся по степени тяжести астмы, из-за недостатка курящих пациентов. В нашем исследовании пациентов с тяжелой персистирующей астмой не было.

В ходе аллергологического обследования курящих и некурящих пациентов различия по уровню сенсibilизации к аллергенам пыльцы и домашней пыли не выявлены. Подобные результаты показали S.E. Ciaccio et al. [20]: при исследовании совместного воздействия табачного дыма и комнатных аллергенов у детей не установлено значимого влияния табака на сенсibilизацию к аллергенам. В работе R.M. Gómez et al. [21] у курящих и некурящих пациентов с АР уровни общего IgE в сыворотке крови и чувствительность к аллергенам, подтвержденная с помощью кожных проб, не отличались. Однако исследование Y.S. Kim et al. [22] продемонстрировало связь между курением и повышенными уровнями общего IgE, sIgE к аллергенам клеща домашней пыли *Dermatophagoides farinae*, тараканов. Концентрация общего IgE и sIgE к данным аллергенам повышалась пропорционально увеличению количества сигарет, выкуриваемых ежедневно. В исследовании M. Jackson et al. [23] показано, что уровень общего IgE в плазме крови у пользователей ЭС был значительно повышен по сравнению с некурящими.

Количество эозинофилов в периферической крови стало многообещающим и легко измеряемым маркером эозинофильного воспаления дыхательных путей. Эозинофилия может быть важным фактором риска снижения дыхательной функции легких, что мы и наблюдали в нашем исследовании. У курящих молодых людей абсолютное количество эозинофилов периферической крови положительно коррелировало с коэффициентом бронходилатации по ОФВ<sub>1</sub> и отрицательно коррелировало с ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. Результаты исследования H. Backman et al. [24] показали,



что существует независимая связь между увеличением количества эозинофилов крови и снижением ОФВ<sub>1</sub> у взрослых с БА. R.J. Hancox et al. [25] обнаружили, что у курильщиков абсолютное количество эозинофилов в крови выше по сравнению с некурящими. Кроме того, повышение количества эозинофилов коррелировало со снижением соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и значений ОФВ<sub>1</sub> [25]. Однако в нашем исследовании у курящих и некурящих молодых людей различий по абсолютному количеству эозинофилов в крови не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном сравнительном исследовании когорты курящих и некурящих молодых мужчин с АР и БА не было установлено значимых различий по степени тяжести аллергических заболеваний, степени сенсибилизации к аллергенам пыльцы и домашней пыли, количеству эозинофилов в периферической крови и содержанию общего IgE сыворотки крови. БА аллергического генеза преобладала у курящих пациентов. При исходно нормальных показателях спирометрии после проведения пробы с бронхолитиком в группе курящих пациентов установлен скрытый бронхоспазм, в группе некурящих пациентов не отмечалось превышения естественной вариабельности показателя ОФВ<sub>1</sub>. Только у курящих пациентов обнаружена умеренная прямая связь абсолютного количества эозинофилов в крови с коэффициентом бронходилатации по ОФВ<sub>1</sub>.

## Литература / References

- Хайтов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И. и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. Российский аллергологический журнал. 2020;17(1):7–22. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001.
- [Khaïtov M.R., Namazova-Baranova L.S., Ilyina N.I. et al. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. Russian Journal of Allergy. 2020;17(1):7–22 (in Russ.)]. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283. PMID: 25246783.
- Strzelak A., Ratajczak A., Adamiec A., Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(5):1033. DOI: 10.3390/ijerph15051033.
- Montaño-Velázquez B.B., Flores-Rojas E.B., García-Vázquez F.J. et al. Effect of cigarette smoke on counts of immunoreactive cells to eotaxin-1 and eosinophils on the nasal mucosa in young patients with perennial allergic rhinitis. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83(4):420–425. DOI: 10.1016/j.bjorl.2016.04.011.
- Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и курение. Эффективная фармакотерапия. 2013;10(1):4–14.
- [Nenasheva N.M. Bronchial asthma and smoking. Effective Pharmacotherapy. 2013;10(1):4–14 (in Russ.)].
- Салагай О.О., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Электронные системы доставки никотина и нагревания табака (электронные сигареты): обзор литературы. Наркология. 2019;18(9):77–100. DOI: 10.25557/1682-8313.2019.09.77-100.
- [Salagay O.O., Antonov N.S., Sakharova G.M. Electronic nicotine delivery and tobacco heating systems (electronic cigarettes): a review of the literature. Narcology. 2019;18(9):77–100 (in Russ.)]. DOI: 10.25557/1682-8313.2019.09.77-100.
- Shargorodsky J., Garcia-Esquinas E., Navas-Acien A., Lin S.Y. Allergic sensitization, rhinitis, and tobacco smoke exposure in U.S. children and adolescents. Int Forum Allergy Rhinol. 2015;5(6):471–476. DOI: 10.1002/alr.21444. PMID: 25884913.
- Feleszko W., Ruszczyński M., Jaworska J. et al. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitization in children: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2014;99(11):985–992. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305444.
- Афифи Ф. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ. М.: Мир; 1982.
- [Afifi F. Statistical analysis: a computer-assisted approach. M.: Mir; 1982 (in Russ.)].
- Шелудько В.С., Девяткова Г.И. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ: учеб.-метод. пособие. Пермь: ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; Саратов: Амирит; 2019.
- [Sheludko V.S., Devyatkova G.I. Theoretical foundations of medical statistics (statistical methods of processing and analysis of research materials: textbook.- method. stipend. Perm: Academician E.A. Vagner Perm State Medical University; Saratov: Amirit; 2019 (in Russ.)].
- Bousquet P.J., Crozet C., Klossek J.M. et al. Effect of smoking on symptoms of allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;103(3):195–200. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60181-0.
- Eriksson J., Ekerljung L., Sundblad B.M. et al. Cigarette smoking is associated with high prevalence of chronic rhinitis and low prevalence of allergic rhinitis in men. Allergy. 2013;68(3):347–354. DOI: 10.1111/all.12095.
- Songnuy T., Scholand S.J., Panprayoon S. Effects of Tobacco Smoke on Aeroallergen Sensitization and Clinical Severity among University Students and Staff with Allergic Rhinitis. J Environ Public Health. 2020;2020:1692930. DOI: 10.1155/2020/1692930.
- Eguiluz-Gracia I., Mathioudakis A.G., Bartel S. et al. The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. Allergy. 2020;75(9):2170–2184. DOI: 10.1111/all.14177.
- Bédard A., Sofiev M., Arnavielhe S. et al. Interactions Between Air Pollution and Pollen Season for Rhinitis Using Mobile Technology: A MASK-POLLAR Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(3):1063–1073.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.022.
- Mohammad H.R., Belgrave D., Kopec Harding K. et al. Age, sex and the association between skin test responses and IgE titres with asthma. Pediatr Allergy Immunol. 2016;27(3):313–319. DOI: 10.1111/pai.12534.
- Kim E.J., Kwon J.W., Lim Y.M. et al. Assessment of Total/Specific IgE Levels Against 7 Inhalant Allergens in Children Aged 3 to 6 Years in Seoul, Korea. Allergy Asthma Immunol Res. 2013;5(3):162–169. DOI: 10.4168/aair.2013.5.3.162.
- Ansotegui I.J., Melioli G., Canonica G.W. et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. World Allergy Organ J. 2020;13(2):100080. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100080.
- Kumar R.M., Pajanivel R., Koteeswaran G. et al. Correlation of total serum immunoglobulin E level, sputum, and peripheral eosinophil count in assessing the clinical severity in bronchial asthma. Lung India. 2017;34(3):256–261. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_73\_16.
- Ciaccio C.E., DiDonna A.C., Kennedy K. et al. Association of tobacco smoke exposure and atopic sensitization. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;111(5):387–390. DOI: 10.1016/j.anai.2013.07.023.
- Gómez R.M., Croce V.H., Zernotti M.E., Muiño J.C. Active smoking effect in allergic rhinitis. World Allergy Organ J. 2021;14(2):100504. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100504.
- Kim Y.S., Kim H.Y., Ahn H.S. et al. The Association between Tobacco Smoke and Serum Immunoglobulin E Levels in Korean Adults. Intern Med. 2017;56(19):2571–2577. DOI: 10.2169/internalmedicine.8737-16.
- Jackson M., Singh K.P., Lamb T. et al. Flavor Preference and Systemic Immunoglobulin Responses in E-Cigarette Users and Waterpipe and Tobacco Smokers: A Pilot Study. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(2):640. DOI: 10.3390/ijerph17020640.
- Backman H., Lindberg A., Hedman L. et al. FEV1 decline in relation to blood eosinophils and neutrophils in a population-based asthma cohort. World Allergy Organ J. 2020;13(3):100110. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100110.
- Hancox R.J., Pavord I.D., Sears M.R. Associations between blood eosinophils and decline in lung function among adults with and without asthma. Eur Respir J. 2018;51(4):1702536. DOI: 10.1183/13993003.02536-2017.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Девяткова Елизавета Андреевна** — аспирант кафедры педиатрии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; ORCID iD 0000-0003-4754-2862.

**Минаева Наталия Витальевна** — д.м.н., профессор кафедры педиатрии с курсом клинической педиатрии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; ORCID iD 0000-0002-2573-9173.

**Тарасова Мария Васильевна** — к.м.н., главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог, заведующая отделением аллергологии и иммунологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»; 614006, Россия, г. Пермь, ул. Ленина, д. 51; ORCID iD 0000-0002-5237-9863.

**Шелудько Валерий Степанович** — к.м.н., ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; ORCID iD 0000-0002-7080-9142.

**Плотникова Екатерина Юрьевна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650022, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; научный руководитель Кузбасского областного гепатологического центра ГАУЗ ККБСМП; 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Н. Островского, д. 22; ORCID iD 0000-0002-6150-1808.

**Контактная информация:** Девяткова Елизавета Андреевна, e-mail: lizadev94@gmail.com.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 05.04.2023.

**Поступила после рецензирования** 28.04.2023.

**Принята в печать** 26.05.2023.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Elizaveta A. Devyatkova** — postgraduate student of the Department of Pediatrics with the Course of Polyclinical Pediatrics, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4754-2862.

**Nataliya V. Minaeva** — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Pediatrics with the Course of Polyclinical Pediatrics, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2573-9173.

**Mariya V. Tarasova** — C. Sc. (Med.), chief freelance allergist and immunologist, Head of the Department of Allergy and Immunology, Perm Regional City Hospital; 51, Lenin str., Perm, 614006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5237-9863.

**Valeriy S. Shelud'ko** — C. Sc. (Med.), leading researcher of the Central Research Laboratory, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7080-9142.

**Ekaterina Yu. Plotnikova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Training for Doctors and Nursing, Head of the Course of Clinical Gastroenterology, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilov str., Kemerovo, 650029, Russian Federation; Scientific Director of the Kuzbass Regional Hepatological Center, M.A. Podgorbunskiy Kuzbass Clinical Hospital for Emergency Medical Aid; 22, N. Ostrovskiy str., Kemerovo, 650000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6150-1808.

**Contact information:** Elizaveta A. Devyatkova, e-mail: lizadev94@gmail.com.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received** 05.04.2023.

**Revised** 28.04.2023.

**Accepted** 26.05.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-4

# Вопросы ранней диагностики и своевременной коррекции дыхательных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе (обзор литературы)

Е.А. Ермилов<sup>1</sup>, Н.В. Исаева<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

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — редкое тяжелое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с избирательным поражением верхних и нижних мотонейронов, проявляющееся слабостью соматической мышечной ткани с нарушением жизненно важных функций и приводящее к ранней инвалидизации и смерти пациентов. Вне зависимости от формы заболевания пациенты с БАС сталкиваются с нарушением функции дыхания и глотания. У пациентов чаще всего развивается гиперкапническая дыхательная недостаточность (ДН) как следствие слабости дыхательной мускулатуры. Наряду с оценкой клинической картины ДН при БАС в настоящее время используют инструментальные методы диагностики. Пульсоксиметрия и спирометрия — базовые средства оценки функции дыхательной системы. Вспомогательную роль в диагностике играют кардио-респираторный мониторинг и анализ газов крови. Для коррекции дыхательных нарушений используют респираторную поддержку с помощью аппаратов искусственной вентиляции легких, подключаемых через различные маски (неинвазивную) либо через трахеостому (инвазивную). В последние годы доказано, что ранняя диагностика и коррекция дыхательных нарушений способствуют продлению жизни пациентов с БАС и улучшению ее качества. В обзоре представлены основные механизмы развития дыхательных нарушений при БАС, клинические и инструментальные методы их диагностики, способы коррекции, а также критерии для старта респираторной поддержки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** боковой амиотрофический склероз, дыхательные нарушения, вентиляция легких, респираторная поддержка, нейродегенерация, НИВЛ, ИВЛ.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Ермилов Е.А., Исаева Н.В. Вопросы ранней диагностики и своевременной коррекции дыхательных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе (обзор литературы). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(8):488–492. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-4.

## Issues concerning early diagnosis and timely correction of respiratory disorders in amyotrophic lateral sclerosis (literature review)

E.A. Ermilov<sup>1</sup>, N.V. Isaeva<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

## ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare severe progressive neurodegenerative disease with upper and lower motor neuron lesions, manifested by weakness of somatic muscle tissue with disorder of vital functions and leading to early disability and fatal outcome of patients. Regardless of the disease form, patients with ALS experience breathing and swallowing disorders. Hypercapnic respiratory failure (HRF) most commonly develop in patients as a consequence of respiratory muscle weakness. Instrumental diagnostic methods are currently used along with the assessment of the HRF clinical picture in ALS. Pulse oximetry and spirometry are the basic means of assessing the respiratory system function. Cardio-respiratory monitoring and arterial blood gas test play an auxiliary role in the diagnosis. To correct respiratory disorders, respiratory support is used with the help of artificial ventilation devices connected through various masks (non-invasive) or through a tracheostomy (invasive). In recent years, it has been proven that early diagnosis and correction of respiratory disorders contribute to prolonging the life of patients with ALS and improving its quality. The review presents the main development mechanisms of respiratory disorders in ALS, clinical and instrumental methods of their diagnosis, methods of correction, as well as criteria for the start of respiratory support.

**KEYWORDS:** amyotrophic lateral sclerosis, respiratory disorders, lung ventilation, pulmonary support, neurodegeneration, NIV, ALV.

**FOR CITATION:** Ermilov E.A., Isaeva N.V. Issues concerning early diagnosis and timely correction of respiratory disorders in amyotrophic lateral sclerosis (literature review). Russian Medical Inquiry. 2023;7(8):488–492 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-4.

## ВВЕДЕНИЕ

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся избирательным поражением верхних и ниж-

них мотонейронов, проявляющееся слабостью соматической мышечной ткани с нарушением жизненно важных функций [1]. R.H. Brown определяет БАС как гетерогенный нейродегенеративный синдром вследствие большого ко-

личества различных форм заболевания и приводит данные о том, что подавляющее большинство пациентов с БАС умирают от дыхательной недостаточности (ДН) [2].

Клиническую форму БАС определяет анатомическая область дебюта заболевания. Различают бульбарную, шейно-грудную, поясничную формы заболевания, а также форму с респираторным дебютом.

Эпидемиологические исследования показывают, что заболеваемость БАС в мире варьирует от 0,6 до 3,8 случая на 100 тыс. населения. Самая высокая заболеваемость зарегистрирована в Швеции (Стокгольме) и Шотландии и составляет 3,8 случая на 100 тыс. населения, наиболее низкая — в Южной Корее и Китае (соответственно 1,2 и 0,8 случая на 100 тыс. населения) [3].

В России масштабные эпидемиологические исследования не проводили. Существуют разрозненные данные по заболеваемости БАС в различных регионах. Например, в Санкт-Петербурге заболеваемость составила от 0,3 до 0,6 на 100 тыс. населения [4]. По данным исследования Т.К. Давыдовой [5], в Республике Саха (Якутия) заболеваемость составила 0,5 на 100 тыс. населения.

В исследовании E. Longinetti et al. [6] показано, что БАС чаще дебютирует в возрасте 51–66 лет. Вместе с тем имеются данные о существенных клинико-эпидемиологических отличиях в определенных этнических группах. Так, С.М. Sánchez-Martínez et al. [7] в своем исследовании пациентов латиноамериканского происхождения показали, что средний возраст дебюта заболевания в северной части Мексики составил 47 лет, тогда как по всей стране — 58 лет. Также был продемонстрирован разброс частоты разных форм заболевания в зависимости от региона страны, что можно было бы объяснить генетическими факторами развития БАС.

Несмотря на разнообразие клинических проявлений, у подавляющего большинства пациентов с БАС возникают трудности с речью, откашливанием мокроты, возможна аспирация с присоединением вторичной инфекции. Дисфункция дыхательной системы становится терминальным событием для большинства пациентов [8]. Именно поэтому анализ методов ранней диагностики и способов коррекции ДН у пациентов с БАС столь актуален.

## ПАТОГЕНЕЗ ДЫХАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БАС

Дыхательная недостаточность — синдром, при котором в дыхательной системе нарушена одна или обе функции газообмена: оксигенация и элиминация диоксида углерода (CO<sub>2</sub>). Различают две группы пациентов с ДН. У пациентов первой группы газообмен нарушен преимущественно вследствие непосредственного поражения легочной ткани и/или дыхательных путей, приводящего к гипоксемической (легочной) ДН. У пациентов второй группы нарушен «вентиляционный насос», что приводит к задержке CO<sub>2</sub> и гиперкапнической ДН. У пациентов с неврологическими заболеваниями, особенно с БАС, чаще всего развивается гиперкапническая ДН как следствие слабости дыхательной мускулатуры.

Боковой амиотрофический склероз поражает как инспираторные, так и экспираторные мышцы, а также мышцы верхних дыхательных путей. В активном вдохе наиболее важная роль принадлежит диафрагме, другие же инспираторные мышцы, такие как грудино-ключично-сосцевидная, лестничная, трапециевидная, внешние межреберные,

грудные паравerteбральные, являются вспомогательными и включаются в процесс дыхания во время физических нагрузок или при слабости диафрагмы. Морфологические изменения в нейронах моторных ядер диафрагмального нерва, которые расположены в шейном отделе спинного мозга, свидетельствуют о том, что поражение при БАС возникает в этом отделе раньше других. Выраженная слабость диафрагмы приводит к гипоксемии и гиперкапнии, поскольку функции вспомогательной дыхательной мускулатуры недостаточно для компенсации ДН. Кроме того, эти мышцы также постепенно вовлекаются в патологический процесс и перестают функционировать.

Выдох в основном происходит пассивно — за счет опускания ребер под действием силы тяжести, при расслабленных инспираторных мышцах и диафрагме. В глубоком выдохе или кашле принимают участие также мышцы передней брюшной стенки и внутренние межреберные мышцы.

Кашель — важный рефлекс для защиты и клиренса дыхательных путей. Эффективность кашля зависит от правильного закрытия голосовой щели и силы сокращения экспираторных мышц. Дисфункция бульбарных нервов ухудшает замыкание голосовой щели, что может снизить эффективность кашля еще до наступления слабости дыхательной мускулатуры. Дефицит кашля приводит к присоединению вторичной легочной инфекции, усиливающей ДН [9].

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БАС

По данным исследований [10–13], среднее время с момента установления диагноза БАС до наступления смерти составляет от 9 до 24 мес., при этом разброс данных о средней продолжительности жизни варьирует от 24 до 50 мес.

В исследовании D. Berlowitz et al. [14] показано, что применение респираторной поддержки достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов в среднем на 13 мес. N. Lechtzin et al. [15] в ретроспективном исследовании продемонстрировали, что продолжительность жизни пациентов в случае раннего (при форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $\geq 65\%$ ) назначения неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ) на 9–11 мес. больше, чем в случае позднего (при ФЖЕЛ  $< 65\%$ ) начала респираторной поддержки. Таким образом, врачам, оказывающим помощь пациентам с БАС, необходимо своевременно заподозрить начало дыхательных нарушений и диагностировать их.

Согласно международным клиническим рекомендациям решение о начале НИВЛ при БАС принимают на основе тщательного анализа клинической картины, уделяя особое внимание одышке и объективным методам оценки респираторной недостаточности [16].

По мнению ряда авторов, одышка в покое служит важным критерием для начала НИВЛ [14, 15, 17]. В то же время другие авторы в своих работах акцентируют внимание на выявлении более ранних симптомов недостаточности функции дыхания. К таким симптомам авторы относят: одышку при незначительном напряжении или разговоре; частые ночные пробуждения; чрезмерную дневную сонливость и усталость; утреннюю головную боль; галлюцинации; плохой аппетит; плохую концентрацию и снижение внимания, ухудшение памяти; сухость во рту. Сочетание хотя бы одного из перечисленных симптомов с лабораторными данными, подтверждающими гипоксию, служит основанием для начала НИВЛ. При этом оговаривается, что четких алгоритмов перевода пациента на респи-

**Таблица.** Классификация ДН по степени тяжести  
**Table.** Classification of respiratory disorders (RD) by severity

Степень тяжести ДН RD severity level	$pO_2$ , мм рт. ст. $pO_2$ , mmHg	$SpO_2$ , %
Норма / Standard	$\geq 80$	$\geq 95$
I	60–79	90–94
II	40–59	75–89
III	$< 40$	$< 75$

раторную поддержку не разработано. К объективным симптомам респираторной дисфункции исследователи относят тахипноэ, ортопноэ, использование вспомогательных респираторных мышц при дыхании, парадоксальное движение мышц передней брюшной стенки, уменьшение движения грудной клетки, слабый кашель, потение, затруднение отделения мокроты, снижение массы тела [8, 18].

Наряду с оценкой клинической картины ДН при БАС в настоящее время используют инструментальные методы диагностики. Наиболее универсальным и доступным способом определения степени ДН служит пульсоксиметрия. Значение сатурации кислородом ( $SpO_2$ ) менее 89% соответствует I степени ДН и обуславливает необходимость применения респираторной поддержки у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Важно помнить, что кислородотерапия у таких пациентов недопустима, поскольку приводит к задержке  $CO_2$  [19]. В таблице приведена классификация ДН в зависимости от уровня  $SpO_2$  и парциального давления кислорода ( $pO_2$ ).

Стойкое снижение  $SpO_2$  ниже 95% в состоянии бодрствования у пациента с БАС свидетельствует о нарушении функции дыхания. Вместе с тем, при нормальных показателях пульсоксиметрии в сочетании с жалобами на утреннюю головную боль, дневную сонливость, снижение когнитивных функций следует предположить, что эпизоды десатурации случаются во сне, когда отсутствует осознанный контроль дыхания. Подтвердить ночные эпизоды гиповентиляции можно также с помощью пульсоксиметрии. У большинства пациентов с БАС нарушения дыхания начинаются в фазе быстрого сна, когда тонус скелетной мускулатуры снижается и основная роль в процессе дыхания принадлежит диафрагме. Выявление длительных эпизодов десатурации либо кратковременного снижения сатурации ниже 88% служит показанием для старта респираторной поддержки [20].

В Кокрейновском обзоре, посвященном респираторной поддержке при БАС, отмечено, что ночную десатурацию кислородом  $< 88\%$  в течение как минимум 5 мин подряд либо  $< 90\%$  в течение  $\geq 5\%$  времени сна считают достаточной для начала НИВЛ [21].

Следующим инструментальным методом оценки функции дыхания служит спирометрия. Существует несколько основных параметров спирографического исследования, особенно ценных при диагностике нарушений функции дыхания у пациентов с БАС [22]:

- ♦ жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — объем воздуха, который можно выдохнуть после максимального вдоха (в норме 3–7 тыс. мл в зависимости от конституции пациента);
- ♦ ФЖЕЛ — отношение ЖЕЛ к количеству воздуха при форсированном выдохе после максимального вдоха (в норме у мужчин 92%, у женщин 89,9%);

- ♦ объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) — количество воздуха, выдыхаемого в течение 1-й секунды форсированного выдоха после максимального вдоха;
- ♦ индекс Тиффно (ИТ) — отношение  $ОФВ_1$  к ЖЕЛ (в норме 70–85%).

На эти четыре показателя следует обращать внимание при диагностике нарушений дыхания рестриктивного типа, что характерно для пациентов с нервно-мышечной патологией. Рестрикция сопровождается значительным снижением ЖЕЛ и ФЖЕЛ при нормальных или повышенных значениях ИТ.

В исследовании Ю.Н. Рушкевич и соавт. [23] приведены данные о значительных изменениях показателей спирометрии у пациентов с БАС даже на ранних стадиях болезни. Авторами показано значительное снижение основных параметров спирографического исследования, несмотря на то, что средний балл по функциональной шкале оценки БАС (ALS-FRS-R) был достаточно высок и составил 40,5. У каждого второго пациента ЖЕЛ оказалась  $< 85\%$ .  $ОФВ_1$  был значительно снижен ( $< 75\%$ ) у 35% обследованных. Четких статистически значимых различий между пациентами с шейно-грудной, пояснично-крестцовой, бульбарной и высокой формами не выявлено. Исследователи предполагают, что спирографическое исследование функции внешнего дыхания необходимо проводить не реже 1 раза в 3 мес. для наиболее эффективного предотвращения дыхательных осложнений.

В настоящий момент спирометрическое исследование обязательно при планировании установки гастростомы, поскольку риск развития осложнений во время операции увеличивается при низких показателях ЖЕЛ и ФЖЕЛ. В своей работе T. Benstead et al. [24] показали, что наиболее благоприятна ситуация, когда гастростоме устанавливают при ЖЕЛ  $> 50\%$ , тогда как при ЖЕЛ  $< 30\%$  операция сопряжена с высоким риском интраоперационной интубации пациента и перевода его на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Пульсоксиметрия и спирометрия — базовые средства оценки функции дыхательной системы. Вспомогательную роль в диагностике играют кардиореспираторный мониторинг и анализ газов крови. Эти методы не распространены в амбулаторной практике, так как требуют пребывания пациента в стационаре. Анализ газов крови применяют в случаях, когда обсуждается недостаточность масочной вентиляции и необходимость ИВЛ.

## КОРРЕКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Следующий вопрос после диагностики дыхательных нарушений — способ их коррекции. На первый план выходят методы респираторной поддержки с помощью аппаратов ИВЛ, подключаемых через различные маски (неинвазивные) либо через трахеостому (инвазивные).

## НЕИНВАЗИВНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ

В 2017 г. A. Radunovic с группой ученых из Кокрейновской библиотеки опубликовали обзор, в котором подтверждается данные о том, что НИВЛ значительно продлевает жизнь пациентам с БАС [21]. Исследования показывают, что средняя продолжительность жизни пациентов, для лечения которых использовали НИВЛ, составила 316 дней против 226 дней у пациентов, которым НИВЛ не назначали [2]. НИВЛ предпочтительна для сим-



**Рисунок.** Типы масок для НИВЛ

**Figure.** Types of masks for NIV

птоматического лечения ДН, поскольку не только увеличивает продолжительность жизни, но и улучшает ее качество.

Принято считать, что НИВЛ позволяет купировать симптомы ДН, при этом не ухудшая качество жизни пациента. Пациент способен самостоятельно выбирать комфортный ему режим работы НИВЛ, регулировать величину инспираторного давления, экспираторного давления, а также определять частоту дыхательных движений через механизмы триггирования вдоха.

Следует учитывать, что длительное ношение маски для НИВЛ сопряжено с рядом побочных явлений. Самое частое — образование пролежней и дискомфорт в местах прилегания маски к коже. Эта проблема решается индивидуальным подбором маски по размеру и материалу, а также попеременным использованием масок различного типа (можно чередовать полнолицевые, ороназальные и назальные маски (см. рисунок)).

### Инвазивная вентиляция легких

Инвазивная ИВЛ в отличие от НИВЛ значительно снижает качество жизни пациента и требует значительных финансовых и трудовых затрат. Именно поэтому немаловажно обсудить с пациентом и его родственниками перспективы трахеостомии и инвазивной ИВЛ. Это важно сделать заблаговременно, до того, как пациент утратит возможность принимать решения самостоятельно и извлекать свою волю в устной или письменной форме.

Критерии перехода с НИВЛ на инвазивную ИВЛ:

- ♦ отсутствие самостоятельного дыхания;
- ♦ рефрактерная гипоксемия на НИВЛ ( $pO_2 < 60$  мм рт. ст.);
- ♦ нарушение сознания, неспособность понимать и выполнять команды медицинского персонала;
- ♦ невозможность ношения маски (аномалии лицевого скелета, травмы, пролежни);
- ♦ необходимость использования НИВЛ  $> 20$  ч в сутки;
- ♦ усугубление бульбарных нарушений, препятствующих НИВЛ.

Также важно получить согласие пациента и его родственников, поскольку пациенту на ИВЛ требуется особый уход.

К. Takei et al. [25] в своем исследовании сравнили пациентов с БАС из нескольких регионов мира. Оказалось, что в США доля пациентов, находящихся на НИВЛ, доходила до 87%, однако на инвазивную ИВЛ переходили лишь 4%. В то же время в Японии НИВЛ использовали 46% пациентов, а инвазивную ИВЛ — 38%.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при оказании помощи пациенту с БАС следует обращать пристальное внимание на критические точки, такие как масса тела, глотание, дыхательная функция. Также важно оценивать психологический и когнитивный статус пациента, потому что это значительно влияет на течение заболевания и комплаентность. Вместе с тем, перед научным сообществом стоит много нерешенных задач, и требуется дальнейшее изучение вопросов диагностики и коррекции дыхательных нарушений у пациентов с БАС. Большое внимание исследователей в последнее время направлено в сторону реабилитации пациентов и на поиск методов продления периода самостоятельного дыхания, что позволило бы отложить использование респираторной поддержки на более поздний срок.

### Литература / References

1. Grad L.I., Rouleau G.A., Ravits J., Cashman N.R. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7(8):a024117. DOI: 10.1101/cshperspect.a024117.
2. Brown R.H., Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med. 2017;377(2):162–172. DOI: 10.1056/NEJMra1603471.
3. Longinetti E., Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. Curr Opin Neurol. 2019;32(5):771–776. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000730.
4. Самошкина О.И. Клинико-эпидемиологические особенности бокового амиотрофического склероза в Санкт-Петербурге и Ленинградской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. [Samoshkina O.I. Clinical and epidemiological features of amyotrophic lateral sclerosis in St. Petersburg and the Leningrad region: thesis. SPb., 2007 (in Russ.).]
5. Давыдова Т.К. Спорадический боковой амиотрофический склероз в Республике Саха (Якутия). Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. 2015;12(2):119–123. [Davydova T.K. Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis in Republic of Sakha (Yakutia). Vestnik of the M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. 2015;12(2):119–123 (in Russ.).]
6. Longinetti E., Regodon Wallin A., Samuelsson K. et al. The Swedish motor neuron disease quality registry. Amyotrophic Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2018;19(7–8):528–537. DOI: 10.1080/21678421.2018.1497065.
7. Sanchez-Martinez C.M., Chorenó-Parra J.A., Nunez-Orozco L. et al. A retrospective study of the clinical phenotype and predictors of survival in non-Caucasian Hispanic patients with amyotrophic lateral sclerosis. BMC Neurol. 2019;19(1):261. DOI: 10.1186/s12883-019-1459-3.
8. Niedermeyer S., Murn M., Choi P.J. Respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis. Chest. 2019;155(2):401–408. DOI: 10.1016/j.chest.2018.06.035.
9. An S.K., Shin W.S. Effect of air stacking training on pulmonary function, respiratory strength and peak cough flow in persons with cervical spinal cord injury. Physical Therapy Rehabilitation Science. 2018;7(4):147–153. DOI: 10.1447/ptrs.2018.7.4.147.
10. Jun K.Y., Park J., Oh K.W. et al. Epidemiology of ALS in Korea using nationwide big data. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(4):395–403. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318974.
11. Leighton D.J., Newton J., Stephenson L.J. et al. Changing epidemiology of motor neuron disease in Scotland. J Neurol. 2019;266(4):817–825. DOI: 10.1007/s00415-019-09190-7.
12. Goutman S.A., Boss J., Patterson A. et al. High plasma concentrations of organic pollutants negatively impact survival in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(8):907–912. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319785.
13. Luna J., Diagana M., Ait Aissa L. et al. Clinical features and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis in Africa: the TROPALS study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(1):20–29. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318469.
14. Berlowitz D.J., Howard M.E., Fiore Jr J.F. et al. Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease in a clinical cohort. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(3):280–286. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310055.
15. Lechtzin N., Scott Y., Busse A.M. et al. Early use of noninvasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. Amyotrophic Lateral Scler. 2007;8(3):185–188. DOI: 10.1080/17482960701262392.
16. Baxter S. K., Johnson M., Clowes M. et al. Optimizing the noninvasive ventilation pathway for patients with amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease: a systematic review. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degener. 2019;20(7–8):461–472. DOI: 10.1080/21678421.2019.1627372.

17. Vitacca M., Montini A., Lunetta C. et al. Impact of an early respiratory care programme with non-invasive ventilation adaptation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25(3):556–e33. DOI: 10.1111/ene.13547.
18. Georges M., Perez T., Rabec C. et al. Proposals from a French expert panel for respiratory care in ALS patients. *Respir Med Res.* 2022;81:100901. DOI: 10.1016/j.resmer.2022.100901.
19. Ekstrom M., Albrecht D., Andersson S. et al. Validation of the Swedexox registry of continuous positive airway pressure, long-term mechanical ventilator and long-term oxygen therapy. *ERJ Open Res.* 2021;7(1):00340–2020. DOI: 10.1183/23120541.00340-2020.
20. Васильев А.В., Елисеева Д.Д., Иванова М.В. и др. Методы диагностики и коррекции респираторных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(4):76–85. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4. [Vasil'yev A.V., Eliseyeva D.D., Ivanova M.V. et al. Diagnostics and management techniques in respiratory disorders in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018;12(4):76–85 (in Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.11.]
21. Radunovic A., Annane D., Rafiq M.K. et al. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD004427. DOI: 10.1002/14651858.CD004427.pub4.
22. Langan R.C., Goodbred A.J. Office Spirometry: Indications and Interpretation. *Am Fam Physician.* 2020;101(6):362–368. PMID: 32163256.
23. Рушкевич Ю.Н., Ващилин В.В., Лихачев С.А. Особенности дыхательных нарушений у пациентов с болезнью моторного нейрона в динамике наблюдения по данным спирометрического исследования. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.* 2017;7(4):583–589.
24. Benstead T., Jackson-Tarlton C., Leddin D. Nutrition with Gastrostomy Feeding Tubes for Amyotrophic Lateral Sclerosis in Canada. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(6):796–800. DOI: 10.1017/cjn.2016.28.
25. Takei K., Tsuda K., Takahashi F. et al. An assessment of treatment guidelines, clinical practices, demographics, and progression of disease among patients with amyotrophic lateral sclerosis in Japan, the United States, and Europe. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017;18(sup1):88–97. DOI: 10.1080/21678421.2017.1361445.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Ермилов Евгений Александрович** — аспирант кафедры нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4266-7199.

**Исаева Наталья Викторовна** — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-невролог, заведующая отделением неврологии КГБУЗ ККБ; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-8323-7411.

**Контактная информация:** Ермилов Евгений Александрович, e-mail: Ermilovzhenya@gmail.com.

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

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Статья поступила:** 03.03.2023.

**Поступила после рецензирования:** 29.03.2023.

**Принята в печать:** 21.04.2023.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Evgeny A. Ermilov** — post-graduate student of the Department of Nervous Diseases with a course of Professional Education, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partisana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4266-7199.

**Natalya V. Isaeva** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with a course of Professional Education, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partisana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; neurologist, Head of the Department of Neurology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3A, Partisana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8323-7411.

**Contact information:** Evgeny A. Ermilov, e-mail: Ermilovzhenya@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** 03.03.2023.

**Revised** 29.03.2023.

**Accepted** 21.04.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-3

## Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой, нуждающимся в лечении генно-инженерными биологическими препаратами, в Санкт-Петербурге

О.Н. Титова<sup>1</sup>, В.А. Волчков<sup>2</sup>, Н.А. Кузубова<sup>1,3</sup>, Д.Б. Склярова<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Доля пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) в структуре больных БА в целом составляет примерно 5–10%. ТБА связана с высоким экономическим бременем и остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. Пациенты с ТБА требуют значительного использования ресурсов здравоохранения, включая примерно в 3 раза большее число госпитализаций, связанных с обострением заболевания, и в 2 раза большее количество незапланированных посещений отделений неотложной помощи по сравнению с пациентами с нетяжелой формой БА. Открытие молекулярных механизмов, участвующих в патогенезе БА, привело к разработке биологических генно-инженерных методов лечения, которые обеспечили эффективный терапевтический выбор у пациентов с ТБА, повышая качество жизни за счет уменьшения числа обострений, улучшения функции легких и сокращения потребления системных глюкокортикостероидов с хорошим профилем безопасности. Мишени для существующих биологических агентов включают IgE, интерлейкины 4, 5, 13 и тимический стромальный лимфопоэтин. К таким средствам относятся омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дупилумаб и недавно зарегистрированный в России тезепелумаб. Фармакоэкономический анализ показывает уменьшение расходов на ведение пациентов с ТБА, получающих таргетную терапию, даже несмотря на финансовые затраты на ее проведение. Выбор таргетного препарата всегда является сложной задачей, предполагающей тщательную оценку клинико-anamnestических и лабораторных показателей. Кроме того, терапия моноклональными антителами является дорогостоящим методом лечения. В настоящее время создаются центры генно-инженерной биологической терапии, позволяющие добиться эффективной маршрутизации, преемственности в ведении таких пациентов и минимизации финансовых затрат.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тяжелая бронхиальная астма, эозинофильный фенотип, генно-инженерная биологическая терапия, регистр, врачебная комиссия, таргетная терапия, моноклональные антитела, T2-иммунный ответ.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Титова О.Н., Волчков В.А., Кузубова Н.А., Склярова Д.Б. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой, нуждающимся в лечении генно-инженерными биологическими препаратами, в Санкт-Петербурге. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(8):493–497. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-3.

## Organization of medical care for patients with severe asthma requiring genetically engineered biological therapies in St. Petersburg

O.N. Titova<sup>1</sup>, V.A. Volchikov<sup>2</sup>, N.A. Kuzubova<sup>1,3</sup>, D.B. Sklyarova<sup>3</sup><sup>1</sup>I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>3</sup>City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

The proportion of patients with severe asthma among asthma patients is approximately 5–10%. Severe asthma is associated with a heavy economic burden and remains a major public health problem. Patients with severe asthma require significant use of healthcare resources, i.e., the rate of exacerbation-related hospital admissions and unscheduled emergency department visits is two- and three-fold, respectively, higher than that in non-severe asthma. The discovery of the molecular mechanisms of asthma pathogenesis allowed the development of biological genetically engineering therapies that provide an effective therapeutic option for severe asthma by improving the quality of life by reducing the rate of exacerbations, improving lung function, and reducing the need for systemic steroids with a good safety profile. Targets for existing biological agents include IgE, interleukins (IL)-4, 5, and 13, and thymic stromal lymphopoietin. These drugs include omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab, and tezepelumab, which were recently registered in Russia. Pharmacoeconomic analysis demonstrates a reduction in the costs of managing patients with severe asthma who receive targeted therapy despite the financial costs of its implementation. The choice of targeted drug is always a complex task that requires careful assessment of clinical, anamnestic, and laboratory parameters. In addition, monoclonal antibodies are an expensive treatment option. Currently, centers for genetically engineering biological therapies are being created to achieve effective routing and continuity in the management of these patients and to minimize financial costs.



**KEYWORDS:** severe asthma, eosinophilic phenotype, genetically engineered biological therapy (GEBT), registry, medical commission, targeted therapy, monoclonal antibodies, type 2 immune response.

**FOR CITATION:** Titova O.N., Volchkov V.A., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B. Organization of medical care for patients with severe asthma requiring genetically engineered biological therapies in St. Petersburg. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(8):493–497 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-3.

## ВВЕДЕНИЕ

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) — это бронхиальная астма, которая остается неконтролируемой на фоне использования оптимальной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) / длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами при условии коррекции сопутствующих факторов, а также такая БА, течение которой ухудшается при снижении высоких доз иГКС<sup>1</sup>. ТБА наблюдается примерно у 5–10% пациентов с астмой, однако именно на эту группу пациентов затрачивается более 50% средств, выделяемых для лечения БА [1]. В Санкт-Петербурге зарегистрировано около 6000 больных ТБА, из них около 2500 (40%) нуждаются в лечении моноклональными антителами. Больные с ТБА имеют постоянный риск обострений, в 15 раз чаще обращаются за неотложной помощью и в 20 раз чаще попадают в стационар по сравнению с пациентами с легкой и средне-тяжелой БА [2]. Часто пациенты с ТБА начинают использовать системные глюкокортикостероиды (сГКС) во время обострения, а потом и в качестве базисной терапии, что способствует возникновению побочных эффектов терапии и развитию коморбидной патологии [3]. По крайней мере у 50% пациентов с ТБА определяется высокий уровень эозинофилов в периферической крови, взаимосвязанный с выраженностью обструктивных нарушений и с количеством обострений [4]. Ведущая роль в патогенезе ТБА отводится цитокинам Т2-иммунного ответа — интерлейкинам (ИЛ) 4, 5, 13 [5]. В соответствии с положениями GINA (2023) в качестве критериев Т2-воспаления рекомендуется использовать следующие биомаркеры:

- эозинофилы крови  $\geq 150$  кл/мкл и/или
- фракция оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе  $\geq 20$  ppb (parts per billion, частей на миллиард) и/или
- эозинофилия мокроты  $\geq 2\%$  и/или
- возникновение симптомов провоцируется контактом с аллергеном<sup>1</sup>.

## ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ТБА

За последние несколько лет в лечении эозинофильной ТБА достигнуты значительные успехи благодаря появлению и распространению новых таргетных биологических методов лечения [6]. Открытие молекулярных механизмов, участвующих в патогенезе астмы, привело к разработке биологических методов лечения, которые позволили обеспечить эффективный терапевтический выбор у пациентов с ТБА, повышая качество жизни за счет уменьшения обострений, улучшения функции легких и сокращения потребления сГКС с хорошим профилем безопасности [7]. В настоящее время для лечения ТБА в России одобрено несколько биологических препаратов, воздействующих на специфические воспалительные пути [8]. Для омализумаба целью является IgE, для ме-

полизумаба и реслизумаба — ИЛ-5, для бенрализумаба —  $\alpha$ -рецептор ИЛ-5, для дупилумаба —  $\alpha$ -рецептор ИЛ-4. Недавно прошел процедуру регистрации препарат, блокирующий тимусный стромальный лимфопоэтин (тезепелумаб). Несмотря на финансовые затраты, сопровождающие назначение генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), фармакоэкономический анализ показывает уменьшение расходов на лечение пациентов с ТБА, получающих таргетную терапию (уменьшение затрат на базисную терапию, консультации специалистов, госпитализации в связи с обострениями заболевания) [9, 10].

В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения по лечению БА представлены показания к назначению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)<sup>2</sup>. Согласно рекомендациям таргетная терапия моноклональными антителами (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) назначается пациентам с Т2-астмой, основными биомаркерами которой являются эозинофилия крови и мокроты; высокие уровни сывороточного IgE; высокие уровни FeNO; клиническими маркерами — частота обострений<sup>2</sup>.

Рекомендации<sup>2</sup> к назначению *омализумаба*:

- аллергическая ТБА, которая не контролируется лечением, соответствующим ступени 4;
- клинически значимая атопия с подтвержденной связью между экспозицией аллергенов и развитием симптомов/обострений БА;
- уровень общего IgE в крови до начала биологической терапии 30–1500 МЕ/мл.

Рекомендации<sup>2</sup> к назначению *меполизумаба*:

- дополнительная поддерживающая терапия эозинофильной ТБА у пациентов с числом эозинофилов в крови  $\geq 150$  кл/мкл на момент начала терапии или у пациентов с числом эозинофилов в крови  $\geq 300$  кл/мкл в течение предшествующих 12 мес., с обострениями в анамнезе и/или с зависимостью от сГКС.

Рекомендации<sup>2</sup> к назначению *бенрализумаба*:

- эозинофильная ТБА (уровень эозинофилов крови  $\geq 300$  кл/мкл).

Рекомендации<sup>2</sup> к назначению *дупилумаба*:

- эозинофильная ТБА (число эозинофилов в периферической крови  $\geq 150$  кл/мкл);
- гормонально зависимая БА, требующая назначения сГКС (независимо от числа эозинофилов в периферической крови).

## ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ТБА, НУЖДАЮЩИМСЯ В ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Решение о назначении ГИБТ принимается преимущественно врачебной комиссией (ВК) [11]. В некоторых реги-

<sup>1</sup> Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2022). 2022. (Electronic resource.) URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (access date: 10.07.2023).

<sup>2</sup> Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. М.; 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359_2) (дата обращения: 10.07.2023).

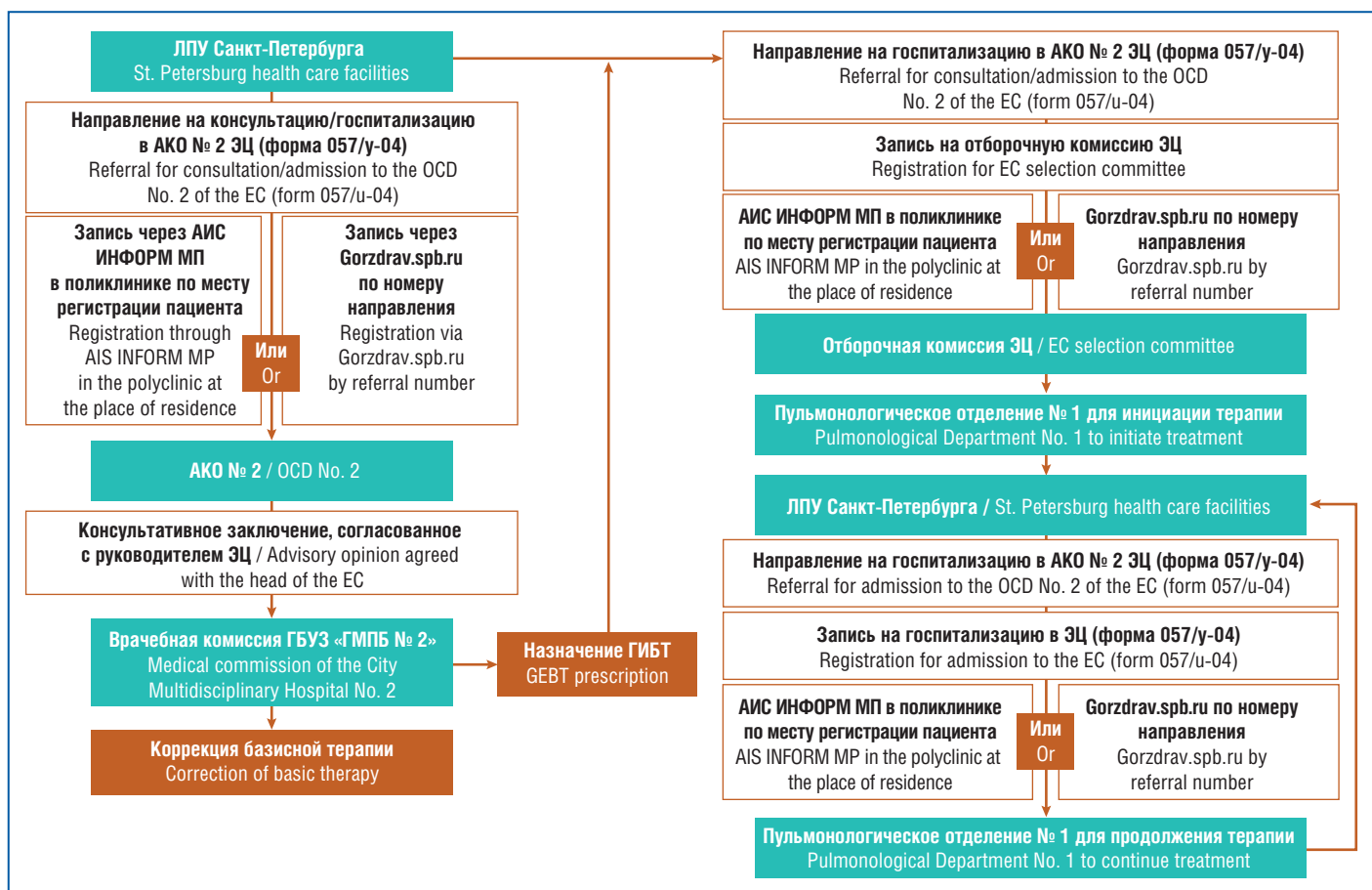
онах к участию в комиссии привлекается главный внештатный специалист-пульмонолог [11]. Создание центров биологической терапии на базе ведущих медицинских многопрофильных учреждений или клиник медицинских университетов позволяет оптимизировать маршрутизацию пациентов и минимизировать экономические траты, возникновение которых возможно при неконтролируемом назначении таргетной терапии [12]. Ведение регистров пациентов, осуществляемое в большинстве центров, позволяет рационально планировать расходование финансовых средств [13]. Кроме того, ведение регистров позволяет накопить практический опыт проведения биологической терапии ТБА, в том числе данные о продолжительности проведения таргетной терапии и критериях ее отмены, которые в настоящее время отсутствуют.

В мае 2023 г. в соответствии с распоряжением Комитета по здравоохранению от 01.02.2023 № 43-р «О мощности коечного фонда и профиле коек Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2» с целью оптимизации медицинской деятельности медицинских структурных подразделений организован Экспертный центр по профилю «Пульмонология» (далее — Центр). С учетом сегодняшних потребностей здравоохранения Санкт-Петербурга определены приоритетные направления деятельно-

сти Центра — прежде всего это ТБА, требующая проведения ГИБТ. Распоряжением Комитета по здравоохранению от 08.06.2023 «О маршрутизации взрослого населения с пульмонологическими заболеваниями, нуждающегося в специализированной медицинской помощи с применением генно-инженерной биологической терапии» СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2» определено учреждением для оказания специализированной медицинской помощи взрослому населению Санкт-Петербурга с пульмонологическими заболеваниями с применением ГИБТ.

В Центре с целью оптимального достижения поставленных задач разработана маршрутизация пациентов с ТБА (см. рисунок).

Основным показанием для направления пациентов в Центр является неконтролируемое течение БА на фоне проведения ступени 5 лечения БА в течение не менее 3 мес., частые обострения БА, сочетание с тяжелыми коморбидными расстройствами (хронический полипозный риносинусит, атопический дерматит). Направление пациентов на консультацию осуществляется врачами-пульмонологами, участковыми терапевтами, врачами общей семейной практики, аллергологами государственных учреждений здравоохранения, оказывающими медицинскую помощь в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам ме-



**Рисунок.** Маршрутизация пациентов с ТБА, нуждающихся в ГИБТ.

ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, АКО — амбулаторно-консультативное отделение, ЭЦ — экспертный центр по профилю «Пульмонология» ГБУЗ «ГМПБ № 2», АИС ИНФОРМ МП — автоматизированная информационная система «Информационное сопровождение организации медицинской помощи»

**Figure.** Routing of patients with severe asthma who need GEBT.

OCD — outpatient consultation department, EC — expert center for pulmonology of the City Multidisciplinary Hospital No. 2, AIS INFORM MP — Automated information system “Information support for organizing medical care”

дицинской помощи в Санкт-Петербурге согласно форме направления № 057/у-04, утвержденной приказом Минздрава России от 22.11.2004 № 255. Предварительная запись на консультацию врача-специалиста в амбулаторно-консультативное отделение № 2 Центра осуществляется врачом поликлиники по месту регистрации пациента через Автоматизированную информационную систему «Информационное сопровождение организации медицинской помощи» (АИС ИНФОРМ МП) или самостоятельно пациентом через Gorzdrav.spb.ru — Единую государственную информационную систему в сфере здравоохранения «Управление очередями на оказание медицинской помощи» (РФ ЕГИСЗ УО).

На консультацию пациенту необходимо взять паспорт, страховой медицинский полис, СНИЛС, выписку из амбулаторной карты и/или истории болезни по основному заболеванию с предполагаемым диагнозом. Перед консультацией пациенту рекомендуется пройти обследование, объем которого регламентирован стандартом оказания медицинской помощи при БА и включает клинический развернутый анализ крови с подсчетом абсолютного числа эозинофилов, исследование уровня общего IgE, общий анализ мочи (при наличии продуктивной кашля), спирометрию с бронхолитической пробой<sup>3</sup>. Кроме того, необходимо учитывать, что в случае, если уровень эозинофилов крови >300 кл/мкл, необходимо провести поиск альтернативной причины, в том числе исключить паразитарную инвазию (в частности, стронгилоидоз, часто протекающий бессимптомно), при обнаружении гиперэозинофилии в крови (>1500 кл/мкл) перед консультацией необходимо направить пациента к гематологу и ревматологу с целью исключения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, гиперэозинофильного синдрома, пролиферативных заболеваний.

Консультативное заключение согласовывается с руководителем Центра, и пациента представляют на ВК ГБУЗ «ГМПБ № 2». Таргетная терапия моноклональными антителами внесена в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, и ее назначение через ВК позволяет рационально расходовать финансовые средства. В случае, если ВК определяет, что пациент нуждается в ГИБТ, его направляют на инициацию терапии в стационар (при наличии препарата) или включают в лист ожидания. Если ВК определяет, что пациент не нуждается в ГИБТ, то ему предоставляется заключение консилиума с рекомендациями по коррекции терапии и продолжению наблюдения в амбулаторно-консультативном отделении № 2 Центра.

Назначение ГИБП проводится за счет средств территориального фонда обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга по клинико-статистическим группам на базах дневного и круглосуточного стационаров. Решением Комиссии по разработке территориальной программы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге от 14.02.2023 на СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2» распространено действие тарифов в соответствии с приложением № 16 генерального тарифного соглашения в пределах установленных объемов финансирования.

За время работы Центра было проконсультировано 2492 пациента пульмонологического профиля. На отборочную комиссию по назначению таргетной терапии был направлен 221 пациент с БА. В 105 случаях была проведе-

на ВК, подтверждающая необходимость применения ГИБТ, 24 пациентам было рекомендовано дообследование, 7 пациентов были направлены на консультацию ревматолога с целью исключения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, 52 пациентам назначено усиление базисной терапии в объеме, соответствующем ступени 5 GINA, с последующим контролем через 3 мес., 33 пациентам было отказано в получении ГИБТ по причине недостаточной тяжести заболевания.

С момента начала работы Центра ведется регистр пациентов с ТБА, имеющих показания к проведению ГИБТ. В настоящее время в регистр включено 267 пациентов, из них 76 получают меполизумаб, 78 — дупилумаб, 93 — бенрализумаб и 20 — омализумаб.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2023 г. впервые в Санкт-Петербурге создан Экспертный центр по профилю «Пульмонология», одним из основных направлений которого является терапия ГИБП больных ТБА. Сформирован регистр пациентов, который предполагает их динамическое наблюдение, определение алгоритма назначения таргетных моноклональных антител, показаний к отмене терапии, редукции дозы. Разработана маршрутизация пациентов с ТБА, нуждающихся в ГИБТ. Обеспечение непрерывного процесса наблюдения и цифровизация полученной информации позволят уточнить и дополнить клинико-биологические маркеры эффективности ГИБП с целью улучшения результатов лечения и снижения его стоимости.

## Литература / References

- Hekking P.P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
- Bender B., Oppenheimer J., George M. et al. Assessment of Real-World Escalation to Biologics in US Patients With Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(11):2941–2948. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.07.016.
- Broder M.S., Raimundo K., Ngai K.M. et al. Cost and health care utilization in patients with asthma and high oral corticosteroid use. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(5):638–639. DOI: 10.1016/j.anai.2017.02.023.
- Pavord I.D. Eosinophilic phenotypes of airway disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(Suppl.):S143–149. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-168AW.
- Liaqat A., Mason M., Foster B. et al. Evidence-Based Approach of Biologic Therapy in Bronchial Asthma. *J Clin Med.* 2023;12(13):4321. DOI: 10.3390/jcm12134321.
- Padró-Casas C., Basagaña M., Rivera-Ortún M.L. et al. Characterization and Factors Associated with Poor Asthma Control in Adults with Severe Eosinophilic Asthma. *J Pers Med.* 2023;13(7):1173. DOI: 10.3390/jpm13071173.
- Hambly N., Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(1):87–94. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000007.
- Kerkhof M., Tran T.N., Soriano J.B. et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax.* 2018;73:116–124. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210531.
- FitzGerald J.M., Lemiere C., Loughheed M.D. et al. Recognition and management of severe asthma: a Canadian thoracic society position statement. *Can J Respir Crit Care Sleep Med.* 2017;1(4):199–221. DOI: 10.1080/24745332.2017.1395250.
- Levy M.L. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe.* 2015;11(1):14–24. DOI: 10.1183/20734735.008914.

<sup>3</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 358н от 27 мая 2022 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при бронхиальной астме (диагностика и лечение)». (Электронный ресурс.) URL: [http://https://cdnstatic.rg.ru/uploads/attachments/2022/06/30/69068\\_f91.pdf](http://https://cdnstatic.rg.ru/uploads/attachments/2022/06/30/69068_f91.pdf) (дата обращения: 10.07.2023).

11. Авдеев С.Н., Волкова О.А., Демко И.В. и др. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):119–123. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000555.

[Avdeev S.N., Volkova O.A., Demko I.V. et al. Severe bronchial asthma patient care organization in various regions of the Russian Federation. From endotypes and phenotypes of bronchial asthma to personalized choice of therapy. *Therapeutic Archive*. 2020;92(2):119–123 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000555.

12. Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Шестакова Н.А. Организация биологической терапии пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой в Красноярском крае. *Пульмонология*. 2023;33(1):119–127. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-331-119-127.

[Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Shestakova N.A. Organization of biological therapy for patients with severe eosinophilic bronchial asthma in the Krasnoyarsk region. *Pulmonologiya*. 2023;33(1):119–127 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-331-119-127.

13. Белевский А.С., Ненасева Н.М., Кравченко Н.Ю. и др. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713.

[Belevskiy A.S., Nenasheva N.M., Kravchenko N.Yu. Data from the Russian Severe Asthma Registry (RSAR). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh)*. 2022;94(7):865–871 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

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

**Контактная информация:** Склярлова Дарья Борисовна, e-mail: darya\_sklyarova@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 12.07.2023.**

**Поступила после рецензирования 04.08.2023.**

**Принята в печать 29.08.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

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

**Vladimir A. Volchkov** — Dr. Sc. (Med.), 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.

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

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

**Contact information:** Darya B. Sklyarova, e-mail: darya\_sklyarova@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 12.07.2023.**

**Revised 04.08.2023.**

**Accepted 29.08.2023.**

23-24 ноября 2023 г.



# Международный конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии

Immunology and Molecular Allergology Congress

**Сопредседатели конгресса:**



**Муса Рахимович  
Хаитов**



**Рудольф Валента**



DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-5

# Применение комбинированного назального спрея, содержащего туаминогептан, ацетилцистеин и гиалуроновую кислоту, в комплексной терапии острого риносинусита

С.В. Рязанцев<sup>1</sup>, А.А. Кривопапов<sup>1,2</sup>, В.В. Дворянчиков<sup>1</sup>, С. Алексеенко<sup>1-3</sup>, В.Е. Кузовков<sup>1</sup>, С.В. Барашкова<sup>1,3</sup>, Е.К. Тихомирова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса», Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение влияния гиалуроновой кислоты на клиническую эффективность сочетания туаминогептана и N-ацетилцистеина и функциональную активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа при остром риносинусите (ОРС).

**Материал и методы:** исследование проведено с участием 60 взрослых (возраст 17–65 лет) пациентов и 60 детей (возраст 6–16 лет) с диагнозом ОРС средней степени тяжести, которые получали Препарат 1 в виде дозированного спрея для местного применения, содержащий туаминогептан, ацетилцистеин и гиалуронат натрия (основная группа), или Препарат 2, содержащий туаминогептан и ацетилцистеин (группа сравнения). Помимо этого, все обследуемые получали стандартную антибиотикотерапию. Обследование пациентов проводилось в трех контрольных точках: визит 1 — первоначальное обращение, в ходе которого осуществлялась оценка субъективной выраженности жалоб по 10-балльной визуально-аналоговой шкале и оценка симптомов специалистом (0–3 балла), а также оценка морфологической структуры слизистой оболочки и функциональной активности цилиарного аппарата методом видеоцитоморфометрии; визит 2 — через 5–7 дней после начала лечения с аналогичным объемом обследований, визит 3 — на 10–14-е сутки после лечения, обследование включало оценку выраженности жалоб пациентом и симптомов синоназальной патологии.

**Результаты исследования:** сравнительный анализ динамики выраженности жалоб и объективных признаков синоназальной патологии в обеих возрастных группах показал, что оба препарата статистически значимо снижают выраженность субъективных жалоб и симптомов ОРС, однако более выраженную клиническую эффективность продемонстрировал Препарат 1. Оба препарата показали высокую степень безопасности как у взрослых, так и у детей. Препарат 1, содержащий в составе гиалуроновую кислоту, оказывал положительное влияние на морфологию и выживаемость клеток, а также на активность цилиарного аппарата мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа.

**Заключение:** комбинированный назальный спрей, сочетающий наряду с туаминогептаном и ацетилцистеином гиалуронат натрия, продемонстрировал более высокую клиническую эффективность вследствие положительного влияния на цилиарный аппарат и морфологические характеристики мерцательного эпителия слизистой оболочки носа, в связи с чем может быть рекомендован к практическому применению у взрослых и детей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый риносинусит, гиалуроновая кислота, туаминогептан, ацетилцистеин, мукоцилиарный клиренс, мерцательный эпителий, деконгестанты, мукоактивная терапия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Дворянчиков В.В., Алексеенко С., Кузовков В.Е., Барашкова С.В., Тихомирова Е.К. Применение комбинированного назального спрея, содержащего туаминогептан, ацетилцистеин и гиалуроновую кислоту, в комплексной терапии острого риносинусита. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(8):498–510. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-5.

## Combined nasal spray containing tuaminoheptane, acetylcysteine, and hyaluronic acid in the complex therapy for acute rhinosinusitis

S.V. Ryazantsev<sup>1</sup>, A.A. Krivopalov<sup>1,2</sup>, V.V. Dvoryanchikov<sup>1</sup>, S. Alekseenko<sup>1-3</sup>, V.E. Kuzovkov<sup>1</sup>, S.V. Barashkova<sup>1,3</sup>, E.K. Tikhomirova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose, and Speech, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup>K.A. Raikhfus Children City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to assess the effect of hyaluronic acid on the clinical efficacy of a combination of tuaminoheptane and N-acetylcysteine and the functional activity of the nasal mucociliary apparatus in acute rhinosinusitis (ARS).

**Patients and Methods:** 60 adults aged 17–65 and 60 children aged 6–16 diagnosed with moderate ARS were enrolled. The study group received Drug 1 (a dosed spray for topical use containing tuaminoheptane, acetylcysteine, and sodium hyaluronate). The comparison group received Drug 2 containing tuaminoheptane and acetylcysteine. In addition, all patients received standard antibacterial therapy. Patients were

examined at three control points. Visit 1 is an initial referral for subjective assessment of the severity of complaints using a 10-point visual analogue scale/VAS), assessment of symptoms by a specialist (0-3 points), and evaluation of the morphological structure of the mucosa and functional activity of the nasal mucociliary apparatus using video histomorphometry. Visit 2 occurred 5–7 days after starting treatment with a similar set of examinations. Visit 3 occurred on days 10–14 after treatment, and examinations included assessment of the severity of complaints and ARS symptoms.

**Results:** comparative analysis of changes in the severity of complaints and objective ARS signs in both age groups demonstrated that both drugs significantly reduced the severity of subjective complaints and ARS symptoms. However, Drug 1 demonstrated greater clinical efficacy. Both drugs were safe in both adults and children. Drug 1 containing hyaluronic acid had a positive effect on cell morphology and survival and on the activity of the nasal mucociliary apparatus.

**Conclusions:** a combined nasal spray containing sodium hyaluronate, tuaminoheptane, and N-acetylcysteine demonstrated higher clinical efficacy because of a positive effect on the nasal mucociliary apparatus and morphological characteristics of the nasal ciliated epithelium. Therefore, this preparation is recommended for practical use in adults and children.

**KEYWORDS:** acute rhinosinusitis, hyaluronic acid, tuaminoheptane, acetylcysteine, mucociliary clearance, ciliated epithelium, decongestants, mucoactive therapy.

**FOR CITATION:** Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Dvoryanchikov V.V., Alekseenko S., Kuzovkov V.E., Barashkova S.V., Tikhomirova E.K. Combined nasal spray containing tuaminoheptane, acetylcysteine, and hyaluronic acid in the complex therapy for acute rhinosinusitis. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(8):498–510 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-5.

## ВВЕДЕНИЕ

Острый риносинусит (ОРС) представляет собой инфекционное воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух длительностью менее 12 нед.<sup>1</sup> Сопровождаясь, как правило, триадой симптомов (цефалгиями, болью в проекции околоносовых пазух и лихорадкой), риносинуситы значительно снижают качество жизни пациентов [1]. Согласно данным, полученным в США, частота развития ОРС составляет 1:3000 случаев, тогда как расходы на один случай составляют порядка 1100 долл. США [2]. В основе патогенеза ОРС лежит инфекционное воспаление слизистой оболочки носа, сопровождающееся отеком, транссудацией плазмы и гиперсекрецией желез. Нарушение механизмов мукоцилиарного клиренса приводит к увеличению длительности взаимодействия инфекционных агентов с клетками слизистой оболочки носа и последующему развитию синусита [3, 4]. Как следствие, выраженность нарушений механизмов цилиарного транспорта в значительной степени связана с тяжестью синоназальной патологии при риносинуситах [5, 6]. В связи с этим, наряду с эрадикацией инфекционного агента, важную роль в фармакотерапии воспалительных заболеваний полости носа играет мукоактивная терапия, направленная на восстановление мукоцилиарного транспорта, в комплексе с деконгестантами способствующая восстановлению дренажной функции полости носа и параназальных синусов [7, 8]. В течение последних лет возрастает интерес к применению в оториноларингологии, в том числе при ОРС, гиалуронової кислоты, обладающей противовоспалительным, иммуномодулирующим, цитопротективным и мукоактивным действием [9]. Высказывается предположение о повышении клинической эффективности мукоактивной терапии и деконгестантов в сочетании с гиалуронової кислотой [10], что является основанием для проведения углубленных исследований при лечении воспалительной патологии верхних дыхательных путей у взрослых и детей [11].

**Цель исследования:** изучение влияния гиалуронової кислоты на клиническую эффективность сочетания туаминогептана и N-ацетилцистеина и функциональную активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа при ОРС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено в соответствии с этическими стандартами, установленными в Хельсинкской декларации (1964 г.) и ее последними действующими поправками. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России. Перед включением в настоящее исследование было получено письменное информированное согласие от пациентов и (или) их законных представителей. Исследование проведено с участием 60 взрослых (возраст 17–65 лет) пациентов и 60 детей (возраст 6–16 лет) с диагнозом «острый риносинусит средней степени тяжести», среди которых были выделены основная группа и группа сравнения, по 30 пациентов в каждой.

Пациенты основной группы получали стандартную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России, а также применяли Препарат 1 (Риностейн®) в виде дозированного спрея для местного применения, содержащий в составе туаминогептан, N-ацетилцистеин и гиалуронат натрия. Пациенты группы сравнения на фоне стандартной терапии использовали интраназально Препарат 2 в виде спрея для местного применения, содержащего туаминогептан и N-ацетилцистеин.

**Критерии не включения в исследование:** наличие известной гиперчувствительности к туаминогептану и ацетилцистеину, другим компонентам, содержащимся в препаратах; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания; существенные отклонения от нормы в лабораторных показателях; острая психическая продуктивная симптоматика; наличие данных об инфицированности вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции); пациенты (взрослые), страдающие алкогольной, лекарственной и/или наркотической зависимостью; беременность или кормление грудью; любое сопутствующее заболевание, которое, по мнению исследователя, может препятствовать оценке реакции на лечение; пациенты, принимавшие участие в каком-либо клиническом исследовании в течение 1 мес. до скрининга или одновременное участие пациента в другом клиническом исследовании; невозможность/неспособность пациента (родителей ребенка) выполнять процедуры исследования.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Острый синусит. 2021. (Электронный ресурс.) URL: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2022/Острый%20синусит.pdf>. (дата обращения: 15.06.2023).

В ходе исследования были предусмотрены следующие контрольные точки:

*Визит 1* (первичное обращение): консультация и ЛОР-обследование, постановка диагноза, включение в исследование, заполнение индивидуальной регистрационной карты (ИРК) на пациента, взятие браш-биоптата слизистой оболочки полости носа с выполнением видеоцитоморфометрии, рандомизация, назначение и выдача пациенту препаратов.

*Визит 2* (5–7-е сутки после начала лечения): клиническая оценка состояния больного, ЛОР-обследование, оценка эффективности лечения и переносимости препаратов, наличие побочных эффектов, заполнение ИРК на пациента, взятие браш-биоптата слизистой оболочки полости носа с выполнением видеоцитоморфометрии.

*Визит 3* (10–14-е сутки после начала лечения): клиническая оценка состояния больного, ЛОР-обследование, оценка эффективности лечения и переносимости препаратов, заполнение ИРК на пациента, фиксирование наличия побочных эффектов.

Оценка жалоб пациентом проводилась по степени выраженности симптомов заболевания в сравнении с желаемым (асимптомным) состоянием по модифицированной 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (0 баллов — очень хорошо, 10 баллов — очень плохо). С использованием шкалы проводилась оценка жалоб на слабость/недомогание, головную боль, нарушение носового дыхания, выделения из носа, нарушение обоняния, сухость в горле, кашель, нарушение качества жизни. На основании полученных данных рассчитывалась суммарная выраженность жалоб.

Оценка клинического состояния пациентов с ОРС проводилась ЛОР-специалистом по балльной системе, где отсутствию нарушений соответствовала оценка 0 баллов, тогда как максимальная выраженность отмечалась в 3 балла. При этом оценивали выраженность ринореи, затруднения носового дыхания, гнойный характер носового секрета, выраженность гиперемии слизистой оболочки, сужения носовых ходов, отека слизистой оболочки, гипертермии, а также интоксикации. На основании полученных данных анализировали суммарную выраженность симптомов синусальной патологии.

Также проводилась оценка безопасности исследуемых препаратов, основанная на регистрации нежелательных явлений. При этом под нежелательным явлением понималось любое неблагоприятное медицинское явление, наблюдаемое у получившего препарат субъекта, которое может и не иметь причинно-следственной связи с данным видом лечения. Отсутствие терапевтического эффекта не считалось нежелательным явлением.

Исследование функции мукоцилиарного транспорта выполняли методом видеоцитоморфометрии нативных препаратов браш-биопсий слизистой оболочки полости носа с использованием прямого светового исследовательского микроскопа Nikon Eclipse E200 (Nikon, Япония), оснащенного высокоскоростной цифровой цветной видеокамерой Basler (Basler AG, Германия) с функцией Image ROI и частотой не менее 150 кадров в 1 с в пяти зонах интереса, отвечающих критериям отбора: площадь пласта с апикальными краями клеток при съемке в проекции к исследователю не менее 2500 мкм<sup>2</sup> или длина ряда клеток в боковой проекции не менее 50 мкм. Для дальнейшего анализа проводили обработку видеофайлов и микрофотографий

в программе MMSoft (Россия). Морфометрический анализ включал оценку характера расположения клеток в образце, длительности двигательной активности цилиарного аппарата, выживаемости клеток (определение признаков цитолиза более чем в 15–30% клеток), с оценкой сохранения цилиарного аппарата на клетках, измерением длины цилий, высоты клеток, размеров клеток и ядер, частоты, амплитуды биения цилий. Также проводили цитологический анализ браш-биоптатов для выявления инфильтрации слизистой оболочки носа и околоносовых пазух нейтрофилами и эозинофилами [5].

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием программного пакета Statistica 10.0 (Statsoft, США). Характер распределения данных оценивали с использованием критерия Шапиро — Уилка. В связи с отсутствием Гауссова распределения в качестве описательных статистик использовали медиану и границы межквартильного интервала (Me (IQR)). Достоверность изменения параметров в динамике оценивалась посредством применения критерия знаков. В свою очередь, межгрупповое сравнение в соответствующие контрольные точки осуществлялось с использованием U-критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке суммарной выраженности жалоб взрослых пациентов в динамике отмечено значительное снижение данного параметра на фоне применения обоих препаратов (все  $p < 0,001$ ). На момент обоих контрольных визитов суммарная оценка выраженности жалоб у взрослых пациентов основной группы была ниже таковой в группе сравнения. Так, суммарная выраженность жалоб пациентов на визитах 1, 2 и 3 в основной группе составила 54 (47–60), 19 (16–21) и 2 (1–3) балла соответственно, в группе сравнения — 49,5 (47–58), 26,5 (25–30) и 9,5 (9–11) балла соответственно. Несмотря на выраженное снижение суммарной выраженности жалоб в обеих группах, при сравнении соответствующих показателей у пациентов, применявших различные препараты, выявлены межгрупповые различия.

Так, на фоне отсутствия статистически значимых различий в исходных показателях суммарной выраженности жалоб ( $p = 0,242$ ) значения данного показателя на визитах 2 и 3 в основной группе пациентов были ниже таковых в группе сравнения на 28% ( $p < 0,001$ ) и 79% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Влияние препаратов на динамику выраженности отдельных жалоб у взрослых пациентов представлено в таблице 1.

Аналогичный характер изменений на фоне применения препаратов был выявлен у пациентов детского возраста. Так, суммарная выраженность жалоб до лечения, к визитам 2 и 3 у пациентов, получавших Препарат 1 (Риностейн®), составила 52,5 (49–57), 14,5 (11–19) и 1 (0–4) балл, в группе, получавшей Препарат 2, — 47,5 (39–54), 32,5 (27–36) и 13 (10–15) баллов соответственно. При этом снижение суммарной выраженности жалоб в обеих группах было статистически значимым ( $p < 0,001$ ). Несмотря на то, что в основной группе пациентов начальная выраженность жалоб была выше таковой в группе сравнения на 11% ( $p = 0,030$ ), на визитах 2 и 3 значения данного показателя были ниже таковых в 2,2 и 13 раз соответственно. Влияние препаратов на динамику выраженности отдельных жалоб у пациентов детского возраста представлено в таблице 2.



**Таблица 1.** Сравнительный анализ влияния препаратов на выраженность жалоб (в баллах) взрослых пациентов  
**Table 1.** Comparative analysis of the effect of drugs on the severity of complaints in adults (scores)

Визит Visit	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group	p (межгрупповые различия) p (intergroup differences)
<b>Слабость, недомогание / Weakness, malaise</b>			
Визит 1 / Visit 1	7 (7-8)	7 (6-7)	0,209
Визит 2 / Visit 2	2 (2-3) <sup>&lt;0,001</sup>	2 (2-4) <sup>&lt;0,001</sup>	0,912
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <sup>&lt;0,001</sup>	0 (0-1) <sup>&lt;0,001</sup>	0,083
p-динамика / p-dynamics	< 0,001	< 0,001	-
<b>Головная боль / Headache</b>			
Визит 1 / Visit 1	7 (6-8)	7 (6-8)	0,460
Визит 2 / Visit 2	2 (2-3) <sup>&lt;0,001</sup>	2 (1-4) <sup>&lt;0,001</sup>	0,889
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <sup>&lt;0,001</sup>	0 (0-0) <sup>&lt;0,001</sup>	0,700
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Носовое дыхание / Nasal breathing</b>			
Визит 1 / Visit 1	7 (7-8)	7 (7-8)	0,052
Визит 2 / Visit 2	4 (2-4) <sup>&lt;0,001</sup>	5 (4-5) <sup>&lt;0,001</sup>	<0,001
Визит 3 / Visit 3	1 (0-1) <sup>&lt;0,001</sup>	3 (3-4) <sup>&lt;0,001</sup>	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Выделения из носа / Nasal discharge</b>			
Визит 1 / Visit 1	7 (6-7)	7 (6-7)	0,221
Визит 2 / Visit 2	3 (2-4) <sup>&lt;0,001</sup>	5 (5-5) <sup>&lt;0,001</sup>	<0,001
Визит 3 / Visit 3	1 (0-1) <sup>&lt;0,001</sup>	2 (1-2) <sup>&lt;0,001</sup>	<0,001
p-динамика / p-dynamics	< 0,001	< 0,001	-
<b>Обоняние / Smell</b>			
Визит 1 / Visit 1	5 (5-7)	5 (5-6)	0,360
Визит 2 / Visit 2	2 (1-2) <sup>&lt;0,001</sup>	2 (2-3) <sup>&lt;0,001</sup>	0,010
Визит 3 / Visit 3	0 (0-1) <sup>&lt;0,001</sup>	1 (0-2) <sup>&lt;0,001</sup>	0,001
p-динамика / p-dynamics	< 0,001	< 0,001	-
<b>Сухость в горле / Dry throat</b>			
Визит 1 / Visit 1	6 (5-7)	5 (3-7)	0,868
Визит 2 / Visit 2	1 (0-2) <sup>&lt;0,001</sup>	3 (2-3) <sup>&lt;0,001</sup>	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <sup>&lt;0,001</sup>	1 (0-2) <sup>&lt;0,001</sup>	0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Кашель / Cough</b>			
Визит 1 / Visit 1	5 (4-7)	5 (5-6)	0,601
Визит 2 / Visit 2	2 (1-3) <sup>&lt;0,001</sup>	2 (2-3) <sup>&lt;0,001</sup>	0,239
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <sup>&lt;0,001</sup>	0 (0-1) <sup>&lt;0,001</sup>	0,527
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Качество жизни / Quality of life</b>			
Визит 1 / Visit 1	7 (7-8)	7 (7-8)	0,193
Визит 2 / Visit 2	3 (2-4) <sup>&lt;0,001</sup>	4 (4-5) <sup>&lt;0,001</sup>	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-1) <sup>&lt;0,001</sup>	3 (2-3) <sup>&lt;0,001</sup>	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-

**Примечание.** Здесь и в табл. 2–4: верхний индекс отражает значения p для результатов сравнения с исходными значениями (визит 1); p-динамика отражает значения p для сравнения между показателями до и после лечения (критерий знаков).

**Note.** Here and in the Table 2–4: the superscript represents p values to compare parameters with baseline values (Visit 1); p-dynamics represents p values to compare parameters before and after treatment (sign test).

**Таблица 2.** Сравнительный анализ влияния препаратов на выраженность жалоб (в баллах) пациентов детского возраста  
**Table 2.** Comparative analysis of the effect of drugs on the severity of complaints in children (scores)

Визит Visit	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group	p (межгрупповые различия) p (intergroup differences)
<b>Слабость, недомогание / Weakness, malaise</b>			
Визит 1 / Visit 1	8 (7-8)	7 (6-8)	0,049
Визит 2 / Visit 2	2 (0-2,75) <0,001	4 (3-4) <0,001	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <0,001	0 (0-0) <0,001	0,006
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Головная боль / Headache</b>			
Визит 1 / Visit 1	8 (7-9)	7 (6-8)	0,023
Визит 2 / Visit 2	2 (1,25-2) <0,001	4 (3-4,75) <0,001	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <0,001	0 (0-0) <0,001	0,083
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Носовое дыхание / Nasal breathing</b>			
Визит 1 / Visit 1	8 (7-8)	7 (6-8)	0,070
Визит 2 / Visit 2	3 (2-4) <0,001	5 (5-6) <0,001	<0,001
Визит 3 / Visit 3	1 (0-1) <0,001	4 (3-4) <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Выделения из носа / Nasal discharge</b>			
Визит 1 / Visit 1	7 (7-8)	7 (6-7)	0,009
Визит 2 / Visit 2	3 (2-4) <0,001	5 (5-6) <0,001	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-1) <0,001	3,5 (2,25-4) <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Обоняние / Smell</b>			
Визит 1 / Visit 1	6 (4-6)	5 (3,25-6)	0,407
Визит 2 / Visit 2	1 (0-2) <0,001	4 (3-5) 0,034	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <0,001	2 (1-3) <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Сухость в горле / Dry throat</b>			
Визит 1 / Visit 1	3 (2-4,75)	2,5 (2-4)	0,343
Визит 2 / Visit 2	0 (0-1,75) <0,001	2 (0-3) 0,015	0,002
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <0,001	0 (0-0) <0,001	0,022
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Кашель / Cough</b>			
Визит 1 / Visit 1	5 (3,25-6)	5 (4-6)	0,976
Визит 2 / Visit 2	1 (0-2) <0,001	3 (2,25-4) 0,065	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <0,001	1 (0-2) <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Качество жизни / Quality of life</b>			
Визит 1 / Visit 1	8,5 (7,25-9)	7 (6-9)	0,004
Визит 2 / Visit 2	2 (1-2,75) <0,001	5 (4-5) <0,001	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-1) <0,001	2 (1-2) <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-

Наряду с оценкой влияния проводимого лечения на выраженность жалоб у пациентов также изучен характер изменения суммарной выраженности симптомов синона-

зальной патологии. Установлено, что у взрослых пациентов основной группы значения данного параметра до начала лечения составляли 19 (18–20) баллов, при этом харак-

**Таблица 3.** Распределение взрослых пациентов в зависимости от балльной оценки выраженности объективных признаков синоназальной патологии, %**Table 3.** Distribution of adults based on objective sinonasal sign severity score, %

Визит Visit	Основная группа / Study group				Группа сравнения / Comparison group				p
	0	1	2	3	0	1	2	3	
<b>Затруднение носового дыхания / Nasal breathing trouble</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	3,3	50,0	46,7	0,0	3,3	76,7	20,0	0,043
Визит 2 / Visit 2	0,0	83,3	16,7	0,0 <0,001	0,0	36,7	43,3	10,0 <sup>0,117</sup>	<0,001
Визит 3 / Visit 3	80,0	20,0	0,0	0,0 <0,001	0,0	96,7	0,0	3,3 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Ринорея / Rhinorrhea</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	0,0	13,3	86,7	0,0	0,0	40,0	60,0	0,021
Визит 2 / Visit 2	6,7	66,7	26,7	0,0 <0,001	0,0	6,7	76,7	16,7 <sup>0,001</sup>	<0,001
Визит 3 / Visit 3	76,7	23,3	0,0	0,0 <0,001	3,3	93,3	3,3	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001*				-
<b>Характер носового секрета / Nature of nasal discharge</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	3,3	66,7	30,0	0,0	0,0	70,0	30,0	0,855
Визит 2 / Visit 2	13,3	83,3	3,3	0,0 <0,001	3,3	96,7	0,0	0,0 <0,001	0,394
Визит 3 / Visit 3	56,7	43,3	0,0	0,0 <0,001	26,7	70,0	3,3	0,0 <0,001	0,016
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Гиперемия слизистой оболочки / Hyperemia of mucosa</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	0,0	20,0	80,0	0,0	0,0	53,3	46,7	0,008
Визит 2 / Visit 2	16,7	33,3	46,7	3,3 <0,001	0,0	20,0	66,7	13,3 <sup>0,003</sup>	0,006
Визит 3 / Visit 3	76,7	23,3	0,0	0,0 <0,001	16,7	70,0	13,3	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Отек слизистой оболочки / Mucosal edema</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	3,3	6,7	90,0	0,063
Визит 2 / Visit 2	0,0	46,7	40,0	13,3 <0,001	0,0	10,0	50,0	40,0 <sup>0,001</sup>	0,001
Визит 3 / Visit 3	50,0	33,3	16,7	0,0 <0,001	0,0	56,7	43,3	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Сужение носовых ходов / Narrow nasal passages</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	0,0	73,3	26,7	3,3	6,7	86,7	3,3	0,004
Визит 2 / Visit 2	6,7	86,7	6,7	0,0 <0,001	0,0	56,7	43,3	0,0 <sup>0,001</sup>	<0,001
Визит 3 / Visit 3	76,7	23,3	0,0	0,0 <0,001	6,7	93,3	0,0	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Гипертермия / Hyperthermia</b>									
Визит 1 / Visit 1	3,3	23,3	73,3	0,0	0,0	73,3	26,7	0,0	<0,001
Визит 2 / Visit 2	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	96,7	3,3	0,0	0,0 <0,001	0,334
Визит 3 / Visit 3	96,7	0,0	3,3	0,0 <0,001	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	0,334
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Интоксикация / Intoxication</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	36,7	63,3	0,0	0,0	53,3	46,7	0,0	0,201
Визит 2 / Visit 2	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	1,000
Визит 3 / Visit 3	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	1,000
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-

теризуясь достоверным ( $p < 0,001$ ) снижением к моменту повторного и контрольного визитов в 2,7 раза (7 (5–9) баллов) и 9,5 раза (2 (1–3) балла) соответственно. В группе сравнения суммарная выраженность симптомов синоназальной патологии при обращении составляла 17 (16–18) баллов, при этом достоверно ( $p < 0,001$ ) снижаясь к визитам 2 и 3 на 35% (11 (9–12) баллов) и 65% (6 (5–7) баллов) соответственно. Несмотря на изначально большую суммарную выраженность симптомов синоназальной патологии, у взрослых пациентов основной группы значения данного показателя на визитах 2 и 3 были на 36% и в 3 раза ниже соответствующих в группе сравнения (все  $p < 0,001$ ). Влияние препаратов на динамику выраженности объективных симптомов у взрослых пациентов представлено в таблице 3.

При обследовании пациентов детского возраста выявлены сходные закономерности. В частности, применение Препарата 1 (Риностейн®) приводило более чем к трехкратному снижению суммарной выраженности симптомов к визиту 2 (5 (3–8) баллов) по сравнению с исходными показателями (17 (16–19) баллов). В свою очередь, к окончанию периода наблюдения симптомы синоназальной патологии в данной группе пациентов практически отсутствовали (0 (0–2) баллов). Применение Препарата 2 приводило к статистически значимому ( $p < 0,001$ ) снижению суммарной выраженности симптомов у детей на 25 и 53% относительно исходных значений (16 (14–18) баллов) к моменту визита 2 (12 (10–13) баллов) и визита 3 (7,5 (6–9) балла) соответственно. При этом значения суммарной выраженности симптомов в основной группе детей были достоверно ниже таковых в группе сравнения во всех контрольных точках ( $p < 0,001$ ). Влияние препаратов на динамику выраженности отдельных признаков синоназальной патологии представлено в таблице 4.

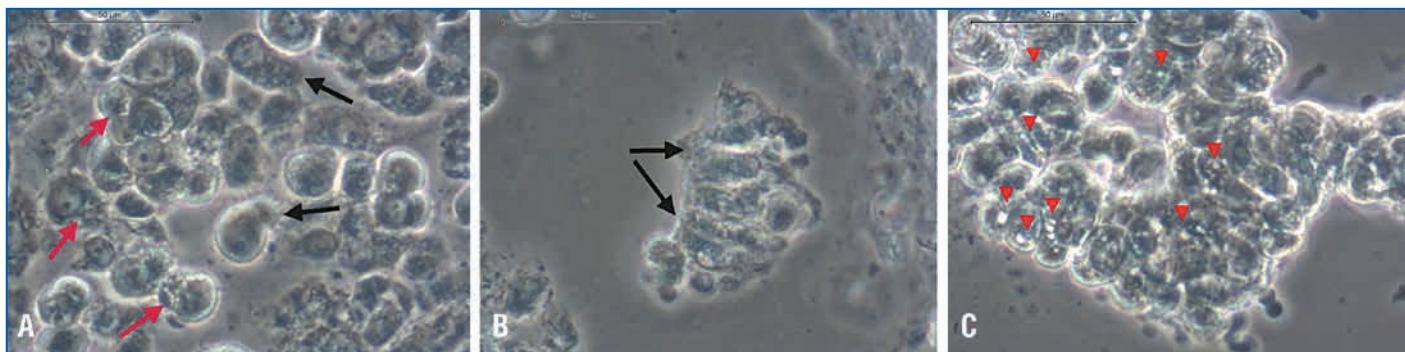
Наряду с влиянием на выраженность жалоб и симптомов синоназальной патологии применение исследуемых препаратов оказывало значительное влияние на функциональную активность цилиарного аппарата эпителия слизистой оболочки носа у взрослых пациентов. На момент

первого обращения различных изучаемых показателей между группами выявлено не было (рис. 1).

На фоне применения Препарата 1 (Риностейн®) отмечалось достоверное увеличение относительного количества клеток с подвижными цилиями, частоты биения цилий, а также выживаемости клеток эпителия более чем в 32, 3 и 3 раза по сравнению с исходными показателями соответственно (рис. 2). Использование Препарата 2 приводило к статистически значимому снижению значений данных показателей. Применение обоих препаратов приводило к статистически значимому увеличению длины цилий (рис. 3). В то же время к моменту визита 2 доля клеток с подвижными цилиями, частота биения цилий, длина цилий, а также выживаемость эпителия у пациентов основной группы достоверно превышала таковую у лиц из группы сравнения.

Сходный характер изменений был зарегистрирован у пациентов детского возраста. Установлено, что применение Препарата 1 (Риностейн®) приводило к статистически значимому повышению относительного количества клеток с подвижными цилиями в 25 раз, выживаемости клеток более чем в 2 раза, а также длины цилий на 21% по сравнению с исходными показателями. В отличие от взрослых пациентов, применение Препарата 2 не приводило к статистически значимому изменению показателей функциональной активности цилиарного аппарата, хотя и отмечалась некоторая тенденция к снижению. Как следствие, у детей основной группы отмечались достоверно более высокие значения доли клеток с подвижными цилиями, частоты биения и длины цилий, а также выживаемости эпителиальных клеток по сравнению с группой сравнения (табл. 5).

Наряду с изменением функциональной активности цилиарного аппарата применение исследуемых препаратов также приводило к изменениям морфологических характеристик слизистой оболочки носа. В частности, у взрослых пациентов применение Препарата 1 сопровождалось достоверным ( $p = 0,006$ ) увеличением высоты клеток эпителия (высокие клетки — 21,7%, кубические —

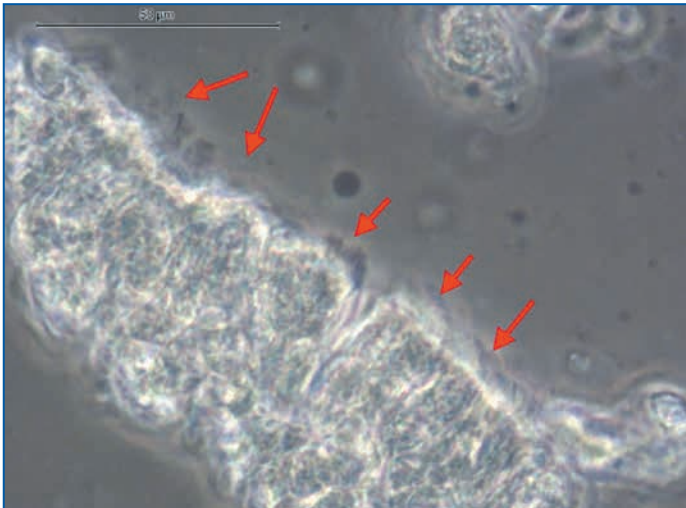


**Рис. 1.** Микрофотографии браш-биоптатов слизистой оболочки носа у пациентов с ОРС до начала терапии: А — небольшие пласты и группы округленных метаплазированных и низких кубических клеток с выраженными вторичными изменениями: зернистая оптически плотная цитоплазма, местами с мелкокапельной вакуолизацией (красные стрелки), сниженная высота клеток, неровный или куполообразный апикальный край, субтотальная десквамация цилий (черные стрелки); В — ряд высоких призматических клеток с неровным или куполообразным апикальным краем, тотальной десквамацией цилий (черные стрелки), выраженной зернистостью цитоплазмы (дистрофия); С — крупные пласты метаплазированных клеток с плотной зернистой и вакуолизированной цитоплазмой, сохранением плотных межклеточных связей. Цилиарный аппарат полностью отсутствует

**Fig. 1.** Microphotographs of brush biopsy specimens of the nasal mucosa in patients with ARS before starting therapy: A, small layers and groups of rounded metaplastic and low cubic cells with significant secondary changes, i.e., granular optically dense cytoplasm with occasional fine droplet vacuolization (red arrows), reduced cell height, irregular or dome-shaped apical edge, subtotal desquamation of cilia (black arrows); B, a row of tall prismatic cells with an irregular or dome-shaped apical edge, total desquamation of cilia (black arrows), significantly granular cytoplasm (dystrophy); C, large layers of metaplastic cells with dense granular and vacuolated cytoplasm and preserved tight intercellular contacts. The ciliary apparatus is completely absent

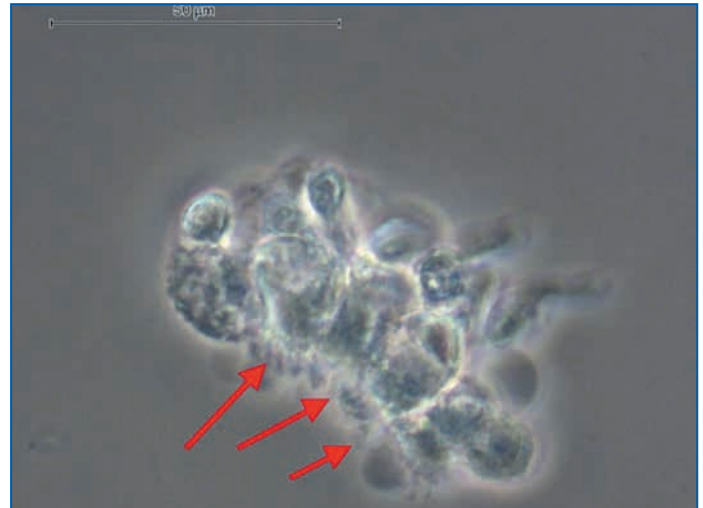
**Таблица 4.** Распределение пациентов детского возраста в зависимости от балльной оценки выраженности объективных признаков синоназальной патологии, %**Table 4.** Distribution of children based on objective sinonasal sign severity score, %

Визит / Visit	Основная группа / Study group				Группа сравнения / Comparison group				p
	0	1	2	3	0	1	2	3	
<b>Затруднение носового дыхания / Nasal breathing trouble</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	6,7	70,0	23,3	0,0	10,0	73,3	16,7	0,466
Визит 2 / Visit 2	26,7	66,7	6,7	0,0 <0,001	3,3	36,7	60,0	0,0 <0,001	<0,001
Визит 3 / Visit 3	86,7	13,3	0,0	0,0 <0,001	10,0	83,3	6,7	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Ринорея / Rhinorrhea</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	6,7	20,0	73,3	0,0	10,0	43,3	46,7	0,049
Визит 2 / Visit 2	6,7	80,0	13,3	0,0 <0,001	3,3	10,0	63,3	23,3 0,156	<0,001
Визит 3 / Visit 3	70,0	30,0	0,0	0,0 <0,001	6,7	56,7	36,7	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Характер носового секрета / Nature of nasal discharge</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	3,3	90,0	6,7	0,0	16,7	76,7	6,7	0,206
Визит 2 / Visit 2	36,7	63,3	0,0	0,0 <0,001	3,3	56,7	40,0	0,0 0,002	<0,001
Визит 3 / Visit 3	80,0	20,0	0,0	0,0 <0,001	16,7	80,0	3,3	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Гиперемия слизистой оболочки / Hyperemia of mucosa</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	3,3	36,7	60,0	0,0	0,0	63,3	36,7	0,108
Визит 2 / Visit 2	30,0	40,0	26,7	3,3 <0,001	3,3	6,7	83,3	6,7 0,005	<0,001
Визит 3 / Visit 3	83,3	13,3	3,3	0,0 <0,001	26,7	6,7	66,7	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Отек слизистой оболочки / Mucosal edema</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	0,0	6,7	80,0	0,0	0,0	20,0	76,7	0,054
Визит 2 / Visit 2	6,7	63,3	26,7	3,3 <0,001	0,0	6,7	30,0	63,3 0,061	<0,001
Визит 3 / Visit 3	83,3	16,7	0,0	0,0 <0,001	10,0	33,3	50,0	6,7 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Сужение носовых ходов / Narrow nasal passages</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	10,0	86,7	3,3	0,0	10,0	90,0	0,0	0,730
Визит 2 / Visit 2	43,3	53,3	3,3	0,0 <0,001	6,7	26,7	66,7	0,0 0,045	<0,001
Визит 3 / Visit 3	90,0	10,0	0,0	0,0 <0,001	23,3	70,0	6,7	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Гипертермия / Hyperthermia</b>									
Визит 1 / Visit 1	23,3	50,0	13,3	13,3	16,7	63,3	16,7	3,3	0,889
Визит 2 / Visit 2	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	86,7	13,3	0,0	0,0 <0,001	0,042
Визит 3 / Visit 3	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	100,0	0,0	0,0	0,0	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Интоксикация / Intoxication</b>									
Визит 1 / Visit 1	3,3	50,0	36,7	10,0	13,3	56,7	23,3	6,7	0,119
Визит 2 / Visit 2	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	90,0	10,0	0,0	0,0 <0,001	0,081
Визит 3 / Visit 3	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-



**Рис. 2.** Микрофотография браш-биоптата слизистой оболочки носа у пациента с ОРС основной группы на фоне лечения: умеренно высокие клетки в значительной части формировали эпителиальные ряды с плотными межклеточными контактами и хорошо сохранными цилиями, выраженной зернистостью цитоплазмы

**Fig. 2.** Microphotograph of nasal mucosa brush biopsy of a patient with ARS (study group) during treatment: moderately tall cells largely shaped epithelial rows with tight intercellular contacts, well-preserved cilia, and significantly granular cytoplasm



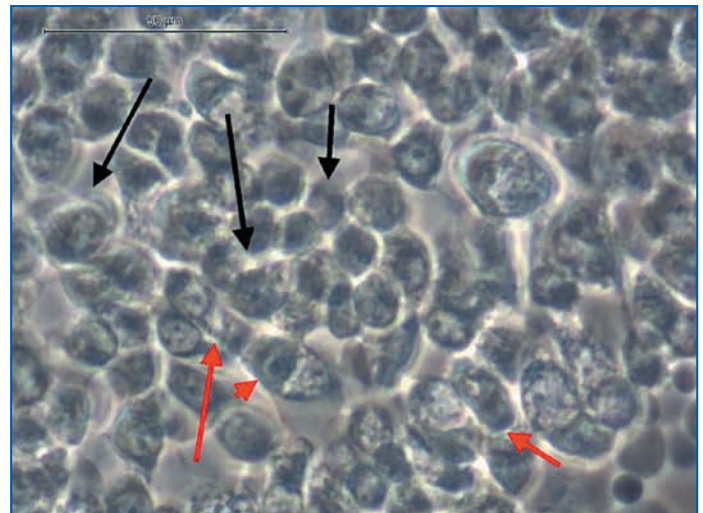
**Рис. 4.** Микрофотография браш-биоптата слизистой оболочки носа у пациента с ОРС основной группы на фоне лечения. Отмечено увеличение высоты клеток от низких кубических и призматических до умеренно высоких призматических с увеличением длины цилий (красные стрелки)

**Fig. 4.** Microphotograph of nasal mucosa brush biopsy of a patient with ARS (study group) during treatment. An increase in cell height from low cuboidal and prismatic to moderately high prismatic with an increase in the length of the cilia (red arrows) is reported



**Рис. 3.** Микрофотография браш-биоптата слизистой оболочки носа у пациента с ОРС основной группы на фоне лечения. Отмечено возрастание доли умеренно высоких клеток с хорошо сохранным цилиарным аппаратом, близкой к норме длины. При этом сохранялась выраженная оптически плотная зернистость цитоплазмы (часть клеток со слущенными цилиями (черная стрелка)

**Fig. 3.** Microphotograph of nasal mucosa brush biopsy of a patient with ARS (study group) during treatment. An increase in the proportion of moderately tall cells with well-preserved ciliary apparatus and close-to-normal length is reported. Meanwhile, significantly dense granular cytoplasm of the cells (some of cells with desquamated cilia) persisted (black arrow)



**Рис. 5.** Микрофотография браш-биоптата слизистой оболочки носа у пациента группы сравнения на фоне лечения. Преобладали крупные пласты метаплазированных округленных и полигональных клеток с выраженной зернистостью цитоплазмы, преждевременным разрушением межклеточных связей, без цилиарного аппарата (красные стрелки). Могли присутствовать низкие призматические клетки с тотальной десквамацией цилий (черные стрелки)

**Fig. 5.** Microphotograph of nasal mucosa brush biopsy of a patient with ARS (study group) during treatment. Large layers of metaplastic rounded and polygonal cells with significantly granular cytoplasm, premature destruction of intercellular contacts, and without ciliary apparatus predominated (red arrows). Low prismatic cells with total desquamation of the cilia could be present (black arrows)

43,4%, округлые — 35%) по сравнению с исходными показателями (высокие клетки — 10%, кубические — 23,3%, округлые — 66,7%) (рис. 4).

В свою очередь, в группе сравнения существенных изменений показателей высоты клеток при сравнении значений до (высокие клетки — 5%, кубические — 30%, округлые —

**Таблица 5.** Анализ функциональной активности цилиарного аппарата мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа у пациентов**Table 5.** Analysis of the functional activity of nasal mucociliary apparatus

Визит Visit	Взрослые / Adults		Дети / Children	
	основная группа study group	группа сравнения comparison group	основная группа study group	группа сравнения comparison group
<b>Доля клеток с подвижными цилиями, % / Proportion of cells with motile cilia, %</b>				
Визит 1 / Visit 1	1 (0-15)	1 (0-15) <sup>0,688</sup>	1 (0-27,5)	10 (0-21,25) <sup>0,537</sup>
Визит 2 / Visit 2	32,5 (5-45)	0 (0-1) <sup>&lt;0,001</sup>	25 (1-45)	0,5 (0-10) <sup>&lt;0,001</sup>
р-динамика / p-dynamics	<0,001	0,002	<0,001	0,153
<b>Частота биения цилий, Гц / Beat frequency of cilia, Hz</b>				
Визит 1 / Visit 1	2,17 (0-7,13)	0 (0-6,94) <sup>0,675</sup>	4,36 (0-6,88)	5,19 (0-7,42) <sup>0,367</sup>
Визит 2 / Visit 2	7,47 (6,35-8,25)	0 (0-0) <sup>&lt;0,001</sup>	7,24 (4,63-8,02)	0 (0-6,54) <sup>&lt;0,001</sup>
р-динамика / p-dynamics	<0,001	0,015	0,136	0,127
<b>Выживаемость, мин / Survival, min</b>				
Визит 1 / Visit 1	4 (0-17)	2,5 (0-15) <sup>0,652</sup>	8 (0-15)	10 (0-15) <sup>0,502</sup>
Визит 2 / Visit 2	15 (10,5-23)	0 (0-5) <sup>&lt;0,001</sup>	18 (7,25-22)	0 (0-14,25) <sup>&lt;0,001</sup>
р-динамика / p-dynamics	<0,001	0,035	<0,001	0,766
<b>Длина цилий, мкм / Length of cilia, μm</b>				
Визит 1 / Visit 1	4,16 (0-4,58)	0 (0-4,72) <sup>0,706</sup>	4,16 (0-4,85)	4,465 (0-5,20) <sup>0,360</sup>
Визит 2 / Visit 2	5,11 (4,7-5,57)	4,53 (0-5,14) <sup>&lt;0,001</sup>	5,03 (4,49-5,66)	4,31 (0-5,48) <sup>0,005</sup>
р-динамика / p-dynamics	<0,001	0,041	<0,001	0,203

**Примечание.** Верхний индекс отражает значения *p* для сравнения между группами в соответствующие периоды (*U*-критерий Манна — Уитни); *p*-динамика — для сравнения между показателями до и после лечения (критерий знаков).

**Note.** The superscript represents *p* values to compare between drugs 1 and 2 in the respective periods (Mann–Whitney *U* test); *p*-dynamics — to compare parameters before and after treatment (sign test).

65%) и после (высокие клетки — 3,3%, кубические — 25%, округлые — 71,7%) не отмечалось ( $p=0,540$ ). У пациентов детского возраста применение Препарата 1 (Риностейн®) также приводило к достоверному увеличению высоты клеток (высокие клетки — 5,6%, кубические — 66,7%, округлые — 27,8%) по сравнению с соответствующими показателями при первичном обращении (высокие клетки — 8,3%, кубические — 43,3%, округлые — 48,3%;  $p=0,046$ ). В группе сравнения, напротив, высота клеток после завершения курса лечения (высокие клетки — 8,5%, кубические — 25,4%, округлые — 66,1%) была достоверно ниже исходных значений (высокие клетки — 15,3%, кубические — 35,6%, округлые — 49,2%;  $p=0,038$ ) (рис. 5). Как следствие, к визиту 2 высота клеток как у взрослых, так и у детей основных групп достоверно превышала таковую в соответствующих группах сравнения ( $p<0,001$ ). Значимых изменений и межгрупповых различий в относительном количестве клеток с цилиями, дистрофии эпителия и расположении клеток как у детей, так и у взрослых выявлено не было. При этом оба исследуемых препарата в равной степени снижали количество нейтрофилов в образцах браш-биоптатов слизистой оболочки носа.

Нежелательные явления у пациентов как детского, так и взрослого возраста при применении исследуемых препаратов не зафиксированы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что оба исследуемых препарата в сочетании с системной антибиотикотерапией приводили к статистически значимому снижению выраженности жалоб и симптомов синоназальной патологии у пациентов с ОРС как взрослого, так и детского возраста. Данные наблюдения согласуются с ранее продемонстрированной ролью системной антибиотикотерапии, а также деконгестантов и мукоактивной терапии при ОРС. В частности, в соответствии с ведущей ролью бактериальной инфекции в патогенезе ОРС системное применение антибиотиков сопровождается снижением выраженности симптомов как у детей [12], так и у взрослых [13, 14]. Также показано, что применение спрея, содержащего туаминогептана сульфат и ацетилцистеин, сопровождается снижением выраженности симптомов у детей с острым неосложненным ринитом [15]. Положительное влияние ацетилцистеина при этом может быть обусловлено его антиоксидантным действием, снижением продукции провоспалительных цитокинов, а также уменьшением выраженности гипертрофических изменений подслизистых желез [16]. Помимо этого, являясь мукоактивным соединением, ацетилцистеин способен снижать вязкость назального секрета [17]. В свою очередь, эффектив-

ность туаминогептана, являющегося деконгестантом, при ОРС обусловлена его сосудосуживающим эффектом, сопровождающимся уменьшением отека слизистой оболочки носа и гиперпродукции слизи [18].

В то же время применение препарата с гиалуронатом натрия (Риностейн®) характеризовалось более выраженным клиническим эффектом. Данные наблюдения согласуются с результатами A. Ciofalo et al. [19], продемонстрировавшими достоверное снижение нарушений обоняния, заложенности носа, а также отделяемого из носа у пациентов с ОРС после 2 нед. орошения слизистой оболочки носа раствором, содержащим гиалуронат натрия, однако через 1 мес. различия по сравнению с контрольной группой сохранялись лишь в случае отделяемого из носа. Аналогично применение гиалуроновой кислоты достоверно снижало выраженность жалоб и симптомов синоназальной патологии у беременных женщин с риносинуситом, повышая при этом качество жизни обследуемых [20].

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что более выраженный клинический эффект гиалуронатсодержащего препарата Риностейн® обусловлен его влиянием на функциональную активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа. Это предположение подтверждается данными, свидетельствующими о сокращении времени сахаринового теста на фоне орошения полости носа раствором, содержащим гиалуроновую кислоту [21]. Аналогичные результаты были получены при обследовании пациентов с аллергическим ринитом [22]. Также показано, что орошение слизистой оболочки носа гиалуронатсодержащим раствором у пациентов после проведения функциональной эндоскопической риносинусирургической операции способствует повышению подвижности цилий [23]. Положительное влияние гиалуроната натрия может быть обусловлено стимуляцией формирования цилий назальными эпителиальными клетками вследствие активации регулятора цилиогенеза, FOXJ1 (Forkhead box protein J1) [24]. Несмотря на противовоспалительный эффект гиалуроновой кислоты [25], отсутствие значимых различий в выраженности нейтрофильной инфильтрации браш-биоптатов слизистой оболочки носа на фоне лечения различными препаратами свидетельствует о том, что различия в клиническом эффекте не опосредованы влиянием гиалуроната натрия на выраженность воспалительной инфильтрации. Таким образом, результаты проведенного исследования согласуются с ранее высказанным предположением о более высокой эффективности туаминогептана и ацетилцистеина в сочетании с гиалуронатом натрия в лечении воспалительных заболеваний полости носа за счет активации мукоцилиарного транспорта [10]. В то же время следует отметить, что в наше исследование была включена ограниченная выборка взрослых и детей. Для более тщательного изучения вопроса и повышения уровня достоверности полученных результатов требуется проведение многоцентрового исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что оба препарата достоверно снижают выраженность системных нарушений и локальных синоназальных симптомов ОРС, однако в отношении последних большую клиническую эффек-

тивность показал препарат, содержащий туаминогептан, ацетилцистеин и гиалуронат натрия. Оба препарата продемонстрировали выраженную противовоспалительную активность по результатам видеоцитоморфометрии как у взрослых, так и у пациентов детского возраста, однако применение гиалуронатсодержащего препарата оказывало более значимое положительное воздействие на морфологию и выживаемость клеток эпителия слизистой оболочки полости носа, а также на активность цилиарного аппарата мерцательного эпителия, что может объясняться действием гиалуроната натрия. Оба препарата показали высокую степень безопасности в обеих возрастных группах (100% отсутствие нежелательных явлений).

Таким образом, комбинированный назальный спрей, содержащий туаминогептан, ацетилцистеин и гиалуронат натрия, может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного топического средства комплексной терапии ОРС у детей и взрослых.

## Литература / References

1. Кормазов М.Ю., Корнова Н.В., Чиньков Н.А. Характер цефалгий при острых и хронических синуситах, их влияние на качество жизни. Российская оториноларингология. 2009;2(39):96–101. [Korkmazov M.Yu., Kornova N.V., Chinkov N.A. The nature of cephalgia in acute and chronic sinusitis, their impact on the quality of life. Russian otorhinolaryngology. 2009;2(39):96–101 (in Russ.).]
2. Saltagi M.Z., Comer B.T., Hughes S. et al. Management of Recurrent Acute Rhinosinusitis: A Systematic Review. Am J Rhinol Allergy. 2021;35(6):902–909. DOI: 10.1177/1945892421994999.
3. Шадыев Т.Х., Изотова Г.Н., Сединкин А.А. Острый синусит. РМЖ. 2013;11:567. [Shadyev T.H., Izotova G.N., Sedinkin A.A. Acute sinusitis. RMJ. 2013;11:567 (in Russ.).]
4. Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Тузиков Н.А. и др. Оценка качества специализированной оториноларингологической помощи. Российская оториноларингология. 2019;1(98):103–115. DOI: 10.18692/1810-4800-2019-1-103-115. [Yanov Yu.K., Krivopalov A.A., Tuzikov N.A. et al. Assessment of the quality of specialized otorhinolaryngological care. Russian otorhinolaryngology. 2019;1(98):103–115 (in Russ.).] DOI: 10.18692/1810-4800-2019-1-103-115.
5. Alekseenko S., Karpischenko S., Barashkova S. Comparative Analysis of Mucociliary Clearance and Mucosal Morphology Using High-Speed Videomicroscopy in Children With Acute and Chronic Rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2021;35(5):656–663. DOI: 10.1177/1945892420988804.
6. Ленгина М.А., Кормазов М.Ю., Сеницкий А.И. Биохимические показатели оксидативного стресса слизистой оболочки полости носа при риносептопластике и возможности их коррекции. Российская оториноларингология. 2012;6(61):96–100. [Lengina M.A., Korkmazov M.Yu., Sinitzky A.I. Biochemical indicators of oxidative stress of the nasal mucosa during rhinoseptoplasty and the possibility of their correction. Russian otorhinolaryngology. 2012;6(61):96–100 (in Russ.).]
7. Карпищенко С.А., Алексеенко С.И., Колесникова О.М. Мукоактивная терапия. Перспективы применения в оториноларингологии. Consilium Medicum. 2017;19(3):44–49. [Karpishchenko S.A., Alekseenko S.I., Kolesnikova O.M. Mucoactive therapy. Prospects for the application in otorhinolaryngology. Consilium Medicum. 2017;19(3):44–49 (in Russ.).]
8. Зырянова К.С., Кормазов М.Ю., Дубинец И. Роль элиминационно-ирригационной терапии в лечении и профилактике заболеваний ЛОР-органов у детей. Детская оториноларингология. 2013;3:27–29. [Zyryanova K.S., Korkmazov M.Yu., Dubinets I. The role of elimination-irrigation therapy in the treatment and prevention of ENT diseases in children. Detskaya otorinolaringologiya. 2013;3:27–29 (in Russ.).]



9. Abi Zeid Daou C., Korban Z. Hyaluronic Acid in Rhinology: Its Uses, Advantages and Drawbacks-A Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;75(Suppl 1):696–704. DOI: 10.1007/s12070-022-03255-2.
10. Гуров А.В., Юшкина М.А., Доронина О.М. Особенности топической терапии воспалительной патологии полости носа. *Вестник оториноларингологии.* 2022;87(4):79–83. DOI: 10.17116/otorino20228704179.
- [Gurov A.V., Yushkina M.A., Doronina O.M. Features of topical therapy of inflammatory pathology of nasal cavity. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2022;87(4):79–83 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20228704179.
11. Гизингер О.А., Щетинин С.А., Кормазов М.Ю., Никушкина К.А. Озонированное масло в комплексной терапии хронического аденоидита у детей. *Врач.* 2015;7:56–59.
- [Gizinger O.A., Shchetinin S.A., Korkmazov M.Yu., Nikushkina K.A. Ozonated oil in the complex therapy of chronic adenoiditis in children. *Doctor.* 2015;7:56–59 (in Russ.).]
12. Cronin M.J., Khan S., Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2013;98(4):299–303. DOI: 10.1136/archdischild-2012-302983.
13. Lemiengre M.B., van Driel M.L., Merenstein D. et al. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(9):CD006089. DOI: 10.1002/14651858.CD006089.pub5.
14. Смирнов А.П., Шамкина П.А., Кривопалов А.А. и др. Персонализированный подход к применению макролидов в лечении осложненных форм острых бактериальных риносинуситов. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(3):60–72.
- [Smirnov A.P., Shamkina P.A., Krivopalov A.A. et al. Personalized approach to the use of macrolides in the treatment of complicated forms of acute bacterial rhinosinusitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(3):60–72 (in Russ.).]
15. Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Кеся О. Сравнение эффективности различных деконгестантов в лечении острого инфекционного ринита. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(6):129–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-129-133.
- [Bogomil'skiy M.R., Radtsig E.Yu., Pivneva N.D., Kesya O. Comparing effectiveness of various decongestants in the treatment of acute infectious rhinitis. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2021;66(6):129–133 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-129-133.
16. Savran F., Karabulut B., Yilmaz A.S. et al. Mucolytic and Antioxidant Effects of Intranasal Acetylcysteine Use on Acute Rhinosinusitis in Rats with an Acute Rhinosinusitis Model. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2022;84(6):447–452. DOI: 10.1159/000524869.
17. Scaglione F., Petrini O. Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive? *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2019;12:1179550618821930. DOI: 10.1177/1179550618821930.
18. Старостина С.В., Селезнева Л.В. Применение назальных деконгестантов в комплексном лечении пациентов с острым риносинуситом. *Consilium Medicum.* 2019;21(11):38–41.
- [Starostina S.V., Selezneva L.V. Using of nasal decongestants in the complex treatment of patients with acute rhinosinusitis. *Consilium Medicum.* 2019;21(11):38–41 (in Russ.).]
19. Ciofalo A., de Vincentiis M., Zambetti G. et al. Olfactory dysfunction in acute rhinosinusitis: intranasal sodium hyaluronate as adjuvant treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(2):803–808. DOI: 10.1007/s00405-016-4277-x.
20. Favilli A., Laurenti E., Stagni G.M. et al. Effects of Sodium Hyaluronate on Symptoms and Quality of Life in Women Affected by Pregnancy Rhinitis: A Pilot Study. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(2):159–165. DOI: 10.1159/000493137.
21. Tunçcan T., Vural B., Kılıç C., Goksel F. Hyaluronic Acid Effects on Impaired Mucociliary Clearance Due to Radiotherapy. *B-ENT.* 2022;18(2):95–98. DOI: 10.5152/B-ENT.2022.21409.
22. Ocak E., Mulazimoğlu S., Kocaöz D. et al. Effect of adjunctive sodium hyaluronate versus surfactant nasal irrigation on mucociliary clearance in allergic rhinitis: a single-blind, randomised, controlled study. *J Laryngol Otol.* 2021;135(6):529–532. DOI: 10.1017/S0022215121000967.
23. Macchi A., Terranova P., Digilio E., Castelnuovo P. Hyaluronan plus saline nasal washes in the treatment of rhino-sinus symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for rhino-sinus remodeling. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013;26(1):137–145. DOI: 10.1177/039463201302600113.
24. Huang T.W., Li S.T., Fang K.M., Young T.H. Hyaluronan antagonizes the differentiation effect of TGF- $\beta$ 1 on nasal epithelial cells through down-regulation of TGF- $\beta$  type I receptor. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018;46(sup3):S254–S263. DOI: 10.1080/21691401.2018.1491477.
25. Marinho A., Nunes C., Reis S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules.* 2021;11(10):1518. DOI: 10.3390/biom11101518.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Рязанцев Сергей Валентинович** — д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID iD 0000-0001-1710-3092.

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

**Дворянчиков Владимир Владимирович** — д.м.н., профессор, заслуженный врач России, директор ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID iD 0000-0002-0925-7596.

**Алексеев Светлана** — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; заведующая оториноларингологическим отделением СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса»; 193036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8; ORCID iD 0000-0002-3377-8711.

**Кузовков Владислав Евгеньевич** — д.м.н., заместитель директора по инновациям ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID iD 0000-0002-2581-4006.

**Барашкова Светлана Валерьевна** — младший научный сотрудник лабораторно-диагностического научно-исследовательского отдела уха ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; врач-патологоанатом патологоанатомического отделения СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса»; 193036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8; ORCID iD 0000-0002-5618-4510.

**Тихомирова Екатерина Константиновна** — к.м.н., врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса»; 193036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8; ORCID iD 0000-0001-6952-6543.

**Контактная информация:** Алексеев Светлана, e-mail: svolga-lor@mail.ru.

**Источник финансирования:** публикация осуществлена при поддержке компании Solopharm в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 20.07.2023.

**Поступила после рецензирования** 14.08.2023.

**Принята в печать** 29.08.2023.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Sergey V. Ryazantsev** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Coordination Work, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 19, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-1710-3092.

**Aleksandr A. Krivopalov** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Research Division of Upper Airway Disorders, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 19, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; associate professor of the Department of Otorhinolaryngology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6047-4924.

**Vladimir V. Dvoryanchikov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Honorary Doctor of the Russian Federation, director, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 19, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0925-7596.

**Svetlana Alekseenko** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, leading researcher of the Research Division of Upper Airway Disorders, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 19, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; associate professor of the Department of Otorhinolaryngology, I.I. Mechnikov

North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Head of the Otorhinolaryngological Department, K.A. Raukhfus Children City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies; 8, Ligovskiy av., St. Petersburg, 193036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3377-8711.

**Vladislav E. Kuzovkov** — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Innovations, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 19, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2581-4006.

**Svetlana V. Barashkova** — junior researcher of the Laboratory Diagnostic Research Division of Ear, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 19, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; pathologist of the Pathology Department, K.A. Raukhfus Children City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies; 8, Ligovskiy av., St. Petersburg, 193036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5618-4510.

**Ekaterina K. Tikhomirova** — C. Sc. (Med.), otorhinolaryngologist of the Otorhinolaryngological Department, K.A. Raukhfus Children City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies; 8, Ligovskiy av., St. Petersburg, 193036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6952-6543.

**Contact information:** Svetlana Alekseenko, e-mail: svolgalor@mail.ru.

**Financial Disclosure:** the publication is supported by Solopharm according to the internal policies and existing legislation of the Russian Federation.

There is no **conflict of interest**.

**Received** 20.07.2023.

**Revised** 14.08.2023.

**Accepted** 29.08.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-6

# Оптимальное лечение инфекционного риносинусита как инструмент профилактики обострений ХОБЛ

А.Ю. Овчинников<sup>1</sup>, Н.А. Мирошниченко<sup>1</sup>, Ю.О. Николаева<sup>1</sup>, А.А. Зайцев<sup>2,3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ФКГУ «ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия<sup>3</sup>РОСБИОТЕХ, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** связь заболеваний верхних и нижних дыхательных путей отмечается в большом количестве исследований и объясняется различными теориями. В том числе имеются доказательства, что назальные симптомы при заболеваниях полости носа и околоносовых пазух влияют на обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Соответственно, терапия, направленная на лечение риносинусита, может облегчить состояние и улучшить качество жизни данной категории больных.

**Цель исследования:** оценка клинической эффективности, переносимости и безопасности комбинированного препарата с антибактериальным, противовоспалительным и сосудосуживающим действием у пациентов с острым риносинуситом (легкого и среднетяжелого течения) и сопутствующей ХОБЛ.

**Материал и методы:** проведено исследование с участием 50 пациентов обоих полов в возрасте от 41 года до 65 лет. Первичное обследование включало в себя сбор жалоб и анамнеза, осмотр, физикальные и инструментальные методы исследования ЛОР-органов, консультацию пульмонолога. Всем пациентам, включенным в исследование, на 1-м визите проводилась цифровая диафаноскопия для исключения острого экссудативного риносинусита. Кроме того, все пациенты заполняли анкету субъективной оценки состояния. Терапия продолжалась в течение 10 дней с промежуточным обследованием через 5±1 день после начала лечения. Пациентам основной группы были назначены комбинированный препарат Полидекса с фенилэфрином по 1 впрыску в обе половины полости носа 4 раза в день в течение 10 дней и орошение изотоническим солевым раствором. Пациенты контрольной группы получали мометазона фураат по 2 дозы 2 раза в день в обе половины полости носа в течение 10 дней и также орошение изотоническим солевым раствором. При необходимости было разрешено использовать местно сосудосуживающие средства.

**Результаты исследования:** статистически значимые различия в купировании воспалительных изменений между группами были зарегистрированы уже ко 2-му визиту. В основной группе эффект наступал раньше и был более выраженным на всех этапах лечения. В ходе исследования отмечена закономерная взаимосвязь между инфекцией верхних дыхательных путей (острый риносинусит), выбором тактики лечения и обострением ХОБЛ. При этом в контрольной группе наблюдалось большее число обострений ХОБЛ, нежели в основной группе, — 7 против 4 соответственно.

**Заключение:** применение комбинированного препарата Полидекса с фенилэфрином у больных с острым риносинуситом (легкого и среднетяжелого течения) и сопутствующей ХОБЛ позволило снизить частоту и выраженность обострений ХОБЛ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** риносинусит, назальные симптомы, воспаление верхних и нижних дыхательных путей, Haemophilus influenzae, хроническая обструктивная болезнь легких, фенилэфрин, неомицина сульфат, полимиксин В.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О., Зайцев А.А. Оптимальное лечение инфекционного риносинусита как инструмент профилактики обострений ХОБЛ. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(8):511–517. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-6.

## Optimal treatment for infectious rhinosinusitis as a tool to prevent COPD exacerbations

A.Yu. Ovchinnikov<sup>1</sup>, N.A. Miroshnichenko<sup>1</sup>, Yu.O. Nikolaeva<sup>1</sup>, A.A. Zaitsev<sup>2,3</sup><sup>1</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>BIOTECH University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** many studies report on the association between upper and lower respiratory infections. Various theories explain this association. In particular, some evidence demonstrates that nasal symptoms in diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses affect exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Therefore, treatment for rhinosinusitis improves the overall health and quality of life of these patients.

**Aim:** to assess the clinical efficacy, tolerability, and safety of a combined antibacterial, anti-inflammatory, and vasoconstrictive drug in mild and moderate acute rhinosinusitis and concomitant COPD.

**Patients and Methods:** this study enrolled 50 male and female patients aged 41–65 years. The primary examination included complaints and history taking, examination, instrumental tests for ENT organs, and pulmonary consultation. All patients underwent digital diaphanoscopy during the first visit to rule out acute exudative rhinosinusitis. In addition, all patients filled out a subjective assessment questionnaire.

Treatment continued for 10 days with an interim examination on day 5±1 after starting treatment. Study group patients received a combined drug Polydexa with phenylephrine (1 injection into each nostril 4 times daily for 10 days) and irrigation with isotonic saline. The control group patients received 2 doses of mometasone furoate twice daily into each nostril for 10 days and irrigation with isotonic saline. Topical vasoconstrictors were allowed to be used as needed.

**Results:** significant differences in the improvement of inflammatory symptoms between the groups were reported as early as by the second visit. The effect occurred earlier and was more significant at all treatment steps in the study group. A natural association between upper respiratory infection (acute rhinosinusitis), treatment strategy choice, and COPD exacerbation was revealed. Meanwhile, more COPD exacerbations were detected in the control group than in the study group (7 vs. 4).

**Conclusion:** in mild and moderate acute rhinosinusitis and concomitant COPD, the combined drug Polydexa with phenylephrine reduces the rate and severity of COPD exacerbations.

**KEYWORDS:** rhinosinusitis, nasal symptoms, upper and lower respiratory tract inflammation, Haemophilus influenzae, chronic obstructive pulmonary disease, phenylephrine, neomycin sulfate, polymixin B.

**FOR CITATION:** Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Nikolaeva Yu.O., Zaitsev A.A. Optimal treatment for infectious rhinosinusitis as a tool to prevent COPD exacerbations. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(8):511–517 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-6.

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания верхних и нижних дыхательных путей зачастую рассматриваются как независимые патологии, и пациенты получают лечение у врачей разных специальностей [1]. Однако существует множество исследований, которые свидетельствуют о связи воспалительных процессов верхних дыхательных путей (ВДП) и бронхиальной астмы. Взаимосвязь с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) изучена недостаточно [2–4]. Ряд научных работ доказывают частое сочетание назальных симптомов и ХОБЛ, а также обострений ХОБЛ на фоне острых воспалительных заболеваний ВДП. На больших выборках пациентов доказана связь назальных симптомов при заболеваниях полости носа и околоносовых пазух (ОНП) с ХОБЛ [5–10].

Есть несколько теорий, которые объясняют эту взаимосвязь. Часто сочетание синусита и ХОБЛ связывают с аспирацией назального секрета, попадающего в нижние дыхательные пути (НДП). Еще в 1993 г. S.M. Brugman et al. [11] изучили механизмы развития реактивности бронхов на фоне синусита, вызывая у кроликов асептический гайморит с помощью медиатора C5a des Arg. Несмотря на отсутствие инфекционных агентов в отделяемом из ОНП, было отмечено увеличение чувствительности бронхов к гистамину, что связали с непосредственным попаданием в НДП цитокинов и клеток эпителия ВДП. Кроме того, полости носа и ОНП выполняют очистку и кондиционирование воздуха. При воспалительных заболеваниях данные важные функции страдают и недостаточно подготовленный воздух попадает в нижележащие отделы дыхательных путей, неблагоприятно влияя на них. ХОБЛ обычно связывают с активацией нейтрофилов и гиперсекрецией слизи [12, 13]. При этом оба компонента более выражены у тех пациентов, которые кроме ХОБЛ имеют назальные симптомы [8]. H. Celik et al. [14] провели исследование на 47 добровольцах с ХОБЛ в стадии ремиссии, взяв образцы сыворотки крови, смывов из полости носа и мокроты. Исследование показало, что повышенный уровень назального интерлейкина 8 коррелировал с его повышенным содержанием в мокроте и повышенной бактериальной обсемененностью. Также доказана корреляция между выраженностью воспаления ВДП и обострений ХОБЛ [15]. В период острого течения заболевания назальный маркер воспаления соответствует сывороточному и степень воспаления ВДП соответствует степени воспаления НДП, которая усиливается в присутствии патогенной бактериальной микрофлоры.

Другое исследование [16] продемонстрировало, что своевременное лечение заболеваний ЛОР-органов позволяет вдвое сократить число обострений ХОБЛ у лиц с высоким риском их возникновения. Резюмируя, можно сказать, что острая инфекция ВДП является проводником для развития обострения ХОБЛ [17], а частота обострений в свою очередь определяет темпы прогрессирования заболевания и приводит к ухудшению состояния пациентов с ХОБЛ [18–21]. Соответственно, терапия, направленная на лечение риносинусита, может облегчить состояние и улучшить качество жизни данной категории больных.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Острый синусит» (2021 г.) в схемах лекарственной терапии в зависимости от тяжести заболевания применяются топические антибиотики и кортикостероиды. Причем препараты используются как в моно-, так и в комплексной терапии<sup>1</sup>. В доступной литературе мы не встретили исследований, в которых сравнивалась бы терапия острого риносинусита топическими кортикостероидами и комплексным препаратом, в состав которого входит также местный антибактериальный компонент, у больных с сопутствующей патологией, такой как ХОБЛ.

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность, переносимость и безопасность комбинированного препарата с антибактериальным, противовоспалительным и сосудосуживающим действием у пациентов с острым риносинуситом (легкого и среднетяжелого течения) и сопутствующей ХОБЛ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное открытое рандомизированное исследование, в которое вошли 50 пациентов с диагнозом: Острый риносинусит, легкое/среднетяжелое течение. Хроническая обструктивная болезнь легких, ремиссия.

Первичное обследование включало в себя: сбор жалоб и анамнеза, осмотр, физикальные и инструментальные методы исследования ЛОР-органов. Для оценки симптомов ХОБЛ проводился осмотр пульмонолога с последующей спирометрией и оценкой показателей ОФВ<sub>1</sub> и отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и определением SpO<sub>2</sub> (пульсоксиметрия). После этого пациенты подписывали форму информированного согласия для участия в исследовании, их определяли в группу терапии и выдавали анкету для субъективной оценки состояния исходно и в ходе дальнейшего наблюдения.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Острый синусит. 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2) (дата обращения: 25.05.2023).

Всем пациентам на 1-м визите выполняли цифровую диафаноскопию для исключения острого экссудативного риносинусита. Обследование проводили при комбинированном включении источников излучения с длиной волны 650 и 850 нм. Если в результате показатели прозрачности пазухи составляли более 50%, то состояние расценивали как норму или как пристеночное утолщение слизистой оболочки пазухи носа вследствие воспалительного процесса (рис. 1). Прозрачность менее 50% свидетельствовала о возможном наличии отделяемого в полости пазухи, и таких пациентов не включали в исследование.

Все пациенты методом простой рандомизации были разделены на 2 равнозначные группы по 25 человек. Пациентам *основной группы* (15 женщин и 10 мужчин в возрасте от 41 года до 67 лет) был назначен комплексный топический препарат Полидекса с фенилэфрином (ФЭ) по 1 впрыску в обе половины полости носа 4 раза в день в течение 10 дней и орошение изотоническим солевым раствором. Пациентам *контрольной группы* (13 женщин и 12 мужчин в возрасте от 43 до 66 лет) назначили мометазона фураат по 2 дозы 2 раза в день в обе половины полости носа в течение 10 дней и орошение изотоническим солевым раствором. При необходимости пациентам обеих групп было разрешено использовать местно сосудосуживающие средства.

Если у пациента имелись сопутствующие заболевания, то соответствующее лечение отмечалось в индивидуальной карте больного: название лекарственного средства, доза, длительность применения.

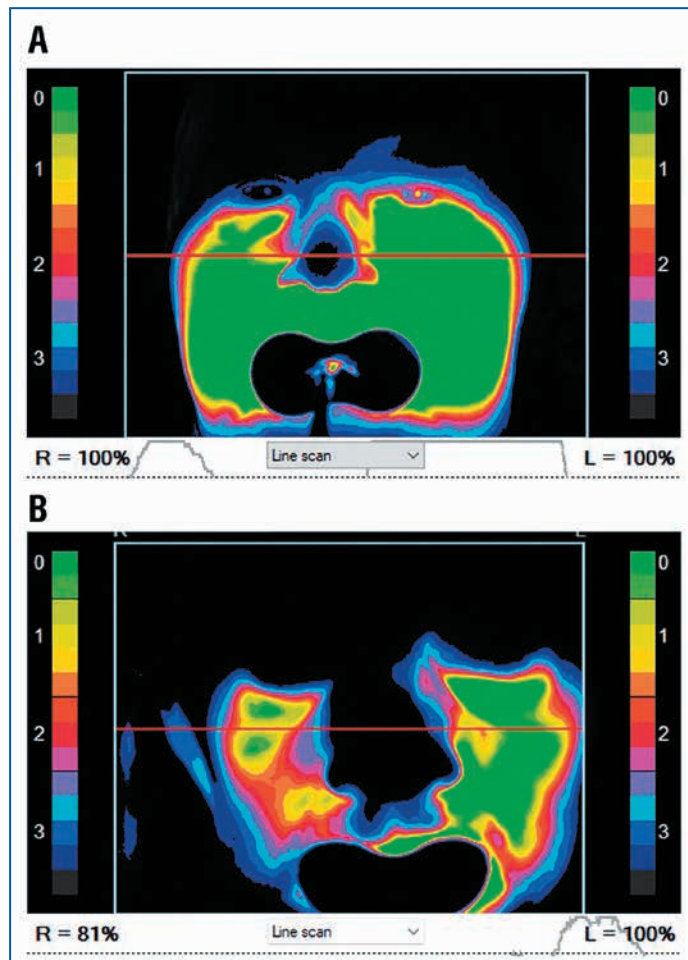
Терапия заболевания проводилась в течение 10 дней с промежуточным обследованием через  $5 \pm 1$  день после начала лечения. У всех пациентов осуществляли забор биоматериала со слизистой оболочки полости носа стерильным ватным тампоном на длинной палочке, проводя его поочередно в каждом носовом ходе. Мазок выполняли для определения микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам по стандартным методикам перед началом терапии и на 5-й день лечения.

Клиническую эффективность оценивали по изменениям суммарной оценки субъективных и объективных критериев. Показатели, не имеющие количественного измерения (отечность, гиперемия слизистой, наличие слизистого отделяемого), оценивали по 4-балльной верификационной шкале (0 баллов — отсутствие признака, 1 балл — слабо выраженный, 2 балла — умеренно выраженный, 3 балла — сильно выраженный признак).

Проводили оценку общего самочувствия пациентов с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), в которой отметка 0 соответствовала отсутствию изменений, а 10 — крайне тяжелому самочувствию пациента.

В ходе исследования оценивали переносимость и удовлетворенность пациентов лечением. Кроме того, определяли частоту и сроки обострения ХОБЛ в зависимости от проводимой терапии.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы StatTech v. 2.6.1. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Сравнение двух групп по количественным показателям выполняли с помощью t-критерия Уэлча или U-критерия Манна — Уитни.



**Рис. 1.** Визуализация результатов цифровой диафаноскопии в норме (А) и у пациента, включенного в исследование (В); отсутствие экссудата в полости верхнечелюстной пазухи)

**Fig. 1.** Visualization of digital diaphanoscopy results in a healthy individual (A) and patient included in the study (B; no exudate in the maxillary sinus)

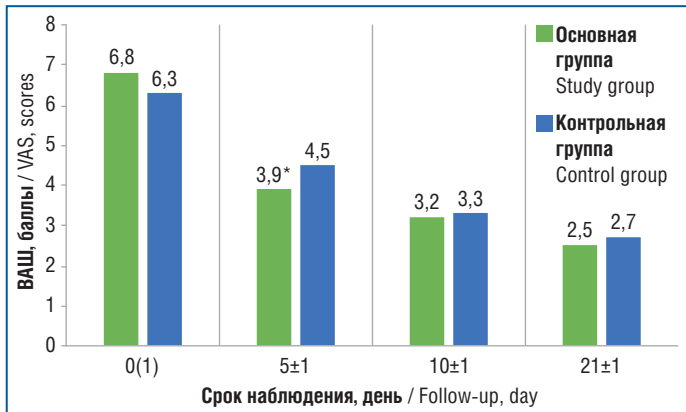
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На фоне проводимого лечения положительная динамика в самочувствии пациентов по ВАШ отмечена в обеих группах, однако в основной группе она была более выраженной в отношении всех симптомов уже ко 2-му визиту (5-й день лечения) ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе явное улучшение больные отмечали только к 3-му визиту (10-й день лечения) (рис. 2).

При объективном осмотре пациентов мы также отмечали наличие изменений слизистой оболочки полости носа. Статистически значимые различия в купировании воспалительных изменений между группами были зарегистрированы уже ко 2-му визиту: в основной группе эффект наступал раньше (для всех показателей  $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Поскольку препарат Полидекса с ФЭ активен в отношении не только грамположительных, но и большинства грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., а также *Pseudomonas aeruginosa*<sup>2</sup> [22], важно было определение спектра возбудителей у наших пациентов и эффективности топического

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Полидекса с фенилэфрином. (Электронный ресурс). URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2a92855b-23fa-4281-ba11-dbb5b8cbd027](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2a92855b-23fa-4281-ba11-dbb5b8cbd027) (дата обращения: 25.05.2023).

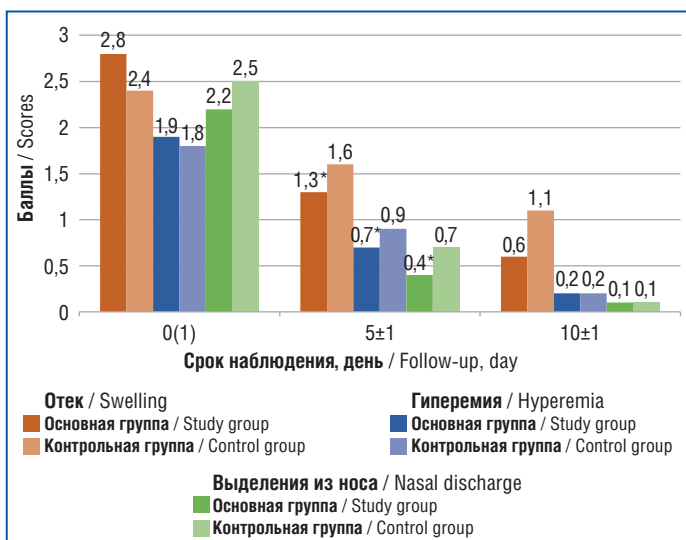


**Рис. 2.** Динамика общего самочувствия пациентов по ВАШ в основной и контрольной группах.

Здесь и на рис. 3: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

**Fig. 2.** Changes in the general health of patients based on VAS in the study and control groups.

Herein and on Fig. 3: \* —  $p < 0,05$  compared to the control group



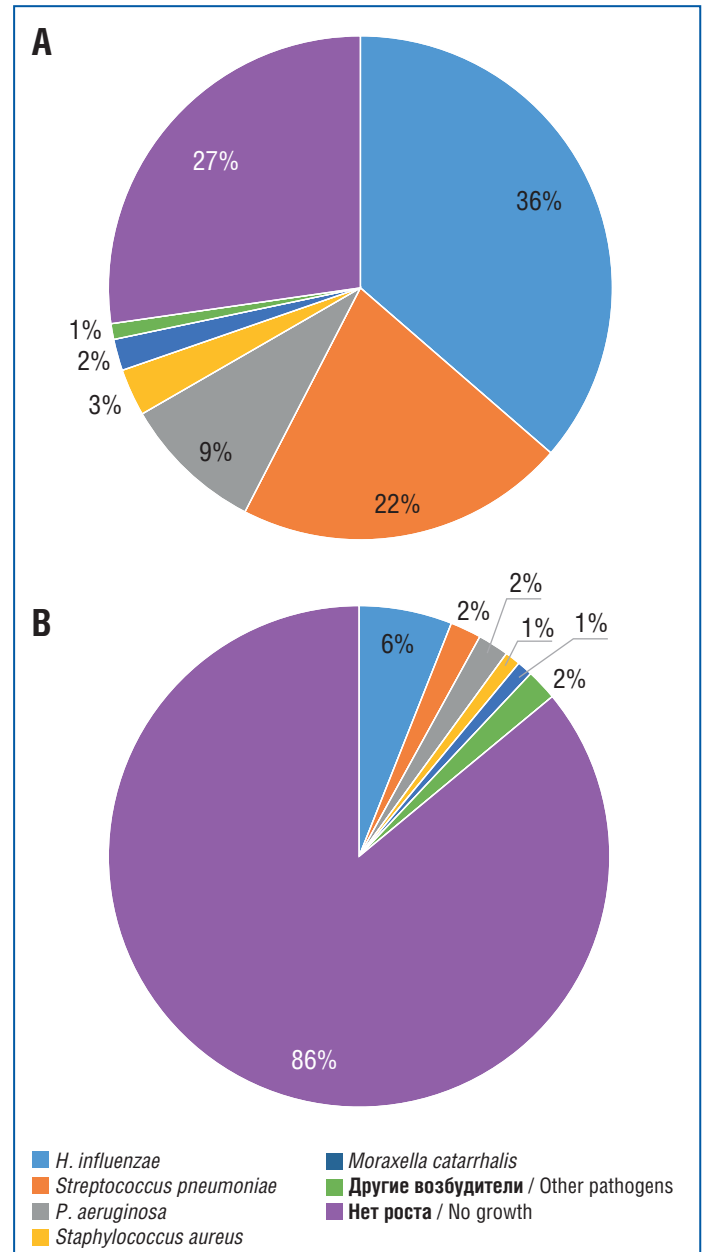
**Рис. 3.** Сравнительная оценка результатов лечения по показателям: отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа, выделения из полости носа

**Fig. 3.** Treatment results in terms of swelling and hyperemia of the nasal mucosa, nasal discharge

воздействия на них при условии сопутствующей патологии со стороны НДП. На 1-м визите в обеих группах самым частым возбудителем была *H. influenzae*, отсутствие роста возбудителей констатировали примерно в трети наблюдений (рис. 4, 5). На 2-м визите в основной группе рост патогенной флоры отсутствовал в 86% наблюдений, тогда как в контрольной группе таких пациентов было вдвое меньше.

У всех пациентов на 1-м визите отсутствовали критерии обострения заболевания, т. е. не было показаний к модификации лечения. Показатель  $SpO_2$  в основной группе составил  $95,6 \pm 1,2\%$ , в контрольной группе —  $95,72 \pm 1,0\%$ . У всех пациентов отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (в процентах от должных величин) было менее 70%: в основной группе среднее значение составило  $63,84 \pm 6,8\%$ , в контрольной группе —  $61,6 \pm 5,74\%$ .

На 2-м визите (5±1 день) у двух пациентов в основной группе отмечалось появление/усиление одышки, что было расценено пульмонологом как обострение ХОБЛ, в связи с чем была рекомендована терапия с использованием небулизированных форм короткодействую-



**Рис. 4.** Динамика микробного пейзажа отделяемого из полости носа при остром риносинусите на фоне ХОБЛ в основной группе.

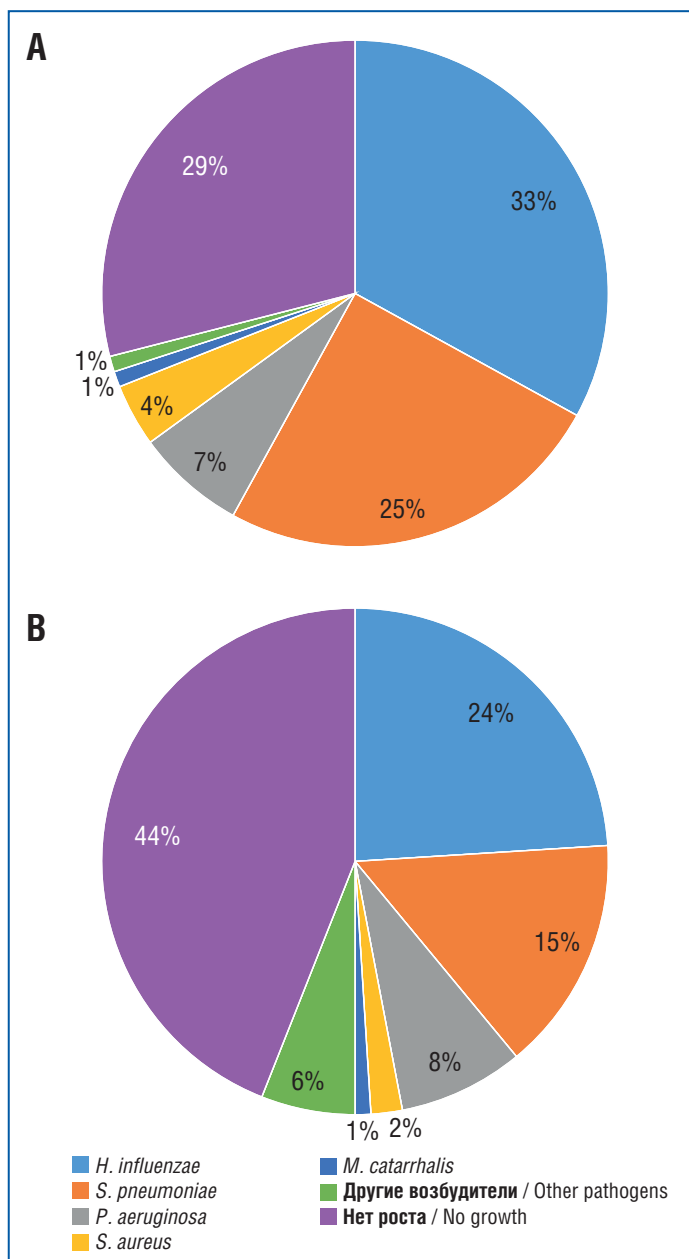
A — до лечения, B — 5±1 день от начала терапии

**Fig. 4.** Changes in nasal discharge microbial landscape in acute rhinosinusitis associated with COPD in the study group.

A — before treatment; B — day 5±1 after starting treatment

ющих бронхолитиков, в контрольной группе 3 пациента предъявляли жалобы на усиление одышки и появление продуктивного кашля, что также расценивалось как обострение ХОБЛ [23]. В то же время значимых нарушений вентиляционной функции легких у данных пациентов при проведении спирометрии не отмечено. Также не выявлено значимых нарушений газообменной функции по данным пульсоксиметрии.

На 3-м визите в основной группе еще у двух больных были зарегистрированы симптомы обострения ХОБЛ, в том числе у одного больного наблюдалась гнойная мокрота, что послужило причиной назначения антимикробной терапии. В контрольной группе на 3-м визите еще у четырех пациентов появились жалобы, свидетельству-



**Рис. 5.** Динамика микробного пейзажа отделяемого из полости носа при остром риносинусите на фоне ХОБЛ в контрольной группе.

A — до лечения, B — 5±1 день от начала терапии

**Fig. 5.** Changes in nasal discharge microbial landscape in acute rhinosinusitis associated with COPD in the control group.

A — before treatment; B — day 5±1 after starting treatment

ющие об обострении заболевания. В том числе у трех пациентов помимо усиления одышки наблюдалось отделение гнойной мокроты, что также потребовало назначения системных антибиотиков, а также бронхолитической и мукоактивной терапии. Таким образом, в основной группе зарегистрировано 4 случая обострения ХОБЛ, тогда как в контрольной группе — 7 случаев.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Заболевания верхних и нижних дыхательных путей являются глобальной проблемой человечества и не уступают своих лидирующих позиций из года в год [24]. Даже несмо-

тря на недостаточную изученность вопроса по некоторым отдельным нозологиям, в целом прослеживается тенденция более тяжелого течения хронических заболеваний НДП при наличии воспаления ВДП [4]. В данном исследовании впервые было проведено сравнение эффективности применения комбинированного препарата Полидекса с ФЭ и мометазона фууроата у пациентов с острым риносинуситом и сопутствующей ХОБЛ. Рассматривались показатели общего самочувствия пациентов, выраженность местных воспалительных проявлений риносинусита (отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа, выделения из полости носа), а также изменения микрофлоры в полости носа до и после лечения, наличие критериев обострения ХОБЛ. Полученные данные убедительно показали, что применение комбинированного назального спрея Полидекса с ФЭ позволяет в случае легкого и среднетяжелого течения основного заболевания быстрее достичь клинического улучшения и уменьшает риск развития обострений ХОБЛ у данной категории пациентов. Результаты нашей работы согласуются с ранее проведенными исследованиями по оценке эффективности препарата Полидекса с ФЭ у пациентов с риносинуситами [25–27]. Так, в сравнительном исследовании, выполненном на нашей кафедре в 2022 г. на группе пациентов с затяжным риносинуситом после перенесенного COVID-19, терапия препаратом Полидекса с ФЭ позволила быстрее купировать воспалительные изменения в полости носа и уменьшить симптомы заболевания, такие как заложенность носа, ринорея, чихание и нарушение обоняния, чем терапия мометазона фууроатом с анти-септиком [25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты сравнительного наблюдательного исследования продемонстрировали высокую клиническую эффективность и безопасность назального спрея Полидекса с ФЭ в лечении пациентов с острым синуситом (легкого и среднетяжелого течения) и сопутствующей ХОБЛ. На фоне его применения отмечалось более быстрое улучшение самочувствия пациентов (уже на 5-й день лечения) и быстрое купирование воспалительных изменений в полости носа — отечности, гиперемии слизистой оболочки носа, наличия патологического отделяемого в полости носа, в сравнении с контрольной группой (мометазона фууроат).

Анализ микрофлоры слизистой оболочки полости носа показал, что использование комплексного топического антибактериального препарата эффективнее подавляет рост патогенной микрофлоры, в том числе *P. aeruginosa*, чем применение топических глюкокортикостероидных препаратов и ирригационной терапии.

В ходе исследования установлена закономерная взаимосвязь между инфекцией ВДП (острый риносинусит), выбором тактики лечения и обострением ХОБЛ. При этом в основной группе удалось снизить частоту и выраженность обострений ХОБЛ по сравнению с контрольной группой, получавшей топические стероиды.

## Литература / References

1. Sammer C.E., Lykens K., Singh K.P. Physician characteristics and the reported effect of evidence-based practice guidelines. *Health Serv Res.* 2008;43(2):569–581. DOI: 10.1111/j.1475-6773.2007.00788.x.
2. Grossman J. One airway, one disease. *Chest.* 1997;111:11S–16S. DOI: 10.1378/chest.111.2\_supplement.11s.

3. Togias A. Systemic cross-talk between the lung and the nose. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:726–727. DOI: 10.1164/ajrccm.164.5.2106122b.
4. Øie M.R., Dahlslett S.B., Sue-Chu M. et al. Rhinosinusitis without nasal polyps in COPD. *ERJ Open Res.* 2020;6(2):00015–2020. DOI: 10.1183/23120541.00015-2020.
5. Roberts N.J., Lloyd-Own S.J., Rapado F. et al. Relationship between chronic nasal and respiratory symptoms in patients with COPD. *Respir Med.* 2003;97(8):909–1004. DOI: 10.1016/s0954-6111(03)00114-8.
6. Li C.L., Lin M.H., Tsai Y.C. et al. The Impact of the Age, Dyspnoea, and Airflow Obstruction (ADO) Index on the Medical Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *J Clin Med.* 2022;11(7):1893. DOI: 10.3390/jcm11071893.
7. Montnemery P., Svensson C., Adelroth E. et al. Prevalence of nasal symptoms and their relation to self-reported asthma and chronic bronchitis/emphysema. *Eur Respir J.* 2001;17:596–603. DOI: 10.1183/09031936.01.17405960.
8. Nihlen U., Andersson M., Lofdahl C.G. et al. Nasal neutrophil activity and mucinous secretory responsiveness in COPD. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003;23:38–42. DOI: 10.1046/j.1475-097x.2003.00484.x.
9. Ragab A., Clement P., Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2004;18:15–21. PMID: 15035566.
10. Hens G., Vanaudenaerde B.M., Bullens D.M.A. et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: “united airway disease” beyond the scope of allergy. *Allergy.* 2008;63:261–267. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01545.x.
11. Brugman S.M., Larsen G.L., Henson P.M. et al. Increased lower airway responsiveness associated with sinusitis in a rabbit model. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:314–320. DOI: 10.1164/ajrccm/147.2.314.
12. Braido F., Corsico A.G., Paleari D. et al. Why small particle fixed dose triple therapy? An excursus from COPD pathology to pharmacological treatment evolution. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666211066063. DOI: 10.1177/17534666211066063.
13. Hill D.B., Button B., Rubinstein M., Boucher R.C. Physiology and pathophysiology of human airway mucus. *Physiol Rev.* 2022;102(4):1757–1836. DOI: 10.1152/physrev.00004.2021.
14. Celik H., Akpinar S., Karabulut H. et al. Evaluation of IL-8 Nasal Lavage Levels and the Effects of Nasal Involvement on Disease Severity in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Inflammation.* 2015;38(2):616–622. DOI: 10.1007/s10753-014-9968-0.
15. Hurst J.R., Perera W.R., Wilkinson T.M. et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:71–78. DOI: 10.1164/rccm.200505-704OC.
16. Павлуш Д.Г., Невзорова В.А., Гилицанов Е.А. и др. Вопросы контроля над частотой обострений хронической обструктивной болезни легких при сочетании с патологией ЛОР-органов. Пульмонология. 2019;29(6):716–724. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-716-724.
- [Pavlush D.G., Nevzorova V.A., Gilifanov E.A. et al. Control of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations frequency in association with ENT organs abnormalities. *Pulmonologiya.* 2019;29(6):716–724 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-716-724.
17. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum.* 2008;10(10):80–86.
- [Zaitsev A.A., Sinopalnikov A.I. Rational pharmacotherapy of acute respiratory viral infections. *Consilium Medicum.* 2008;10(10):80–86 (in Russ.).]
18. Kim J.-S., Rubin B.K. Nasal and Sinus Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD.* 2007;4(2):163–166. DOI: 10.1080/15412550701341228.
19. Hellings P.W., Hens G. Rhinosinusitis and the Lower Airways. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(4):733–740. DOI: 10.1016/j.iac.2009.08.001.
20. Hurst J.R. Upper airway. 3: Sinonasal involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2010;65(1):85–90. DOI: 10.1136/thx.2008.112888.
21. Hens G., Hellings P.W. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology.* 2006;44(3):179–187. PMID: 17020064.
22. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Савранская К.В., Николаева Ю.О. Рациональная местная терапия неосложненного риносинусита как основа успешного выздоровления. Медицинский совет. 2021;(6):21–27. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-6-21-27.
- [Ovchinnikov A.Y., Miroshnichenko N.A., Savranskaya K.V., Nikolaeva Y.O. Rational topical treatment of uncomplicated rhinosinusitis as a basis for successful recovery. *Medical Council.* 2021;(6):21–27 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-6-21-27.
23. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. Лечащий врач. 2009;10:45–49.
- [Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Modern views of the pharmacotherapy of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lechashchiy Vrach.* 2009;10:45–49 (in Russ.).]
24. Maspero J., Adir Y., Al-Ahmad M. et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res.* 2022;8(3):00576–2021. DOI: 10.1183/23120541.00576-2021.
25. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Бакотина А.В., Хон Е.М. Собственный опыт лечения пациентов с постковидным риносинуситом: эффективность и надежность. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(4):54–58. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-4-54-58.
- [Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Bakotina A.V., Khon E.M. Own Experience of Treatment of Patients with Post-COVID Rhinosinusitis: Efficiency and Reliability. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2022;18(4):54–58 (in Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-4-54-58.
26. Банашек-Мещерякова Т.В., Семенов Ф.В. Оценка клинической эффективности местной антибактериальной терапии в лечении острого бактериального риносинусита. Терапевтический архив. 2020;92(12):155–159. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.000834.
- [Banashchek-Meshcheriakova T.V., Semyonov F.V. Evaluation of the clinical efficacy of local antibacterial therapy in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Therapeutic Archive.* 2020;92(12):155–159 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.12.000834.
27. Безшапочный С.Б., Иванченко С.А., Гришина И.С. Повышение эффективности лечения бактериальных риносинуситов. Вестник проблем биологии и медицины. 2018;2(144):138–140. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-138-141.
- [Bezshapochny S.B., Ivanchenko S.A., Gryshyna I.S. The increase of treatment efficiency of bacterial rhinosinusitis. *Vestnik problem biologii i meditsiny.* 2018;2(144):138–140 (in Russ.). DOI: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-138-141.

**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. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-7262-1151.

**Мирошниченко Нина Александровна** — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-4213-6435.



**Николаева Юлия Олеговна** — к.м.н., ассистент 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.

**Зайцев Андрей Алексеевич** — д.м.н., профессор, главный пульмонолог Министерства обороны РФ, главный пульмонолог ФКГУ «ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко»; 105094, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3; заведующий кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования РОСБИОТЕХ; 125080, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 11; ORCID iD 0000-0002-0934-7313.

**Контактная информация:** Николаева Юлия Олеговна, e-mail: [yu.o.nikolaeva@gmail.com](mailto:yu.o.nikolaeva@gmail.com).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 30.05.2023.**

**Поступила после рецензирования 23.06.2023.**

**Принята в печать 18.07.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Andrey Yu. Ovchinnikov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1,

Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7262-1151.

**Nina A. Miroshnichenko** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4213-6435.

**Yulia O. Nikolaeva** — Cand. Sc. (Med.), assistant of the Department of Otorhinolaryngology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7930-8259.

**Andrey A. Zaitsev** — Dr. Sc. (Med.), Professor, chief pulmonologist of the Ministry of Defense of Russian Federation, chief pulmonologist of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital; 3, Gospitalnaya sq., Moscow, 105094, Russian Federation; Head of the Department of Pulmonology (with Allergy Course), BIOTECH University; 11, Volokolamskoe road, Moscow, 125080, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0934-7313.

**Contact information:** Yulia O. Nikolaeva, e-mail: [yu.o.nikolaeva@gmail.com](mailto:yu.o.nikolaeva@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 30.05.2023.**

**Revised 23.06.2023.**

**Accepted 18.07.2023.**

# ПОЛИДЕКСА с фенилэфрином – ОРИГИНАЛЬНЫЙ<sup>1</sup> назальный спрей с антибактериальным, противовоспалительным и сосудосуживающим действием<sup>2-3</sup>



## РИНИТ, СИНУСИТ, РИНОФАРИНГИТ<sup>2</sup>

Значительное улучшение самочувствия пациентов  
к 3-му дню лечения<sup>4</sup>

Бактерицидное действие  
на основных возбудителей риносинуситов<sup>3</sup>

Уменьшение воспаления инфекционного и  
аллергического генеза<sup>3</sup>

ОДИН ВМЕСТО ЧЕТЫРЕХ<sup>3,\*</sup>



Узнать больше:  
[polydexa.ru](http://polydexa.ru)

<sup>1</sup> Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза, дата обращения 21.07.2023, <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>.

<sup>2</sup> Общая характеристика лекарственного препарата Полидекса с фенилэфрином от 12.09.2022, <http://eec.eaeunion.org/>.

<sup>3</sup> Гарашенко Т.И., Тарасова Г.Д., Алферова М.В., Гарашенко М.В., Рогова Е.С. Монотерапия поствирусного риносинусита в детском возрасте. Педиатрия. 2019; 98 (2).

<sup>4</sup> Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Бакотина А.В., Хон Е.М. Собственный опыт лечения пациентов с постковидным риносинуситом: эффективность и надежность. Эффективная фармакотерапия. 2022;18.

\* Под «Один вместо четырех» подразумевается наличие четырех действующих веществ в составе препарата Полидекса с фенилэфрином.



# XXXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

## 10 – 13 октября 2023 г.

Уважаемые коллеги!

**Межрегиональная общественная организация  
«Российское респираторное общество» приглашает Вас  
принять участие в работе Конгресса**

*План мероприятий Министерства здравоохранения России на 2022 г. Приказ №818 от 29 декабря 2022 г. (пункт №101).*

**ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:** Российское респираторное общество, Министерство здравоохранения Российской Федерации.

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:** г. Москва, площадь Европы, 2, Деловой центр «Рэдиссон Славянская».  
Мероприятие пройдет в очном формате.

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

**НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА:** Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи.

Эпидемиология заболеваний органов дыхания • Диалог пульмонологов и специалистов смежных направлений • Клинические рекомендации и стандарты оказания пульмонологической помощи • Инновации в области диагностики, лечения и профилактики заболеваний легких • Орфанные заболевания легких • Вопросы пульмонологии в педиатрии • Профессиональные заболевания легких, военная медицина • Вопросы реабилитации и отсроченных обследований пациентов, перенесших COVID-19 • Медицина сна • Профилактика табакокурения и формирование здорового образа жизни в вопросах респираторного здоровья • Вэйпинг-ассоциированные поражения легких • Современные рекомендации по диагностике и лечению рака легких • Функциональные методы диагностики заболеваний легких • Микозы в практике врача-пульмонолога • Образовательные программы в области пульмонологии • Марафон клинических задач.

**ЗАЯВКИ НА УЧАСТИЕ** в научной программе Конгресса принимаются до **1 августа 2023 г.**  
через сайт [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru). Правила оформления заявки – на сайте [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru). Тел. 8 (495) 940-63-31

### ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru) не позднее 20 августа 2023 г. (правила оформления на сайте).

### КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором).

Заявку необходимо прислать до 1 сентября 2023 г. по e-mail: [rropulmo@mail.ru](mailto:rropulmo@mail.ru) с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

### ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: [reg@efmedsys.ru](mailto:reg@efmedsys.ru),  
e-mail: [e-lineva@list.ru](mailto:e-lineva@list.ru)

### ЛОГИСТИКА И ПРОЖИВАНИЕ

e-mail: [pulmocongress@yandex.ru](mailto:pulmocongress@yandex.ru)  
тел.: 8 (903) 132-73-02, 8 (495) 204-18-53

### ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 1 октября 2023 г.

e-mail: [pulmokongress@mail.ru](mailto:pulmokongress@mail.ru)  
[angelkam@yandex.ru](mailto:angelkam@yandex.ru)

Тел.: 8 (495) 730-56-49, 8 (910) 465-19-06

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-7

# Особенности заболеваний наружного и среднего уха в сезон отпусков

К.К. Баранов<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, Москва, Россия<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявить особенности течения заболеваний наружного и среднего уха у детей и взрослых в отпускной сезон.

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 212 пациентов, из них 98 (46,2%) детей и 114 (53,8%) взрослых, которые обратились к врачу-оториноларингологу с жалобами на ушную боль, выделения из наружного слухового прохода и заложенность в ухе, возникшие в ходе пребывания в жарких климатических условиях и в непосредственной близости от водной среды. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — 98 детей от 0 до 17 лет включительно (средний возраст  $7,1 \pm 2,5$  года), 2-я группа — 114 пациентов старше 17 лет (средний возраст  $43,4 \pm 15,9$  года). Пациентам был проведен стандартный оториноларингологический осмотр, цифровая видеоотоскопия и эндоотоскопия. При наличии отделяемого в наружном слуховом проходе проводились бактериологическое и микологическое исследования. Пациенты получали системное и топическое лечение. По показаниям применялись ушные капли, действующими веществами которых являлись полимиксин В сульфат + неомидин сульфат + лидокаин гидрохлорид.

**Результаты исследования:** структура патологии уха несколько различалась у взрослых и детей, была представлена следующими состояниями: диффузный наружный отит у 38 (38,8%) детей и 74 (64,9%) взрослых, ограниченный наружный отит (фурункул наружного слухового прохода) у 3 (3,1%) детей и 7 (6,1%) взрослых, грибковый наружный отит у 2 (2%) детей и 3 (2,6%) взрослых, острый средний отит у 39 (39,8%) детей и 18 (15,8%) взрослых, экссудативный средний отит у 7 (7,1%) детей и 3 (2,6%) взрослых, обострение хронического гнойного среднего отита у 2 (2%) детей и 4 (3,5%) взрослых, травмы наружного слухового прохода у 2 (2%) детей и 2 (1,8%) взрослых и травмы барабанной перепонки у 2 (2%) детей и 1 (0,9%) взрослого, инородные тела наружного слухового прохода у 3 (3,1%) детей и 2 (1,8%) взрослых. У пациентов в обеих группах отмечались сопутствующие патологии уха заболевания риноорбитальной зоны и глотки: острый аденоидит у 22 (22,4%) детей, острый тонзиллофарингит у 11 (11,2%) детей и 15 (13,1%) взрослых, острый риносинусит у 19 (19,4%) детей и 21 (18,4%) взрослого, кроме того, у 4 (4,1%) детей острый риносинусит сочетанно протекал с острым дакриоциститом. По результатам проведенного лечения у 91 (92,8%) ребенка и 109 (95,6%) взрослых с воспалительной патологией наружного и среднего уха отмечалась положительная динамика (на основании результатов отоскопии и субъективных ощущений) в ходе 7-дневного наблюдения.

**Заключение:** отпускному периоду, который нередко подразумевает купальный сезон и сезон жаркой погоды, присущ определенный спектр патологии наружного и среднего уха, затрагивающей как взрослых, так и детей: диффузный, грибковый и ограниченный наружный отит, острый и экссудативный средний отит, обострение хронического гнойного среднего отита, инородные тела, травмы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** отпускной сезон, водная среда, ухо, наружный отит, острый средний отит, экссудативный средний отит, хронический гнойный средний отит, патология риноорбитальной зоны, отоскопия, ушные капли.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Баранов К.К. Особенности заболеваний наружного и среднего уха в сезон отпусков. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(8):518–523. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-7.

## External and middle ear disease patterns in the holiday season

К.К. Baranov<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Federal Research and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to identify the patterns of the external and middle ear disease course in children and adults during the holiday season.

**Patients and Methods:** 212 patients participated in the study: 98 children (46.2%) and 114 (53.8%) adults who visit an otorhinolaryngologist with complaints of ear pain, discharge from the external auditory canal and ear congestion that occurred during their stay in hot climatic conditions and in close proximity to the aquatic environment. The patients were divided into 2 groups: group 1 — 98 children from 0 to 17 y.o. inclusive (mean age  $7.1 \pm 2.5$  y.o.), group 2 — 114 patients older than 17 y.o. (mean age  $43.4 \pm 15.9$  y.o.). The patients underwent standard otorhinolaryngological examination, digital videotoscopy and endotoscopy. Given the discharge from the external auditory canal, a bacteriological and mycological study was conducted. Patients received systemic and topical treatment. According to the indications, ear drops were used, the active substances of which were polymyxin B sulfate + neomycin sulfate + lidocaine hydrochloride.

**Results:** the ear disease structure somewhat differed in adults and children and was represented by the following pathologies: diffuse acute otitis externa — in 38 (38.8%) children and 74 (64.9%) adults; limited otitis externa (furuncle in the external auditory canal) — in 3 (3.1%) children and 7 (6.1%) adults; otomycosis — in 2 (2%) children and 3 (2.6%) adults; acute otitis media — in 39 (39.8%) children and 18 (15.8%) adults; otitis media with effusion — in 7 (7.1%) children and 3 (2.6%) adults; exacerbation of chronic suppurative otitis media — in 2 (2%) children and 4 (3.5%) adults; external auditory canal injuries — in 2 (2%) children and 2 (1.8%) adults; eardrum injuries —

in 2 (2%) children and 1 (0.9%) adult; foreign bodies in the external auditory canal — in 3 (3.1%) children and 2 (1.8%) of adults. Patients in both groups had concomitant ear pathologies, as well as diseases of the rhino-orbital area and pharynx: acute adenoiditis — in 22 (22.4%) children; acute tonsillopharyngitis — in 11 (11.2%) children and 15 (13.1%) adults; acute rhinosinusitis — in 19 (19.4%) children and 21 (18.4%) adults. Besides, 4 (4.1%) children had acute rhinosinusitis combined with acute dacryocystitis. According to the treatment results, there was a positive trend in 91 (92.8%) children and 109 (95.6%) adults with inflammatory external and middle ear pathologies (based on the otoscopy and subjective perception results) during a 7-day follow-up.

**Conclusion:** the holiday period, which commonly implies the bathing and hot weather seasons, is characterized by a certain pathology spectrum of the external and middle ear, affecting both adults and children: diffuse and limited external otitis, otomycosis, acute otitis media, otitis media with effusion, exacerbation of chronic suppurative otitis media, foreign bodies in the external auditory canal, and external auditory canal injuries.

**KEYWORDS:** holiday season, aquatic environment, ear, external otitis, acute otitis media, otitis media with effusion, chronic suppurative otitis media, rhino-orbital area pathology, otoscopy, ear drops.

**FOR CITATION:** Baranov K.K. External and middle ear disease patterns in the holiday season. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(8):518–523 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-7.

## ВВЕДЕНИЕ

В период отпусков и дети, и взрослые подвергаются повышенным нагрузкам на организм, связанным с изменением климатических условий, купанием в открытых пресных водоемах, морях и океанах. У среднестатистического обывателя существует возможность посещать регионы с погодными характеристиками, существенно отличающимися от привычных. С учетом современных возможностей глобального туризма в последнее время все чаще возникает необходимость в проведении научных работ по теме тропической медицины и медицины болезней путешественников [1]. Очевидно, что при резком изменении климатических условий (к примеру, после перелета из средней полосы России или мест с холодным климатом в жаркие страны) иммунная система человека подвергается достаточно высокой нагрузке. Особенно эти моменты значимы для нормального функционирования дыхательных путей и уха. Однако не только путешествия в далекие жаркие страны могут служить фактором развития подобной патологии. Летний отпускной сезон в нашей стране также характеризуется жаркой погодой и возможностями активного контакта с водной средой.

Известно, что купание, ныряние, а также ежедневные активности, связанные с разнообразными водными видами спорта, игр и досуга, могут быть причинами развития наружных отитов, формирования так называемого «уха пловца» [2, 3]. Кроме того, в условиях упомянутых выше факторов внешней среды активно развиваются острые риниты, синуситы, аденоидиты, что негативно влияет на состояние слуховой трубы и может приводить к развитию острых средних отитов и обострению хронических заболеваний среднего уха [4, 5]. Особенно остро данные проблемы затрагивают детей, поэтому поездка с ребенком в отпуск является темой, требующей живого обсуждения. В настоящей статье мы предложили выделить определенный спектр заболеваний уха, характерных именно для отпускного купального сезона у пациентов различного возраста.

**Цель исследования:** выявить особенности течения заболеваний наружного и среднего уха у детей и взрослых в отпускной сезон.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включили 212 пациентов, которые обратились к врачу-оториноларингологу с жалобами на ушную боль, выделения из наружного слухового прохода

и заложенность в ухе, появившиеся во время пребывания в жарких климатических условиях и в непосредственной близости от водной среды. Пациентам предлагалось подписать информированное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом (локальный этический комитет РНИМУ им. Н.И. Пирогова № 25рук от 19.02.1999).

**Критерии включения:** патология наружного и среднего уха, появившаяся во время отпуска или каникул при пребывании пациента в жарком климате и околородной среде.

**Критерии невключения:** тяжелые соматические заболевания (сахарный диабет, муковисцидоз, синдром Картагенера и др.), врожденные аномалии строения ЛОР-органов.

Для дифференциальной диагностики заболеваний нам представилось необходимым разделить пациентов на 2 группы относительно возраста: 1-я группа — 98 детей от 0 до 17 лет включительно, 2-я группа — 114 пациентов старше 17 лет. Средний возраст детей составлял  $7,1 \pm 2,5$  года, взрослых —  $43,4 \pm 15,9$  года.

Всем пациентам был проведен стандартный оториноларингологический осмотр, выполнены цифровая видеоотоскопия и эндоотоскопия. При наличии отделяемого в наружном слуховом проходе проводилось его бактериологическое и микологическое исследование. Для лечения выявленных заболеваний назначались системные и топические препараты. Значимое место в терапии воспалительной отологической патологии занимало применение топических комбинированных препаратов, сочетающих противомикробное и местноанестезирующее действие. Одним из таких средств являлись ушные капли Анауран® (активные вещества на 100 мл: полимиксина В сульфат 1000000 МЕ, неомицина сульфат 0,5 г, лидокаина гидрохлорид 4 г) «Замбон С.П.А.» (Виченца, Италия).

Данные были представлены как n (%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты были осмотрены по возвращении из отпуска: 146 (68,9%) пациентов из южных регионов России (Краснодарский край, Республика Дагестан, Крым), 66 (31,1%) — из зарубежных стран с похожими климатическими условиями (Турция, Греция, Болгария). Необходимо отметить, что 163 (76,9%) пациента возвращались из отпуска посредством перелета на самолете, а 49 (23,1%) — наземным транспортом: автомобиль, поезд.

Структура патологии уха несколько различалась у взрослых и детей (см. таблицу).

**Таблица.** Структура патологии уха у пациентов, n (%)**Table.** Ear pathology structure in patients, n (%)

Патология уха Ear pathology	Дети / Children (n=98)	Взрослые / Adults (n=114)
<b>Отит / Otitis</b>		
диффузный наружный / diffuse otitis externa	38 (38,8)	74 (64,9)
ограниченный наружный (фурункул наружного слухового прохода) / limited otitis externa (furuncle in the external auditory canal)	3 (3,1)	7 (6,1)
грибковый наружный / otomycosis	2 (2)	3 (2,6)
острый средний / acute otitis media	39 (39,8)	18 (15,8)
экссудативный средний / otitis media with effusion	7 (7,1)	3 (2,6)
обострение хронического гнойного среднего отита / exacerbation of chronic suppurative otitis media	2 (2)	4 (3,5)
<b>Травмы / Injuries</b>		
наружного слухового прохода / external auditory canal	2 (2)	2 (1,8)
барабанной перепонки / eardrum	2 (2)	1 (0,9)
<b>Инородные тела наружного слухового прохода / Foreign bodies in the external auditory canal</b>	3 (3,1)	2 (1,8)

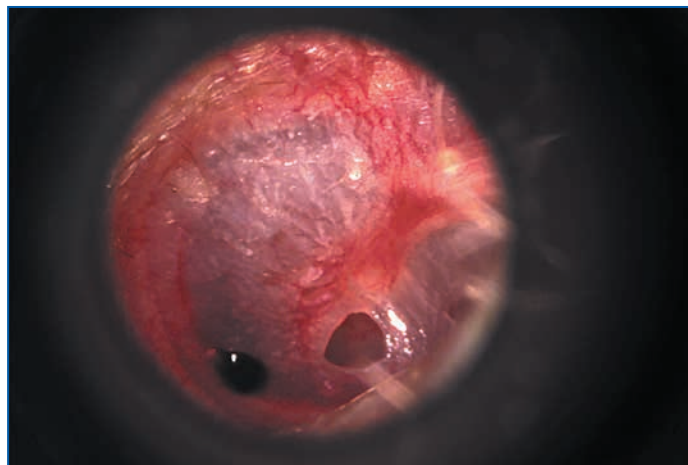
Согласно оценке результатов бактериологического и микологического исследования отделяемого из наружного слухового прохода в структуре обнаруженных ассоциаций бактерий и грибов лидирующие позиции занимали: при диффузном наружном отите — *Pseudomonas aeruginosa*, реже *Staphylococcus aureus* и представители *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Candida* spp.; при грибковом наружном отите — *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Mucor* spp. и реже *Candida* spp.; при обострении хронического гнойного среднего отита — *S. aureus*, реже *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Neisseria* spp., *Candida* spp., *Mucor* spp.

У пациентов в обеих группах отмечались сопутствующие патологии уха заболевания риноорбитальной зоны и глотки: острый аденоидит — у 22 (22,4%) детей, острый тонзиллофарингит — у 11 (11,2%) детей и 15 (13,1%) взрослых, острый риносинусит — у 19 (19,4%) детей и 21 (18,4%) взрослого, кроме того, у 4 (4,1%) детей острый риносинусит сочетанно протекал с острым дакриоциститом.

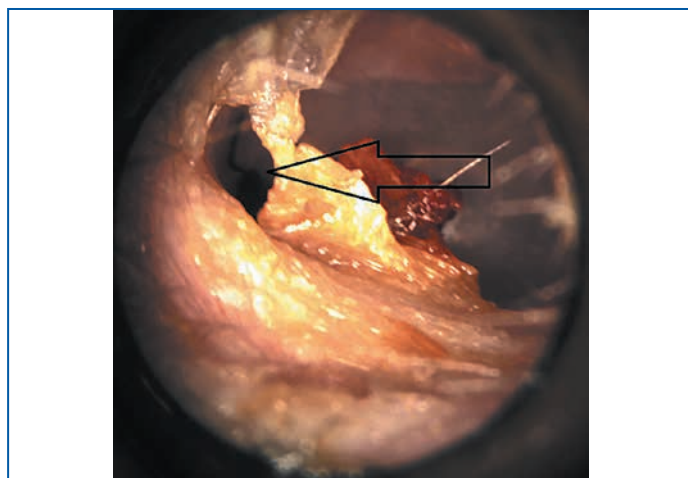
Травма наружного слухового прохода (ссадина) у всех пациентов была связана с некорректным, глубоким и грубым использованием ватных палочек для удаления ушной серы после купания, травма барабанной перепонки у 1 (1%) ребенка имела такой же механизм (рис. 1). У 1 (0,8%) взрослого и 1 (1%) ребенка перфорация барабанной перепонки возникла после удара по ушной раковине (ладонью и мячом соответственно) во время водных спортивных игр. Инородные тела наружного слухового прохода у 2 (2%) детей и 2 (1,7%) взрослых представляли собой крупные конгломераты морского песка, у 1 (1%) ребенка в слуховом проходе было обнаружено насекомое — мелкая мушка, фиксированная в серных массах (рис. 2).

Всем пациентам была оказана медицинская помощь. Была купирована сопутствующая патология риноорбитальной зоны и глотки. Лечение заболеваний уха имело свои особенности.

Диффузный наружный отит у пациентов в обеих группах был неосложненным, протекал без выраженной общей симптоматики, гипертермии и явлений интоксикации (рис. 3), в связи с чем пациентам была назначена только топическая терапия в виде эндоурального введения комбинированного препарата с антибактериальным и местно-анестезирующим действием — капель ушных, активными веществами которых являлись полимиксин В + неомицина



**Рис. 1.** Эндофотография правой барабанной перепонки. Перфорация барабанной перепонки после травмы, полученной при некорректном использовании ватной палочки  
**Fig. 1.** Endophotography of the right eardrum. Ruptured eardrum after an injury sustained during incorrect use of the cotton swab



**Рис. 2.** Эндофотография. В левом наружном слуховом проходе насекомое — мелкая мушка, фиксированная в серных массах (указано стрелкой)  
**Fig. 2.** Endophotography. An insect, namely a small fly, fixed in sulfur masses in the left external auditory canal (indicated by an arrow)

сульфат + лидокаина гидрохлорид. Подобная тактика использовалась и у пациентов со ссадиной наружного слухового прохода. Фурункул наружного слухового прохода у всех пациентов протекал в стадии абсцедирования, в связи с чем был вскрыт с последующей обработкой хирургической раны вплоть до ее заживления. Пациенты с грибковым наружным отитом (рис. 4) получали топическую терапию препаратами с действующим веществом клотримазол. Детям и взрослым с воспалительными процессами в наружном слуховом проходе проводился ежедневный его туалет с помощью антисептиков, давалась рекомендация беречь уши от воды.

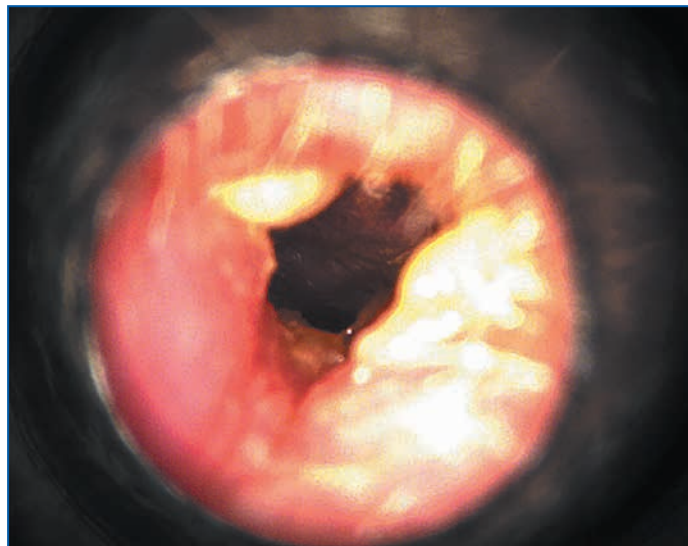
В обеих группах у больных острым средним отитом отмечалась стадия катарального воспаления без признаков интоксикации и гипертермии, что позволило ограничиться назначением назальных форм противоконгестивных средств —  $\alpha$ -адреномиметиков и туалета полости носа, отхаркивающих муколитических препаратов, а также ушных капель, содержащих аминогликозид + циклический полипептид + местноанестезирующее средство. Пациентам с экссудативным средним отитом проводилась подобная терапия, но без использования ушных капель. В свою очередь, обострение хронического гнойного среднего отита (рис. 5) купировалось назначением вышепредставленной терапии, дополненной системными  $\beta$ -лактамами антибиотиками. При травме барабанной перепонки назначалась аналогичная терапия. Важно отметить, что наличие дефекта или перфорации барабанной перепонки диктовало необходимость использовать ушные капли на основе рифамицина или фторхинолонов именно для трансстимпанального введения.

Удаление инородных тел слухового прохода у всех пациентов проводилось посредством активного промывания стерильным физиологическим раствором. Осложнений не было, однако в связи с тем, что после данной процедуры присутствовала некоторая гиперемия кожи наружного слухового прохода, пациентам назначались капли Анауран® курсом, соответствующим лечению наружного и среднего отита, а именно взрослым по 4–5 капель, детям по 2–3 капли до 4 р/сут 7 дней.

По результатам лечения у 91 (92,9%) ребенка и 109 (95,6%) взрослых с патологией наружного и среднего уха выздоровление отмечалось на 7-й день наблюдения, у 7 (7,1%) детей и 5 (4,4%) взрослых — на 10-е сутки (на основании данных отоскопии и субъективных ощущений).

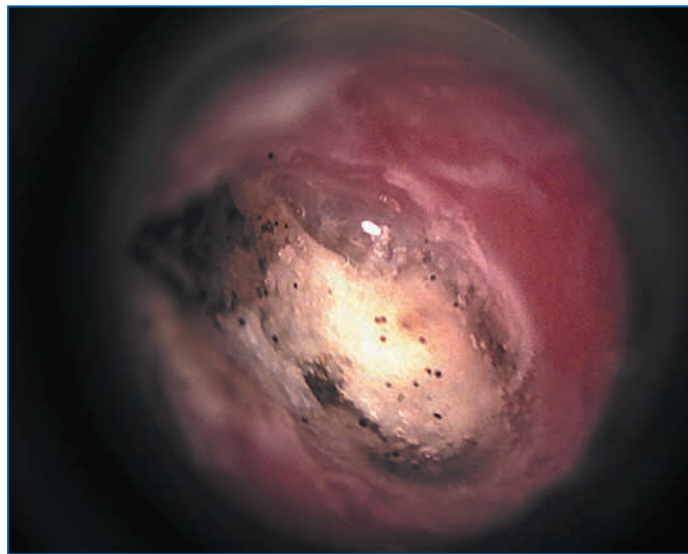
## ОБСУЖДЕНИЕ

Опираясь на представленные данные, можно определить некоторые закономерности в возникновении патологии наружного и среднего уха, выявить особенности ее течения у пациентов именно в период проведения отпуска в местах с жарким климатом и при контакте с водной средой. В контексте наружных отитов существует мнение о том, что при купании вода может вымывать защитные компоненты эпидермиса, выстилающего стенки слухового прохода, а также привести к мацерации, которая способствует активной адгезии разнообразных патогенов [2]. В дополнение к описанному необходимо упомянуть, что после купания, затекания воды у людей чаще возникает потребность в чистке наружного слухового прохода с помощью ватных палочек, грубое и глубокое введение которых в свою очередь приводит к образова-



**Рис. 3.** Эндофотография левого наружного слухового прохода. Диффузный наружный отит. Отмечается гиперемия, инфильтрация кожи, сужение наружного слухового прохода

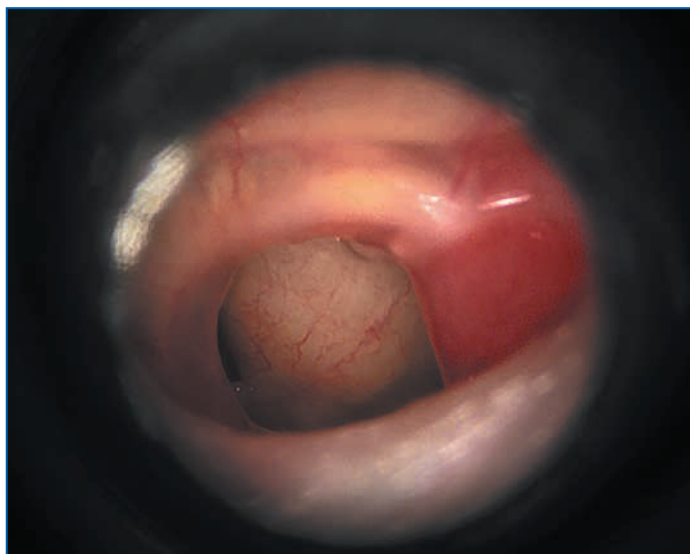
**Fig. 3.** Endophotography of the left external auditory canal. Diffuse external otitis. Hyperemia, skin infiltrates, external auditory canal stenosis



**Рис. 4.** Эндофотография левого наружного слухового прохода. Грибковый наружный отит. Визуализируются объемные грибковые массы белого и черного цвета

**Fig. 4.** Endophotography of the left external auditory canal. Otomycosis. Visible fungal mass lesions of white and black color

нию микротравм кожи и становится еще одним фактором риска развития воспалительных процессов слухового прохода [6]. При проведении такой процедуры самостоятельно, особенно детьми, также высока угроза травмирования структур слухового прохода и барабанной перепонки. Еще одним моментом, требующим внимания, является возможность попадания в наружный слуховой проход песчинок при нырянии, с последующим формированием из них крупных конгломератов и obturацией слухового прохода. Во время отпуска на природе также возможно заполнение насекомых в наружный слуховой проход, к примеру, во время сна на траве или пляже.



**Рис. 5.** Эндофотография правой барабанной перепонки. Обострение хронического гнойного среднего отита. Отмечается гиперемия и перфорация правой барабанной перепонки

**Fig. 5.** Endophotography of the right eardrum. Exacerbation of chronic suppurative otitis media. Hyperemia and ruptured right eardrum

При смене климата на более жаркий или, наоборот, на более холодный при возвращении из отпуска, а также при купании нередко развивается различная ринологическая патология, негативно влияющая на состояние слуховой трубы и являющаяся пусковым механизмом развития заболеваний среднего уха: острых отитов и обострения хронических средних отитов [4, 5]. Данная ситуация усугубляется перелетом на самолете, когда перепады давления отрицательно воздействуют на функционирование слуховой трубы. В нашем исследовании как раз большая часть (76,9%) пациентов с заболеваниями уха возвращались из отпуска на самолете.

Анализ характера флоры, обнаруженной при заболеваниях наружного и среднего уха у детей и взрослых, принявших участие в исследовании, коррелировал с известными результатами, представленными в литературе [2–4], что позволило использовать при отиатрической воспалительной патологии, характерной для отпускного периода, широко применяемые в клинической практике и подробно изученные ушные капли Анауран®. Препарат является комбинированным средством для местного применения, которое оказывает антибактериальное и местноанестезирующее действие. Существуют данные о синергетической активности неомицина и полимиксина В. Неомицин — антибиотик из группы аминогликозидов, обладает широким спектром действия на грамположительные и грамотрицательные бактерии (*Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *P. aeruginosa* и *Proteus* spp.). Полимиксин В — циклический пептид, подавляющий жизнедеятельность *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli* и *H. influenzae*, а также грибковой флоры *Candida* spp. [7]. Сочетание двух мощных антибактериальных компонентов, проявляющих активность в отношении большинства бактерий, вызывающих патологию ЛОР-органов, особенно *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *Candida* spp. [8–10], дало возможность эффективно использовать данную комбинацию в лечении

заболеваний наружного и среднего уха, а входящий в состав комбинированного препарата анестетик лидокаина гидрохлорид купировал зуд и болевые ощущения, что облегчало течение заболевания и способствовало улучшению качества жизни пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам, полученным в ходе настоящего исследования, можно сделать вывод, что отпускному периоду, который нередко подразумевает купальный сезон и сезон жаркой погоды, присущ определенный спектр патологии наружного и среднего уха, затрагивающий как взрослых, так и детей: диффузный, грибковый и ограниченный наружный отит, острый и экссудативный средний отит, обострение хронического гнойного среднего отита, инородные тела, травмы. Особенности течения заболеваний, прежде всего, связаны с механизмами их развития, которые основаны на негативном воздействии окружающей среды на структуры наружного слухового прохода, барабанной перепонки, слуховой трубы. Данная работа проведена для понимания специалистами амбулаторного и стационарного звена структуры возможной патологии, характерной для детей и взрослых в отпускной сезон, и будет полезна не только оториноларингологам, но и терапевтам, педиатрам, врачам общей практики.

## Литература / References

1. Бронштейн А.М. Тропические болезни и медицина болезней путешественников. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Bronshstejn A.M. Tropical Diseases and Traveler Disease Medicine. M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russ.).]
2. Гуров А.В., Юшкина М.А. Особенности клинического течения и этиотропной терапии наружного отита. РМЖ. 2016;2421:1426–1431. [Gurov A.V., Yushkina M.A. Clinical course and etiological treatment for external otitis. RMJ. 2016;21:1426–1431 (in Russ.).]
3. Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Юшкина М.А. Клинико-микробиологическое обоснование применения топических антимикробных препаратов при наружном и среднем отите. Лечебное дело. 2019;4:38–48. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12155. [Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Yushkina M.A. Clinical and Microbiological Reasons for the Use of Topical Antimicrobial Agents for Otitis Externa and Otitis Media. Lechebnoe delo. 2019;4:38–48 (in Russ.).] DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12155.
4. Радциг Е.Ю., Полуниин М.М., Егина А.Д., Бондарева Д.Г. Особенности топической терапии различных форм отита у детей. Consilium Medicum. 2023;25(3):152–156. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202143. [Radtsig E.Yu., Polunin M.M., Egina A.D., Bondareva D.G. Topical therapy of otitis media in children: A review. Consilium Medicum. 2023;25(3):152–156 (in Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202143.
5. Минасян В.С., Баранов К.К., Бугайчук О.В. и др. Цифровая видеотооскопия в диагностике различных форм отита у детей. Вестник оториноларингологии. 2015;80(4):74–76. DOI: 10.17116/otorino201580474-76. [Minasyan V. S., Baranov K. K., Bugajchuk O. V. et al. The application of digital video-otoscopy for diagnostics of various forms of otitis in the children. Vestnik otorinolaringologii. 2015; 80(4):74–76 (in Russ.).] DOI: 10.17116/otorino201580474-76.
6. Khan N.B., Thaver S., Govender S.M. Self-ear cleaning practices and the associated risk of ear injuries and ear-related symptoms in a group of university students. J Public Health Afr. 2017;8(2):555. DOI: 10.4081/jphia.2017.555.
7. Tempera G., Mangiafico A., Genovese C. et al. In vitro evaluation of the synergistic activity of neomycin polymyxin B association against pathogens responsible for otitis externa. Int J Immunopathol Pharmacol. 2009;22(2):299–302. DOI: 10.1177/0394632009022002.

8. Владимирова Т.Ю., Мартынова А.Б. Современные аспекты ведения пациентов с воспалительными заболеваниями наружного и среднего уха. Медицинский совет. 2023;17(7):39–44. DOI: 10.21518/ms2023-075.

[Vladimirova T.Yu., Martynova A.B. Modern aspects of managing patients with inflammatory diseases of the external and middle ear. Meditsinskiy Sovet. 2023;17(7):39–44 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2023-075.

9. Никифорова Г.Н., Годзян Ж.Т. Рациональная фармакотерапия воспалительных заболеваний наружного уха. РМЖ. 2016;4: 236–239.

[Nikiforova G.N., Godzhyan Zh.T. Rational pharmacotherapy of inflammatory diseases of the external ear. RMJ. 2016;4:236–239 (in Russ.)].

10. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А. и др. Воспалительные заболевания наружного уха: место и возможности топической терапии. Медицинский совет. 2022;16(20):45–50. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-20-45-50.

[Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A. et al. Inflammatory diseases of the external ear: place and possibilities of topical therapy. Meditsinskiy Sovet. 2022;16(20):45–50 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-20-45-50.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Баранов Константин Константинович** — к.м.н., заведующий отделением оториноларингологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России; 119435, Россия, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а; доцент кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8268-815X.

**Контактная информация:** Баранов Константин Константинович, e-mail: kkb333@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 17.07.2023.

**Поступила после рецензирования** 07.08.2023.

**Принята в печать** 28.08.2023.

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Konstantin K. Baranov** — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Otorhinolaryngology, Federal Research and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 1a, Malaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8268-815X.

**Contact information:** Konstantin K. Baranov, e-mail: kkb333@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received** 17.07.2023.

**Revised** 07.08.2023.

**Accepted** 28.08.2023.



# АНАУРАН®

## ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОТИТОВ\*

с антибактериальным

противовоспалительным

противозудным действием

Полимиксин В, Неомицин, Лидокаин



## Оригинальный комбинированный препарат

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-8

## Возможности профилактики обострений хронических заболеваний дыхательных путей

Г.Г. Прозорова<sup>1</sup>, А.А. Зайцев<sup>2,3</sup>, В.А. Петров<sup>4</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия<sup>2</sup>РОСБИОТЕХ, Москва, Россия<sup>3</sup>ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия<sup>4</sup>ИАТЭ НИЯУ МИФИ, Обнинск, Россия

### РЕЗЮМЕ

Контроль вирус-индуцированного воспаления дыхательных путей у пациентов с хронической бронхолегочной патологией остается актуальной медицинской задачей. Управление иммунным ответом в случае острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у таких больных представляется одним из перспективных направлений. В данном обзоре обобщены результаты наблюдательных программ и инициативных исследований, демонстрирующих опыт применения препарата на основе технологически обработанных антител, обладающего иммуноопосредованным противовирусным и антибактериальным действием, у пациентов в пульмонологической практике. Механизм действия препарата связан с активацией процессинга и презентации антигена при участии молекул главного комплекса гистосовместимости, что в свою очередь способствует формированию адекватного иммунного ответа при инфекционном процессе, что обуславливает возможности его применения при лечении ОРВИ у пациентов, входящих в группу риска неблагоприятного течения респираторной инфекции. Представлены данные, свидетельствующие о том, что применение исследуемого препарата позволило предотвратить обострение хронических бронхолегочных заболеваний у пациентов с ОРВИ, а включение в комплексную терапию больных внебольничной пневмонией с повышенным риском наличия резистентной флоры обеспечило завершение курса терапии без смены антибактериального препарата.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая бронхолегочная патология, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический бронхит, внебольничная пневмония, антибиотикорезистентность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Прозорова Г.Г., Зайцев А.А., Петров В.А. Возможности профилактики обострений хронических заболеваний дыхательных путей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(8):524–528. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-8.

## Prevention of exacerbations of chronic respiratory diseases

G.G. Prozorova<sup>1</sup>, A.A. Zaytsev<sup>2,3</sup>, V.A. Petrov<sup>4</sup><sup>1</sup>N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation<sup>2</sup>ROSBIOTECH, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup>Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering of the National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk, Russian Federation

### ABSTRACT

Control of virus-induced airway inflammation in patients with chronic bronchopulmonary disorders remains an urgent medical task. Managing the immune response in acute respiratory viral infections (ARVIs) in these patients is a promising area. This review summarizes the results of observational programs and initiative studies on the experience with a drug based on technologically processed antibodies in pulmonary practice. This drug is characterized by immune-mediated antiviral and antibacterial effects. The mechanism of its action implies the activation of antigen processing and presentation involving major histocompatibility complex molecules, which in turn contributes to an adequate immune response in the infectious process. Therefore, this drug can be used for treating ARVIs in patients with a high risk of unfavorable course of respiratory infections. Our findings demonstrate that this drug prevents the exacerbation of chronic bronchopulmonary disorders in ARVIs. Its inclusion in complex therapy for community-acquired pneumonia in patients with a higher risk of having resistant flora provided the completion of the treatment course without changing the antibiotic.

**KEYWORDS:** chronic bronchopulmonary disorders, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, chronic bronchitis, community-acquired pneumonia, antibiotic resistance.

**FOR CITATION:** Prozorova G.G., Zaytsev A.A., Petrov V.A. Prevention of exacerbations of chronic respiratory diseases. Russian Medical Inquiry. 2023;7(8):524–528 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-8.

### ВВЕДЕНИЕ

Актуальность совершенствования комплекса мер по профилактике, лечению и реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания не вызы-

вает сомнений. Занимая третье место среди причин смерти во всем мире, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) приводит к значительным экономическим потерям за счет утраты трудоспособного населения<sup>1</sup> [1].

<sup>1</sup> Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – основные факты. (Электронный ресурс.) URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (дата обращения: 06.07.2023).

Отмечается рост числа больных бронхиальной астмой (БА), в том числе тяжелых форм, среди молодого населения, которая является причиной сокращения продолжительности жизни мужчин на 6,6 года, женщин — на 13,5 года [2].

При ведении таких пациентов особое внимание уделяется контролю над обострениями, частота которых коррелирует со скоростью прогрессирования заболевания и снижением качества жизни. Одной из ведущих причин обострения хронических бронхолегочных заболеваний служит именно острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) [3–5]. Известно, что практически каждый случай ОРВИ у детей, страдающих БА, сопровождается обострением [4]. По данным различных авторов, от 25 до 38,4% случаев обострений ХОБЛ и 75–80% обострений БА у взрослых возникают на фоне ОРВИ, при этом у пациентов с ХОБЛ средней или тяжелой степени в секрете верхних дыхательных путей респираторные вирусы идентифицируются в 11 раз чаще по сравнению с пациентами со стабильной ХОБЛ [3–6]. Повреждение эпителия дыхательных путей, нарушение мукоцилиарного клиренса, подавление иммунитета при ОРВИ благоприятствуют росту патогенных и условно-патогенных бактерий и возрастанию рисков потери контроля над заболеванием [7]. Отмечено, что бактериальные патогены определяются у 47% госпитализированных пациентов с ХОБЛ, и чаще всего речь идет о гемофильной палочке и пневмококке [6, 8].

Пациенты с хронической бронхолегочной патологией, наряду с людьми пожилого возраста и имеющими отягощенный коморбидный фон, входят в группу риска неблагоприятного течения гриппа и пневмонии. Это связано в том числе с инфицированием и колонизацией дыхательных путей таких пациентов резистентными штаммами микроорганизмов, и, вне всякого сомнения, каждое последующее обострение, требующее проведения antimicrobial химиотерапии, вносит свой вклад в эту составляющую. Напротив, рациональное лечение ОРВИ у пациентов с хронической бронхолегочной патологией будет сопровождаться меньшим числом обострений, требующих применения антибиотиков [9].

## Реализация нового подхода к ведению пациентов пульмонологического профиля с респираторными инфекциями

Вполне закономерно, что в последние годы растет интерес к препаратам, реализующим терапевтические эффекты посредством воздействия на различные звенья иммунитета<sup>2</sup>. Нарушения иммунного ответа, сопровождающие инфекционное воспаление, рассматриваются как перспективные мишени патогенетической терапии при инфекциях органов дыхания [10]. Арсенал иммуномодуляторов, используемых для лечения ОРВИ, из года в год пополняется, а требования к ним возрастают [9]. Идеальный лекарственный препарат не должен грубо вмешиваться в иммунные процессы организма, истощать запас иммунокомпетентных клеток, повышать риск «цитокинового шторма», а должен, наряду со средствами этиотропного и симптоматического действия, эффективно приводить к полной элиминации

возбудителя, значительно облегчать симптомы заболевания и сокращать их продолжительность, а также обладать хорошим профилем безопасности и возможностью применения у пожилых и коморбидных пациентов [9].

В этой связи заслуживает внимания инновационное лекарственное средство Рафамин, которое относится к классу биологических лекарственных препаратов, полученных на основе градуальной технологии<sup>3</sup>. Активные компоненты препарата<sup>4</sup>, получаемые из субстанции биологического происхождения — антител, оказывают модифицирующее влияние на молекулы-мишени, изменяя их пространственную структуру, свойства и характер взаимодействия с комплементарными молекулами [11]. В качестве мишеней, на которые воздействует препарат, выступают домены главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II класса, с участием которого осуществляется презентация чужеродных антигенов иммунокомпетентными клетками; CD4-рецептор, вовлеченный в процесс распознавания патогенов, и интерферон  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ) — один из ключевых факторов противовирусного иммунного ответа, отвечающий в том числе за остановку размножения вирусов и защиту клеток от инфицирования. Препарат оказывает иммуноопосредованное противобактериальное и противовоспалительное действие. В частности, показано, что компоненты препарата обладают выраженным противовирусным действием, сопоставимым с действием осельтамивира [12]. Представляют интерес результаты исследования лаборатории «Вибиосфен» (г. Лабез, Франция), где при моделировании у лабораторных мышей нелетальной SARS-CoV-2-инфекции, сопровождающейся нарушениями иммунного ответа, Рафамин восстанавливал количество клеток крови до нормальных значений и снижал по сравнению с плацебо уровень С-реактивного белка и ИЛ-6 — основных воспалительных маркеров инфекции<sup>5</sup>. Наличие антибактериального действия препарата было показано на модели нелетальной пневмококковой инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*: препарат обеспечил значимое снижение бактериальной нагрузки в легких инфицированных мышей по сравнению с плацебо, по выраженности сопоставимое с действием амоксицилина (АМС) [13]. На другой модели, при заражении мышей резистентным к АМС штаммом *Klebsiella pneumoniae* BAA-1705, применение компонентов препарата совместно с АМС вдвое увеличивало антибактериальное действие антибиотика, что свидетельствует о возможности преодоления антибиотикорезистентности и повышении эффективности антибактериальной терапии (АБТ) [14]. В условиях экспериментального исследования влияния Рафамина на микробиом ЖКТ (фрагмент слепой кишки животных) с помощью NGS-секвенирования и количественной ПЦР установлено, что: 1) препарат способствовал поддержанию численности нормофлоры, что, в свою очередь, может обуславливать дополнительную защиту путем препятствия размножению патогенных видов бактерий; 2) под действием препарата не наблюдалось развития мультирезистентности: качественный и количественный набор генов микробиома кишечника сохранялся неизменным [15].

<sup>2</sup> Immunomodulators Market Analysis, By Product (Immunosuppressants, Immunostimulants, Antibodies), By Application (Oncology, Respiratory, HIV, Others), Forecast To 2027. Accessed February 14, 2022. (Electronic resource.) URL: <https://www.reportsanddata.com/report-detail/immunomodulators-market> (access date: 07.06.2023).

<sup>3</sup> Общая фармакопейная статья Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания ОФС. 1.7.0001 Биологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии. Дата введения 01.09.2023. (Электронный ресурс.) URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennyye-preparaty-poluchennyye-na-osnove-gradualnoy-tehnologii/> (дата обращения: 06.07.2023).

<sup>4</sup> Действующие вещества: модифицированные аффинно очищенные антитела к интерферону  $\gamma$  человека, к CD4, к  $\beta 2$ -микроглобулину МНС класса I и к  $\beta 1$ -домену МНС класса II.

<sup>5</sup> Development of the COVID-19 infection model: a preclinical study of a new drug Rafamin. (Electronic resource.) URL: <https://www.vibiosphen.com/development-covid-19-infection-model-preclinical-study-new-drug-rafamin> (access date: 06.07.2023).

Терапевтическая эффективность и безопасность препарата при лечении взрослых с ОРВИ изучались в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ), где было отмечено сокращение сроков ОРВИ (практически на сутки) и снижение частоты бактериальных осложнений [16], что особенно важно для пациентов с хронической бронхолегочной патологией.

В данной статье обобщены результаты наблюдательных программ, инициативных исследований и примеры из личного клинического опыта применения препарата Рафамин у пациентов пульмонологического профиля.

В масштабной наблюдательной программе с участием 14 033 человек, проведенной под эгидой «Альянса химиотерапевтов и микробиологов», изучался опыт применения препарата Рафамин у пациентов с ОРВИ в рутинной амбулаторной клинической практике [17]. Отсутствие жестких по сравнению с РКИ критериев включения позволило оценить эффективность и безопасность стандартной терапии ОРВИ, дополненной препаратом на основе технологически обработанных антител, на большой выборке пациентов, представленной обычным контингентом поликлиник. Так, включались пациенты старше 18 лет, без ограничения верхней границы возраста, с характерными проявлениями ОРВИ, в том числе имеющие различные сопутствующие заболевания, включая обратившихся к врачу в поздние сроки от начала заболевания (спустя 3 дня и более от появления первых симптомов). Было отмечено, что назначенное лечение способствовало устранению симптомов заболевания в среднем за 4 дня, в том числе у пациентов с поздним стартом терапии, и позволило избежать развития вторичных бактериальных осложнений и последующего назначения антибактериальных препаратов (АБП) у 99,4% пациентов.

Среди участников программы у 160 пациентов, по данным медицинской документации, были зарегистрированы хронические бронхолегочные заболевания. Эта когорта участников была выделена для проведения дополнительного анализа с целью оценки частоты осложненного течения ОРВИ и количества обострений на фоне терапии [18]. Хронические бронхолегочные заболевания были представлены в виде БА у 103 (64,4%), хронического бронхита (ХБ) — у 34 (21,2%), ХОБЛ — у 23 (14,4%) пациентов соответственно. Пациенты обращались к врачу в основном на 2–3-й день заболевания с жалобами на проявления ОРВИ, которые преимущественно соответствовали средней степени тяжести течения заболевания. На момент включения в программу у пациентов отсутствовали признаки обострения хронической бронхолегочной патологии. При проведении ПЦР-диагностики на SARS-CoV-2 у 9 человек впоследствии были получены положительные результаты. Все пациенты получали препарат по схеме, соответствующей инструкции по медицинскому применению, 48% пациентов принимали препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, 13% участников получали АБП одновременно с началом приема Рафамина (среди них 11 пациентов с БА, 7 — с ХБ и 3 — с ХОБЛ).

Отмечено, что назначенная терапия способствовала купированию симптомов респираторной инфекции у пациентов с БА в среднем на  $3,6 \pm 1,6$  сут, с ХОБЛ — на  $4,0 \pm 1,3$  сут, с ХБ — на  $3,5 \pm 1,6$  сут. У большинства пациентов ( $n=156$ , 97,5%) эпизод ОРВИ закончился полным выздоровлени-

ем и не привел к обострению хронического бронхолегочного заболевания. Лишь у четырех участников были зарегистрированы обострения: у двух пациентов — обострение БА (один из них — с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2), еще у двух — обострение ХБ, которые были купированы с помощью бронхолитиков и глюкокортикостероидов. В случае появления признаков бактериальной инфекции в виде гнойной мокроты, повышения количества лейкоцитов периферической крови, увеличения уровня С-реактивного белка назначалась АБТ, которая потребовалась четырем пациентам: одному с БА, одному с ХБ и двум с ХОБЛ (которые не получали АБТ изначально). Ни одного случая госпитализаций или летальных исходов среди обследуемых пациентов не было зарегистрировано. Врачи отметили благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость препарата. Полученные результаты, свидетельствующие в том числе о возможности контроля вирус-индуцированного воспаления у пациентов с хронической бронхолегочной патологией с применением препарата Рафамин, тем не менее требуют подтверждения в виде дальнейших РКИ с плацебо-контролем.

В инициативном открытом наблюдательном сравнительном исследовании, проведенном в 2023 г. в условиях амбулаторной клинической практики на базе ИПДО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, продемонстрирована возможность применения препарата Рафамин в комплексной терапии пациентов с внебольничной пневмонией (ВП). В соответствии с критериями включения были обследованы 30 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с установленным диагнозом ВП, у которых, согласно программе SKAT<sup>6</sup>, был повышен риск наличия резистентной флоры (госпитализация в течение предшествующих 3 мес., прием антибиотиков по любому поводу в течение предшествующих 3 мес., пребывание в учреждениях длительного ухода и др.). Не включали пациентов с симптомами тяжелого течения заболевания, требующих госпитализации. Пациенты были рандомизированы в группу 1 ( $n=17$ ; стандартная терапия ВП + препарат Рафамин), или группу 2 ( $n=13$ ; стандартная терапия ВП), получали АБТ в виде защищенного амоксициллина в соответствии с клинической картиной и клиническими рекомендациями<sup>7</sup>. Препарат Рафамин назначали в первые 24 ч от старта АБТ по схеме: 8 таблеток в 1-й день лечения, по 3 таблетки в последующие дни, продолжительность курса 5 дней. Ведение пациентов, обследование и оценка эффективности стартового режима АБТ проводились согласно принятой практике<sup>7</sup>. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 90 дней.

В течение 72 ч от начала АБТ замена АБП в группе 2 была проведена у 5 (38,5%) из 13 пациентов (в 2 случаях замена АБП связана с развитием аллергии). В группе 1 100% пациентов завершили терапию без замены антибиотика.

Продолжительность приема АБП в группе 1 в среднем была на 3 дня меньше и составила  $5,5 \pm 0,9$  сут, а в группе 2 —  $8,6 \pm 1,6$  сут ( $p < 0,0001$ ). По мнению врачей-исследователей, в группе Рафамина аускультативные и рентгенологические признаки пневмонии разрешались на несколько дней быстрее. Так, в группе 1 хрипы не выслушивались при аускультации после 10-го дня, а жесткое дыхание — спустя 14 дней от начала лечения. В группе 2 продолжительность выслушивания хрипов составила 14–16 дней, а жесткого дыхания — 16–20 дней. При анали-

<sup>6</sup> Стратегия контроля антимикробной терапии. (Электронный ресурс.) URL: <http://nasci.ru/?id=2880> (дата обращения: 06.07.2023).

<sup>7</sup> Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. М.; 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1) (дата обращения: 06.07.2023).

зе безопасности терапии, нежелательных явлений, связанных с приемом Рафамина, зарегистрировано не было.

В открытом наблюдательном сравнительном исследовании показана возможность применения препарата Рафамин с целью долечивания в амбулаторных условиях пациентов, перенесших поражение легких в рамках COVID-19 и закончивших первый этап лечения в условиях стационара [19]. Отмечено, что включение данного препарата в схему лечения пациентов, рекомендованную при выписке (антикоагулянты, антиоксиданты, метаболические препараты), позволило добиться снижения риска повторных госпитализаций в течение 30 дней наблюдения в 1,44 раза (относительный риск 1,44, 95% доверительный интервал 0,91–2,28), сокращения сроков одышки с 24,5 до 15,3 дня ( $p=0,0108$ ) и продолжительности усталости с 23,6 до 16,8 дня ( $p=0,0452$ ). При оценке результатов лабораторных методов исследования показано, что доля пациентов с нормализацией абсолютного числа лимфоцитов и уровня С-реактивного белка к 14-му дню наблюдения в группе пациентов, получавших дополнительно препарат на основе технологически обработанных антител, была в 2 раза больше, чем в группе сравнения.

Продемонстрированные результаты клинических наблюдений применения Рафамина в пульмонологической практике обусловлены его способностью улучшать распознавание вирусов и бактерий иммунной системой и регулировать запуск Т-клеточных иммунных реакций, направленных на уничтожение и элиминацию как внеклеточных патогенов, так и инфицированных клеток. Известно, что важнейшую роль в иммунной защите как против вирусов, так и против бактерий играют молекулы и рецепторы, формирующие так называемый иммунный синапс, под которым понимают контакт клеток, участвующих в обнаружении антигена и запуске последующей цепочки реакций по его уничтожению [20]. Молекулы МНС непосредственно задействованы в работе иммунного синапса и в настоящее время могут рассматриваться как перспективная мишень для разработки средств для лечения различных инфекционных заболеваний [9]. Рафамин, в том числе за счет влияния на молекулы МНС, помогает иммунной системе сформировать полноценный ответ на инфекцию за счет активации как гуморального, так и клеточного иммунитета.

Следует отметить, что применение препарата не рекомендуется у детей до 18 лет, беременных и кормящих грудью в связи с недостаточностью данных об эффективности и безопасности у данных категорий пациентов; а также у людей с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией ввиду содержания лактозы моногидрата. При необходимости его можно сочетать с другими противовирусными, симптоматическими и антибактериальными средствами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С клинической точки зрения важно, что Рафамин, реализующий противовирусный и антибактериальный эффект через регуляцию иммунных процессов в организме, может найти широкое применение при лечении ОРВИ, особенно у пациентов, входящих в группу риска неблагоприятного течения респираторной инфекции. Однако для получения более убедительных данных требуется проведение

дополнительных РКИ в соответствии с критериями доказательной медицины. Следует отметить, что ряд таких исследований уже проводится, еще несколько РКИ готовятся к запуску<sup>8</sup>. Наиболее перспективным направлением будущих исследований может служить изучение возможности предупреждения формирования антибиотикорезистентности как одной из самых актуальных проблем современной медицины.

## Литература / References

1. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. Пульмонология. 2019;29(2):159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166. [Kontsevaya A.V., Mukaneyeva D.K., Balanova Yu.A. et al. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. Pulmonologiya. 2019;29(2):159–166 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166.
2. Садриева Е.В., Зуевская Т.В., Мартемьянова Е.А. и др. Экономическая эффективность усовершенствованной программы диспансеризации пациентов с бронхиальной астмой с коморбидными состояниями. Медицинская наука и образование Урала. 2020;21(1):34–38. [Sadrieva E.V., Zuevskaya T.V., Martem'yanova E.A. et al. Cost-effectiveness of an improved clinical examination program for patients with bronchial asthma with comorbid conditions. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2020;21(1):34–38 (in Russ.)].
3. Jartti T., Bønnelykke K., Elenius, V. et al. Role of viruses in asthma. Semin Immunopathol. 2020;42(1):61–74. DOI: 10.1007/s00281-020-00781-5.
4. Djamin R.S., Uzun S., Snelders E. et al. Occurrence of virus-induced COPD exacerbations during four seasons. Infect Dis (Lond). 2015;47(2):96–100. DOI: 10.3109/00365548.2014.968866.
5. Stolz D., Papakonstantinou E., Grize L. et al. Time-course of upper respiratory tract viral infection and COPD exacerbation. Eur Respir J. 2019;54(4):1900407. DOI: 10.1183/13993003.00407-2019.
6. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. Лечащий врач. 2009;10:45–49. [Sinopal'nikov A.I., Zajcev A.A. Modern view on pharmacotherapy of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Lechashchij vrach. 2009;10:45–49 (in Russ.)].
7. Барабаш Е.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. и др. Факторы риска и особенности клеточно-фагоцитарного звена иммунной системы при легкой бронхиальной астме. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023;88:8–16. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-8-16. [Barabash E.Y., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V. et al. Risk factors and features of the cell-phagocytic link of immune system in mild bronchial asthma. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2023;(88):8–16 (in Russ.)]. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-8-16.
8. Du X.B., Ma X., Gao Y. et al. Prevalence and risk factors of respiratory viral infection in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2017;40(4):263–266 (in Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.04.004.
9. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Орлова Н.В. и др. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным ОРВИ. Медицинский алфавит. 2019;2(27):6–13. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-6-13. [Nikiforov V.V., Suranova T.G., Orlova N.V. et al. Algorithms for providing medical care to patients with acute respiratory viral infections. Medical alphabet. 2019;2(27):6–13 (in Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-6-13.
10. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Волчкова Е.В. и др. Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России. Терапевтический архив. 2019;91(11):105–109. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000454. [Pshenichnaya N.Y., Bulgakova V.A., Volchkova E.V., et al. Review of current and future directions of antiviral therapy of influenza and acute respiratory viral infections in Russia. Therapeutic Archive. 2019;91(11):105–109 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000454.
11. Tarasov S.A., Gorbunov E.A., Don E.S. et al. Insights into the Mechanism of Action of Highly Diluted Biologics. J Immunol. 2020;205(5):1345–1354. DOI: 10.4049/jimmunol.2000098.

<sup>8</sup> Клинические исследования по препарату Рафамин, зарегистрированные на международном портале клинических исследований ClinicalTrials.gov (Электронный ресурс.) URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=raphamin&cntry=&state=&city=&dist=> (дата обращения: 06.07.2023).

12. Петрова Н.В., Емельянова А.Г., Тарасов С.А. и др. Результаты доклинического исследования эффективности экспериментального препарата на основе технологически обработанных антител на моделях гриппа и смешанной вирусно-бактериальной инфекции. *Патогенез*. 2020;18(4):55–63. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.55-63.  
[Petrova N.V., Emelianova A.G., Tarasov S.A. et al. Efficacy of an experimental drug based on technologically processed antibodies in models of influenza infection and secondary bacterial pneumonia: Results of a preclinical study. *Pathogenesis*. 2020;18(4):55–63 (in Russ.). DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.55-63.]
13. Петрова Н.В., Емельянова А.Г., Тарасов С.А. и др. Эффективность препарата Рафамин в отношении пневмококковой инфекции (доклиническое исследование). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023;175(5):586–590. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-5-586-590.  
[Petrova N.V., Emelyanova A.G., Tarasov S.A. et al. Efficacy of the drug Raphamin against pneumococcal infection: a preclinical study. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023;175(5):586–590 (in Russ.). DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-5-586-590.]
14. Петрова Н.В. Влияние на иммунный ответ хозяина как альтернативный подход в терапии бактериальных и вирусных инфекций. В кн.: *Материал VI Междисциплинарной конференции с международным участием «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций»*. М.: 2022:425.  
[Petrova N.V. Host-directed immunotherapy as an alternative approach to the treatment of bacterial and viral infections. In: *Sixth International Interdisciplinary Conference "Modern problems in systemic regulation of physiological functions"*. M.; 2022:425 (in Russ.).]
15. Ганина К.К., Петрова Н.В., Тарасов С.А., Эпштейн О.И. Комбинированный препарат с антибактериальным эффектом способствует поддержанию нормофлоры кишечника. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023;175(1):45–49. DOI:10.47056/0365-9615-2023-175-1-45-49.  
[Ganina K.K., Petrova N.V., Tarasov S.A., Epstein O.I. The combined drug with antibacterial effect supports the intestinal normoflora. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023;175(1):45–49 (in Russ.). DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-1-45-49.]
16. Хамитов Р.Ф., Никифоров В.В., Зайцев А.А., Трагира И.Н. Оценка эффективности и безопасности комплексного противовирусного препарата на основе антител в терапии взрослых больных ОРВИ. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):83–93. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345.  
[Khamitov R.F., Nikiforov V.V., Zaytsev A.A., Tragira I.N. Evaluation of the efficacy and safety of a complex antiviral drug based on antibodies in the treatment of adult patients with acute respiratory viral infection. *Ter Arkh*. 2022;94(1):83–93 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345.]
17. Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Петров В.А. Терапия ОРВИ у взрослых в амбулаторной клинической практике: новые возможности профилактики бактериальных осложнений (результаты наблюдательной программы РАПОРТ). *Consilium Medicum*. 2023;25(3):157–162. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202166.  
[Yakovlev S.V., Dvoretckiy L.I., Petrov V.A. Therapy of acute respiratory viral infections in adults in outpatient clinical practice: new opportunities for the prevention of bacterial complications (Results of the observational program RAPORT). *Consilium Medicum*. 2023;25(3):157–162 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202166.]
18. Зайцев А.А., Дворецкий Л.И., Петров В.А. Фармакотерапия ОРВИ у пациентов с хронической бронхолегочной патологией. *Амбулаторный врач*. Вып. № 79 от 16.06.2023. (Электронный ресурс.) URL: <https://ambdoc.ru/learning/electronic-bulletin/ne-dumay-o-lekarstvakh-svysoka-79/> (дата обращения: 06.07.2023).  
[Zajcev A.A., Dvoretckiy L.I., Petrov V.A. Pharmacotherapy of ARVI in patients with chronic bronchopulmonary pathology. *Ambulatornyy vrach*. Issue № 79 from 16.06.2023. (Electronic resource.) URL: <https://ambdoc.ru/learning/electronic-bulletin/ne-dumay-o-lekarstvakh-svysoka-79/> (access date: 06.07.2023) (in Russ.).]
19. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Антипова Е.П., Вербанов А.В. Клинический опыт применения препарата Рафамин у амбулаторных пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;3(11):81–87. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-81-87.  
[Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Antipova E.P., Verbanov A.V. Clinical experience of Raphamin therapy in outpatients after hospital treatment of COVID-19 pneumonia. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(3):81–87 (in Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-81-87.]
20. Хайтов Р.М. *Иммунология: учебник*. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.  
[Khaitov R.M. *Immunology: textbook*. 4<sup>th</sup> ed., revised. and additional. M.: GEOTAR-Media (in Russ.).]

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Прозорова Галина Гаральдовна** — д.м.н., профессор кафедры терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; ORCID iD 0000-0001-8675-1590.

**Зайцев Андрей Алексеевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии с курсом аллергологии Медицинского института непрерывного образования РОСБИОТЕХа; 125080, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 11; главный пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»; 105094, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3; ORCID iD 0000-0002-0934-7313.

**Петров Владимир Александрович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ИАТЭ НИЯУ МИФИ; 249040, Россия, г. Обнинск, кв. Студенческий городок, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8580-933X.

**Контактная информация:** Петров Владимир Александрович, e-mail: [vapetrov1959@mail.ru](mailto:vapetrov1959@mail.ru).

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

**Конфликт интересов:** препарат Рафамин — коммерческий препарат, который производит ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Патенты на технологию, которая использована для приготовления препарата Рафамин, принадлежат основателю ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Авторы не сообщили о другом конфликте интересов.

**Статья поступила:** 14.07.2023.

**Поступила после рецензирования:** 08.08.2023.

**Принята в печать:** 31.08.2023.

*About the authors:*

**Galina G. Prozorova** — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Therapeutic Disciplines of the Institute of Continuing Professional Education, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8675-1590.

**Andrey A. Zaytsev** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology with the Course of Allergy of the Medical Institute of Continuing Education of the ROSBIOTECH; 11, Volokolamskoe road, Moscow, 125080, Russian Federation; chief pulmonologist, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital; 3, Gospitalnaya sq., Moscow, 105094, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0934-7313.

**Vladimir A. Petrov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Public Health, and Healthcare, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering of the National Research Nuclear University MEPhI; 1, Studencheskiy gorodok, Obninsk, 249040, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8580-933X.

**Contact information:** Vladimir A. Petrov, e-mail: [vapetrov1959@mail.ru](mailto:vapetrov1959@mail.ru).

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

**Conflict of interest:** *Rafamin* is a commercial drug produced by Scientific Production Firm MATERIA MEDICA HOLDING LLC. Patents for the technology belong to the founder of Scientific Production Firm MATERIA MEDICA HOLDING LLC. The authors reported no other conflicts of interest.

**Received** 14.07.2023.

**Revised** 08.08.2023.

**Accepted** 31.08.2023.

сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи



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



Реклама

Полные тексты статей  
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-9

## Обзор нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи пациентам с хроническим гнойным средним отитом

М.В. Комаров, В.В. Дворянчиков

ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Состав действующих нормативных документов общегосударственного значения, непосредственно регламентирующих оказание медицинской помощи пациентам с хроническим гнойным средним отитом, включает в себя Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», 7 приказов Министерства здравоохранения и его правопреемников, Клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов. От общего к частному в соответствии с правовой иерархией каждый из этих документов определяет регламент, маршрутизацию, объем и качество оказания медицинской помощи до мельчайших деталей — в различных условиях и возрастных группах. Хронический гнойный средний отит является группой заболеваний, дорогостоящей в лечении и сопряженной с высокой вероятностью развития ранних и отсроченных осложнений, что обуславливает тот факт, что стандартизации оказания медицинской помощи посвящено такое количество документов, нередко вступающих между собой в противоречия. Несмотря на несовременность и, зачастую, затруднение практического выполнения некоторых рекомендаций, указанных в описываемых регламентирующих документах, все они обязательны к выполнению на всей территории Российской Федерации.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический гнойный средний отит, стандарт, клинические рекомендации, порядок оказания медицинской помощи, экспертиза качества медицинской помощи.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Комаров М.В., Дворянчиков В.В. Обзор нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи пациентам с хроническим гнойным средним отитом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(8):529–536. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-9.

## Legal documents regulating medical care for chronic suppurative otitis media

M.V. Komarov, V.V. Dvoryanchikov

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

### ABSTRACT

Current regulatory documents of national importance that directly regulate medical care for chronic suppurative otitis media include the Federal Law "Basics of Health Protection of the Citizens in the Russian Federation", seven orders of the Ministry of Health and its predecessors, and Clinical Guidelines of the National Medical Association of Otolaryngologists. From general to specific according to the legal hierarchy, each document determines the regulations, routing, amount, and quality of medical care down to the smallest detail in various conditions and age groups. Chronic suppurative otitis media is a group of diseases that are expensive to treat and associated with a high risk of early and delayed complications. Therefore, many documents (which often conflict with each other) are dedicated to medical care standardization. Despite the outdatedness and, often, the difficulty of practical implementation of some recommendations specified in the regulatory documents, all of them are mandatory for implementation throughout the Russian Federation.

**KEYWORDS:** chronic suppurative otitis media, standard, clinical guidelines, procedure for providing medical care, evaluation of medical care quality.

**FOR CITATION:** Komarov M.V., Dvoryanchikov V.V. Legal documents regulating medical care for chronic suppurative otitis media. Russian Medical Inquiry. 2023;7(8):529–536 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-9.

### ВВЕДЕНИЕ

На настоящий момент стандартизация и управление качеством чрезвычайно востребованы во всех социально-экономических сферах РФ [1]. Специфика лечебного дела, обусловленная разнообразием заболеваний и индивидуальностью их течения у каждого пациента, в значительной степени усложняет унификацию и внедрение принципов и алгоритмов проведения лечебно-диагно-

стических мероприятий, составляющих саму суть процесса оказания медицинской помощи (МП) [2–4].

Управление качеством оказания МП многокомпонентно и присутствует на всех уровнях организации здравоохранения по вертикали — от врача до министра здравоохранения. Кроме этого, управление качеством имеет и множество горизонтальных связей с федеральным и территориальными фондами обязательного медицинского страхования, медицинскими



ми страховыми организациями, органами МВД, прокуратурой, следственным комитетом, федеральными службами надзора (Росздравнадзор, Роспотребнадзор), судебной системой и различными общественными организациями [5, 6].

Основным инструментом в управлении качеством МП, направленным на выявление нарушений, является экспертиза качества МП (ЭКМП), ставшая в настоящее время неотъемлемой частью процесса оказания МП населению. Практически в любом стационарном и в большинстве амбулаторных медицинских учреждений различных форм собственности присутствуют отделы внутреннего контроля качества оказания МП. Услуги по ЭКМП включаются в разрабатываемые экономические тарифы лечения того или иного заболевания. ЭКМП, признание МП надлежащего или ненадлежащего качества — основной механизм, позволяющий проводить оценку действий врача при оказании МП и выполнять профилактику нарушений при ее оказании. ЭКМП позволяет устанавливать или опровергать причинно-следственную связь между оказанием МП и наступлением неблагоприятного исхода заболевания или медицинской манипуляции [7].

Проведение ЭКМП для достижения ее целей объективности и оперативности в оценке должно быть максимально упрощенным и нивелировать двоякие толкования и оценочные суждения эксперта качества оказания МП. В связи с этим ЭКМП основывается на федеральных законах, приказах Министерства здравоохранения (Минздрав России) (или его правопреемников) и клинических рекомендациях, разработанных профессиональными общественными организациями (в частности, в оториноларингологии такую функцию выполняет Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов (НМАО)) [8].

Следует признать, что существует достаточное количество «белых пятен» — заболеваний, обойденных вниманием при создании стандартов и клинических рекомендаций. В специальности «оториноларингология» хронический туботимпанальный гнойный средний отит (код Н66.1 по МКБ 10) и хронический эпитимпано-антральный гнойный средний отит (код Н66.2) являются основными патологиями среднего уха, по поводу которых пациентам оказывается высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП) в Российской Федерации. Значимая экономическая составляющая оказания ВМП, обеспечиваемая средствами страховых медицинских компаний, территориальных и федеральных фондов ОМС, а также непосредственно государством, вместе с высоким риском развития осложнений и неблагоприятных результатов хирургического лечения закономерно привлекают настойчивое внимание всех структур, имеющих горизонтальные связи с управлением качества, посредством контроля оказания МП.

## ПЕРЕЧЕНЬ РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ ДОКУМЕНТОВ

В контексте данной работы, поводом для создания которой послужило вступление 01.01.2023 в силу нового стандарта оказания МП, авторы поставили цель рассмотреть состав и структуру тех действующих документов, которые регламентируют оказание МП пациентам с хроническим гнойным средним отитом и на которые опирается экспертиза при оценке качества МП. На момент создания данной работы это:

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ<sup>1</sup>.
2. Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «оториноларингология», утвержденный приказом Минздрава России от 12.11.2012 № 905н (далее — порядок 905)<sup>2</sup>.
3. Приказ Минздрава России «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» от 10.05.2017 № 203н (далее — приказ 203)<sup>3</sup>.
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития (Минздравсоцразвития России) «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным средним отитом» от 29.11.2004 № 292 (далее — стандарт 292)<sup>4</sup>.
5. Приказ Минздравсоцразвития России от 24.04.2006 № 314 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гнойным и неутонченным средним отитом» (далее — стандарт 314)<sup>5</sup>.
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 28.03.2007 № 212 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным тубо-тимпанальным гнойным средним отитом и хроническим эпитимпано-антральным гнойным средним отитом (при оказании специализированной помощи)» (далее — стандарт 212)<sup>6</sup>.
7. Приказ Минздрава России «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при хроническом среднем отите (диагностика и лечение)» от 29.08.2022 № 578н (далее — стандарт 578)<sup>7</sup>.
8. Клинические рекомендации КР698 «Хронический средний отит», утвержденные президентом НМАО в 2021 г. (далее — КР698)<sup>8</sup>.

## ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ ДОКУМЕНТОВ

Федеральный закон № 323 в статье 10 регламентирует доступность и качество МП. Согласно ему МП организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания МП, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями на ос-

<sup>1</sup> Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». (Электронный ресурс.) URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201111220007> (дата обращения: 25.06.2023).

<sup>2</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12.11.2012. № 905н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "оториноларингология"». (Электронный ресурс.) URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/5535-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012-g-905n> (дата обращения: 25.06.2023).

<sup>3</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». (Электронный ресурс.) URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201705170016> (дата обращения: 25.06.2023).

<sup>4</sup> Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным средним отитом» от 29.11.2004 № 292. (Электронный ресурс.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/901917309> (дата обращения: 25.06.2023).

<sup>5</sup> Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 24.04.2006 № 314 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гнойным и неутонченным средним отитом». (Электронный ресурс.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/901979837> (дата обращения: 25.06.2023).

<sup>6</sup> Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.03.2007 № 212 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным туботимпанальным гнойным средним отитом и хроническим эпитимпано-антральным гнойным средним отитом (при оказании специализированной помощи)». (Электронный ресурс.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/902275023> (дата обращения: 25.06.2023).

<sup>7</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.08.2022 № 578н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при хроническом среднем отите (диагностика и лечение)». (Электронный ресурс.) URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202210030007> (дата обращения: 25.06.2023).

<sup>8</sup> Клинические рекомендации КР698 «Хронический средний отит». Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. (Электронный ресурс.) URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/698> (дата обращения: 25.06.2023).

нове клинических рекомендаций, а также с учетом стандартов МП, за исключением МП, оказываемой в рамках клинической апробации. Тезис закона указывает на нормативно-правовые акты, согласно которым должна быть оказана МП, в то же время не устанавливая иерархии между разными видами этих актов. Чем отличаются эти виды документов и какую смысловую нагрузку они несут?

Понятие порядка оказания МП по профилю «оториноларингология» представляет собой нормативно-правовой акт, в котором закреплена совокупность мероприятий организационного характера, обеспечивающих своевременное оказание гражданам МП надлежащего качества. Понятие стандарта МП описывается как установленные требования к оказанию медицинскими организациями МП и представляет собой алгоритм действий врача — унифицированную совокупность медицинских услуг, лекарственных препаратов, медицинских изделий и иных компонентов, применяемых при оказании МП при определенном заболевании или состоянии. Клинические рекомендации, в свою очередь, представляют собой документ, содержащий основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе протоколы лечения пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания МП.

Суть действующего на территории РФ порядка 905 изложена на первых трех страницах документа, за исключением приложений, посвященных параметрам оснащения различных структурных подразделений оториноларингологического профиля. В первую очередь порядок 905 регламентирует логистику пациента оториноларингологического профиля при оказании первичной медико-санитарной и специализированной (в том числе высокотехнологичной) МП, а именно что МП по профилю «оториноларингология» должна оказываться врачом-оториноларингологом в амбулаторных или стационарных условиях, оснащенных оборудованием, необходимым для ее полноценного предоставления. Во время проведения экспертизы к порядку 905 обращаются при оценке соответствия оснащенности инструментарием и медицинским оборудованием (необходимыми для наличия лицензии на осуществление медицинской деятельности) оториноларингологического отделения, в котором была оказана МП.

В качестве примера: по экстренным показаниям пациенту была выполнена антростома с использованием набора стамесок и долот, но в протоколе оперативного вмешательства отсутствует упоминание о применении оториноларингологического хирургического микроскопа и нет обоснования отказа от применения аппарата для обработки костной ткани (силового инструментария) в пользу «холодного» инструментария. Рекомендацией экспертизы будет звучать проверка отделения медицинской организации на соответствие порядку 905. И в случае недостаточной оснащенности отделения необходимым оборудованием лицензия на оказание стационарной оториноларингологической помощи может быть аннулирована. В качестве еще одного примера может служить другая достаточно распространенная ситуация: многопрофильный стационар имеет лицензию на оказание оториноларингологической помо-

щи в стационарных условиях, однако в случае кадрового дефицита, отсутствия круглосуточной дежурной службы, отсутствия надлежащего уровня квалификации у врачей-оториноларингологов, отсутствия необходимого инструментария для проведения операции администрация стационара принимает решение о переводе пациента с экстренной патологией (в данном случае — риногенный менингит) в другой многопрофильный стационар, имеющий в своей структуре оториноларингологическое отделение. ЭКМП однозначно будет указывать на то, что сам факт перевода, а также потраченное на перевод время являются грубыми нарушениями порядка 905. В обоих приведенных примерах нарушение порядка 905 может быть трактовано как оказание услуг, не отвечающее требованиям безопасности.

В перечне регламентирующих документов указан нормативно-правовой акт, не относящийся ни к группе стандартов оказания МП, ни к клиническим рекомендациям. В 2017 г. Минздравом России был опубликован приказ № 203н, представляющий собой сводный документ по значительному числу нозологий, устанавливающий базовые критерии качества МП, оказываемой как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. По сложившейся экспертной практике приказа Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» представляется основным руководством при выполнении МП и при проведении экспертизы ее качества.

В пункте 3.8.7 текста данного приказа приведено 9 показателей, отражающих качество МП с вариантами «Да/Нет». При невыполнении какого-либо показателя качество МП следует считать ненадлежащим: выполнена отоскопия под увеличением; выполнена тональная аудиометрия и/или исследование органов слуха с помощью камертона (невыполнение данного показателя у пациента с нарушением сознания, обусловленного ХГСО, или другой патологией, является нарушением. — Прим. авт.); выполнено бактериологическое и микологическое исследование отделяемого из барабанной полости с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам (при наличии отделяемого); проведена терапия антибактериальными и/или противогрибковыми лекарственными препаратами (при наличии отделяемого из барабанной полости, в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний); выполнена рентгенография височной кости и/или компьютерная томография височной кости; выполнено хирургическое вмешательство не позднее 24 часов от момента установления диагноза (при лабиринтите, мастоидите, тромбозе сигмовидного синуса, отогенном сепсисе); выполнено морфологическое (гистологическое) исследование препарата удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве); отсутствие гнойно-септических осложнений в период госпитализации; отсутствие тромботических осложнений в период госпитализации.

Приведенные критерии регламентируют оказание специализированной стационарной помощи как взрослым, так и детям. Благодаря своей лаконичности критерии оставляют лечащему врачу свободу выбора метода хирургического и терапевтического лечения в зависимости от клинической ситуации. Достаточно серьезным послаблением является срок в 24 часа, в течение которого допустимо проводить saniрующую операцию. Следует отметить, что указанных показателей не всегда удается достичь

в связи с объективными обстоятельствами, связанными с крайне тяжелым состоянием пациента и/или кратковременностью его пребывания в стационаре, обусловленной молниеносным течением заболевания и его осложнений. Несмотря на объективность этих обстоятельств, качество МП остается признанным ненадлежащим.

Своего рода путеводителями по конкретным нозологиям в лечебно-диагностическом процессе, имеющими силу законов, являются профильные стандарты и клинические рекомендации, утвержденные НМАО.

За время формирования нормативной базы в последние почти 20 лет были разработаны и получили законную силу 4 стандарта оказания МП пациентам с хроническим гнойным средним отитом.

В 2004 г. вступил в силу первый из них — стандарт 292 МП больным средним отитом. Модель пациента представляет всю основную группу острых и хронических отитов Н65 и Н66. Под стандарт подпадает как детская, так и взрослая клиническая практика, МП при которой оказывается в амбулаторных условиях. Следует пояснить, что к амбулаторной помощи, соответственно и к правилам стандарта, относится не только МП, оказываемая в амбулаторно-поликлиническом звене, но и помощь, оказываемая в условиях приемных и амбулаторно-консультативных отделений многопрофильных стационаров. В 2004 г. это был первый опыт создания стандартов как руководящих в лечении документов, поэтому в тексте стандарта, уместившегося на трех страницах, не предъявляется много требований к лечебно-диагностическому процессу. Все же обязательным при диагностике стандарт считает (частота предоставления 1): сбор анамнеза и жалоб, визуальное исследование, пальпацию, перкуссию, отоскопию, вестибулометрию. Другие методы исследования авторы представили с частотой 0,5: рентгенографию височной кости, клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и скоростью оседания эритроцитов. Исследование слуха с помощью камертона, тональная пороговая аудиометрия — методы, необходимые только каждому сотому пациенту с отитом при оказании амбулаторно-поликлинической помощи. В плане лекарственной терапии в стандарте указано, что обязательно должны быть назначены антибактериальные средства (выбор ограничен амоксициллином, амоксициллином + клавулановой кислотой, азитромицином, цефтриаксоном или цефуроксимом), ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (либо ибупрофен, либо диклофенак). Необоснованное назначение других антибактериальных средств или анальгетиков нарушает стандарт и является дефектом оказания МП.

В 2006 г. Минздравсоцразвития России утвердило стандарт 314 оказания взрослым и детям, страдающим хроническим туботимпанальным и эпитимпано-антральным гнойным средним отитом, специализированной, в том числе высокотехнологичной, МП в стационарных условиях. Из всех описываемых в данной работе нормативно-правовых актов данный стандарт представляется наиболее жестким по обязательности частоты предоставления услуг.

Что необходимо сделать клиницисту и какие исследования выполнить в обязательном порядке при проведении диагностического процесса: визуальное исследование при патологии органа слуха; пальпацию при патологии органа слуха; перкуссию при патологии органа слуха; осмотр верхних дыхательных путей с помощью дополнительных

источников света и зеркал; осмотр органа слуха (отоскопия); видеоотоскопию; вестибулометрию; проведение калорической пробы; рентгенографию мягких тканей уха; рентгенографию пирамиды (височных костей); тональную аудиометрию; речевую аудиометрию; составление слухового паспорта; импедансометрию; исследование функции слуховой трубы. Кроме перечисленного, «недооцененные» в стандарте 292 камертональные исследования стало необходимо проводить всем пациентам.

Каждое исследование должно быть запротоколировано в карте стационарного больного.

Отдельно следует указать, что необходимо всем пациентам проводить бактериологическое исследование отделяемого из ушей на анаэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микроскопическое исследование на *Aspergillus* spp. и *Candida* spp. (по отдельности) и микологическое исследование отделяемого на *Aspergillus* spp. и *Candida* spp. (по отдельности). При курсе лечения до 25 дней ряд исследований следует повторять в динамике.

В стандарте указано, что при проведении лечебных мероприятий под особым контролем остаются физиотерапевтическое воздействие на ухо; эндоаурикулярное воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением при болезнях органа слуха; подбор слухового аппарата (всем пациентам); психологическая адаптация; постановка очистительной клизмы; обучение самоуходу и более двух десятков других параметров, в том числе контроль показателей крови и др.

В качестве оперативного вмешательства стандарт предлагает на выбор две услуги:

- ♦ санирующая операция на среднем ухе с реконструкцией;
- ♦ тимпанопластика.

Более того, в стандарте настойчиво рекомендуется выбор материала, используемого для пластики структур среднего уха: хрящевой аллотрансплантат (частота предоставления услуги 0,5); хрящевой гомотрансплантат (частота предоставления услуги 0,5); керамические протезы слуховых косточек (частота предоставления услуги 0,4).

Что следует из всего вышеперечисленного? Данный стандарт следует считать подробным чек-листом, по которому можно контролировать четкость и последовательность лечебно-диагностических мероприятий при оказании МП в стационарных условиях. Но при изучении данного стандарта читатель может остаться в недоумении — почему такое внимание уделено микологическим исследованиям, рентгенографии мягких тканей уха, очистительной клизме, подбору слухового аппарата, воздействию низкоинтенсивным лазерным излучением? Какую цель преследовали авторы данного стандарта, указав, что частота предоставления этих манипуляций — 1?

Также вопросы вызывает навязываемый выбор материала, который можно использовать при тимпанопластике, — хрящ. Дело в том, что, согласно этому документу, использование фасции или надхрящницы без использования хряща является нарушением стандарта и грубым дефектом оказания МП.

В 2007 г. Минздравсоцразвития России утвердило для взрослых и детей с хроническим гнойным средним отитом (Н66.1, Н66.2; как при обострении, так и в ремиссии), получающих специализированную помощь (в том числе ВМП) в стационарных условиях, новый стандарт 212.

В обязательный диагностический алгоритм, так же как и в стандарт 314, включены сбор анамнеза и жалоб, визуальное исследование с пальпацией и перкуссией, отоскопия и вестибулометрия. Так же обязательно выполнение осмотра верхних дыхательных путей с помощью дополнительных источников света и зеркал, проведение calorической пробы, рентгенографии мягких тканей уха и височных костей (двумя отдельными исследованиями). Кроме перечисленного необходимо проводить анализ выделенных паразитов или микроорганизмов из уха, выполнять тональную и речевую аудиометрию, тимпанометрию, составлять слуховой паспорт, исследовать функцию слуховой трубы. Обязательность культурологических и микологических исследований здесь также сохранилась из стандарта 314.

Обязательными к выполнению у всех пациентов являются: воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением, подбор слухового аппарата, психологическая адаптация, измерение роста и массы тела, обучение пациентов уходу, постановка очистительной клизмы и ряд других мероприятий. Разумеется, каждая перечисленная услуга должна быть отражена на страницах первичной медицинской документации.

Также следует указать, что при проведении анализа крови необходимо в обязательном порядке исследовать уровень альбумина, глобулина, калия, натрия, кальция и холестерина.

Согласно указанному стандарту пациент должен быть прооперирован: с частотой предоставления 0,8 пациенту должна быть выполнена радикальная операция, с частотой 0,1 — мастоидотомия и ревизия барабанной полости. Стандарт подразумевает, что пациент должен быть прооперирован только в условиях общей анестезии. Регламентирование использования трансплантатов было исключено.

В качестве средств для профилактики и лечения инфекций указываются только следующие лекарственные средства: карбенициллин, ципрофлоксацин, цефтриаксон, линкомицин, амоксициллин + клавулановая кислота. Всем пациентам следует назначать аминокaproновую кислоту или этамзилат натрия. Также всем пациентам необходимо назначение глюкокортикостероидов.

Далее в нормотворчестве был значительный перерыв (практически 15 лет), в течение которого планировалось большую юридическую силу придать клиническим рекомендациям. Но все же к применению стандартов пришлось вернуться в связи с их большим удобством при поиске нарушений при оказании МП. И в 2022 г. приказом Минздрава России от 29.08.2022 № 578н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при хроническом среднем отите (диагностика и лечение)» был утвержден новый стандарт. Он распространяется только на пациентов старше 18 лет. Возрастные ограничения успешно компенсируются тем, что данный стандарт регламентирует как первичную медико-санитарную помощь, так и специализированную МП (в том числе ВМП), охватывая как экстренный, так и плановый порядок оказания МП, указывая среднюю продолжительность лечения законченного случая — 365 дней.

Более того, стандарт включает не только коды Н66.1 и Н66.2, но и группу кодов Н90, а именно кондуктивную и нейросенсорную потерю слуха.

В отличие от предыдущих, новый стандарт 578 достаточно демократичный — ни одна услуга не предоставляется с частотой 1.

Так, согласно разделу медицинских услуг для диагностики заболевания или состояния, только каждому третьему показан первичный осмотр врача-оториноларинголога и только каждому шестому — консультация сурдолога. Осмотр невролога, нейрохирурга, терапевта или фтизиатра нужен только 1 пациенту на 5 тыс.

Камертональное исследование (как и тональная пороговая аудиометрия), так высоко оцененное в критериях качества и предыдущих стандартах, необходимо только каждому пятидесятому пациенту, а компьютерная томография височной кости — каждому шестидесятому (!). Микробиологические и культуральные исследования отделяемого из ушей в совокупности следует проводить одному пациенту из десяти.

Далее, согласно разделу медицинских услуг для лечения заболевания, как уже было сказано выше, нет ни одной услуги с показателем частоты предоставления 1. Из этого следует, что, согласно новому стандарту, допустима ситуация, при которой лечебно-диагностические мероприятия контролирует лечащий врач, не являющийся ни оториноларингологом, ни тем более сурдологом.

В разделе хирургических и других инвазивных методов лечения, требующих анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения, приведено три варианта хирургических вмешательств: тимпанопластика при наличии осложнений, реконструктивная слухоулучшающая операция после радикальной операции, saniрующая операция на среднем ухе. В совокупности частота предоставления этих услуг равна 0,94. Дельта в 0,06, вероятно, оставлена для тимпанопластики при отсутствии осложнений, то есть при обычном туботимпанальном среднем отите, тимпаносклерозе и других клинических вариантах, не сопровождающихся холестеатомой, фистулой лабиринта, дефектами костных стенок среднего уха. Причем шести из десяти пациентов, согласно стандарту, требуется протезирование цепи слуховых косточек. Насколько эти оперативные вмешательства целесообразно проводить в амбулаторных условиях (а ведь стандарт регламентирует и их), не указано.

В разделе перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных в РФ, можно заметить «отголоски» предыдущих стандартов: амоксициллин + клавулановая кислота уходят на второй план, так как назначаются только каждому шестому пациенту, в то время как цефалоспорины (только два варианта — цефиксим и цефтриаксон) назначаются трем четвертям пациентов. Чуть шире представлен спектр лекарственных средств, которые лечащий врач вправе назначить пациенту для применения в виде ушных капель, — это рифампицин, хлорамфеникол + беклометазона дипропионат + клотримазол + лидокаина гидрохлорид, норфлоксацин и офлоксацин.

Важно отметить, что, несмотря на появление в 2022 г. и вступление в силу 01.01.2023 стандарта 578, он не отменяет стандарт 212 от 2007 г., стандарт 314 от 2006 г. и стандарт 292 от 2004 г. Все 4 стандарта действуют, каждый из них обязателен к применению на всей территории РФ.

Основным ориентиром при оказании МП, безусловно, следует признать клинические рекомендации, утвержденные НМАО. Документом, являющимся руководящим в лечении хронического гнойного среднего отита, являются Клинические рекомендации КР698 «Хронический средний отит», утвержденные президентом НМАО в 2021 г. и действующие до конца 2023 г.

Как и все клинические рекомендации по любой нозологии, КР698 построены по принципу уровня убедительности рекомендаций, который «отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации».

Все рекомендации, приводимые в тексте документа, шифруются в соответствии с двумя шкалами: шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств); шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

В главе 2, посвященной диагностике заболевания или состояния, приведены 2 рекомендации с УУР А (УДД 2), 1 рекомендация с УУР В (УДД 2), 3 рекомендации с УУР В (УДД 3), 5 рекомендаций с УУР С (УДД 4), 7 рекомендаций с УУР С (УДД 5).

Другими словами, в плане диагностики представлены в лучшем случае только условные рекомендации, основанные на отдельных исследованиях с контролем референтным методом, или отдельные рандомизированные клинические исследования.

Гораздо чаще это условные или слабые рекомендации, основывающиеся на исследованиях без последовательного контроля референтным методом или исследованиях с референтным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, описание клинических случаев или мнения экспертов.

В первую очередь диагностические исследования с УДД не больше 2 — это мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), а также опрос пациентов о наличии у них эпизодов головокружения в анамнезе.

В главе 3, где отражены методы лечения, приведены 4 клинические рекомендации: 3 — с УУР С (УДД 4); 1 — с УУР С (УДД 5).

Из вышперечисленного следует, что клинические рекомендации «Хронический средний отит» являются одними из самых демократичных клинических рекомендаций, так как настоятельно обязывают лечащего врача применять только лучевые методы исследования и особо уделять внимание вестибулологическим нарушениям у пациента.

В то же время огромное количество вариантов диагностики и методов хирургического и терапевтического лечения даны в виде условных или слабых рекомендаций, дающих возможность индивидуального клинического выбора, позволяют, с одной стороны, в конфликтной ситуации обосновать врачу свои действия, с другой стороны — затрудняют проведение ЭКМП.

Но в завершение рекомендаций приведены критерии оценки качества МП, а именно: выполнена эндо- или отомикроскопия при постановке диагноза, выполнено исследование органа слуха с помощью камертонов и составление слухового паспорта при постановке диагноза, выполнена тональная пороговая аудиометрия при постановке диагноза, выполнена акустическая импедансометрия при постановке диагноза, выполнена МСКТ височных костей при постановке диагноза, выполнена МРТ височных

костей при постановке диагноза, выполнено консервативное лечение, выполнено хирургическое лечение при неэффективности консервативной терапии, выполнена электроакустическая реабилитация.

Следует отметить, что данные критерии по умолчанию следует применять как для первичной медико-санитарной, так и для специализированной МП. Другими словами, невыполнение какого-либо из этих критериев даже в условиях поликлиники отдаленного региона на территории РФ может быть расценено как грубое нарушение клинических рекомендаций, являющееся основой причинно-следственной связи в наступлении неблагоприятного исхода заболевания [9].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Какое значение имеет ЭКМП в повседневной практике врача? Во-первых, первичная медицинская документация, в которой протоколируется ход лечебно-диагностического процесса, выборочно подвергается целевой и тематической проверке страховыми компаниями, если медицинские услуги были оплачены средствами ОМС или ДМС. На основе этих экспертиз могут быть введены экономические санкции в отношении медицинских организаций, где оказывалась МП. В случае обращения пациента с претензией к объему и качеству МП, к соблюдению этики и деонтологии медицинским персоналом, к соблюдению межучрежденческой логистики и преемственности и по многим другим причинам результаты ЭКМП могут иметь более серьезные последствия как в экономическом, так и в юридическом плане. Любой случай оказания МП, имеющий по результатам ЭКМП дефекты, может привести к тотальной проверке медицинской организации, начиная от квалификации врачей, оснащения отделений, наличия лицензий, заканчивая пожарной безопасностью и соответствием помещений отделений действующим СНИПам.

На данный момент первичная медико-санитарная, амбулаторная помощь детям регламентируется стандартом 292, КР698; первичная медико-санитарная, амбулаторная помощь взрослым — стандартами 292 и 578, КР698; специализированная стационарная помощь детям — стандартами 212 и 314, КР698; специализированная стационарная помощь взрослым — стандартами 212, 578, 314, КР698.

Можно ли одновременно удовлетворить всем стандартам и критериям качества? Вопрос о том, как на практике можно совместить все вышперечисленные стандарты при ведении пациента, некорректен. Критерии качества обязательны к соблюдению, так же как и услуги, предоставляемые с частотой 1, указываемые в стандартах.

Что может помочь лечащему врачу в своей практике оправдать отклонение от описанных в данной статье документов? В первую очередь — это аргументированное обоснование в заключении врачебной комиссии или консилиума, а также привлечение к лечебному процессу клинического фармаколога [10–14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, в современном здравоохранении высок запрос на создание всеобъемлющих стандартов и клинических рекомендаций не только по основным нозологиям, с которыми сталкивается врач любой специальности в своей клинической (амбулаторной или стационарной) практике.

Следует отметить большую ответственность, которая лежит на создателях этих нормативных документов, — каждый невыполненный показатель с частотой предоставления 1 или каждый критерий качества оказания МП, как, например, запротоколированное камертональное исследование, может быть расценено как причина, повлекшая неблагоприятный исход, что приведет к административному или уголовному преследованию врача.

В контексте законодательства каким руководящим потенциалом обладают такие источники, как монографии, руководства, периодическая литература, методические рекомендации и другие? Несомненно, отечественными и зарубежными специалистами накоплен колоссальный опыт хирургического и терапевтического лечения хронического гнойного среднего отита, в литературе описаны не только различные современные методы лечения, но и использовавшиеся в прошлом, включая альтернативные, новаторские и, конечно же, те, которые уже кажутся устаревшими. Юридического значения приводимые данные по эффективности диагностики и лечения в таких источниках, к сожалению, не имеют и выходят за рамки шкалы оценки УУР. В рамках современной системы здравоохранения методы, не соответствующие нормативным актам, рассмотренным в этой работе, остаются невостребованными. «Нестандартные» методы могут использоваться только в исключительных случаях, и, как уже было указано выше, исключительность их должна быть аргументированно объяснена во врачебных комиссиях и консилиумах, проводимых для каждого отдельно взятого пациента, отраженных детальным образом на страницах первичной медицинской документации.

### Литература / References

- Цаллагова А.Х., Трегубов В.Н. Удовлетворенность пациентов с заболеваниями уха и сосцевидного отростка качеством первичной специализированной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях. *Российская оториноларингология*. 2022;21(5):82–90. DOI: 10.18692/1810-4800-2022-5-82-90. [Tsallagova A.H., Tregubov V.N. Satisfaction of patients with diseases of ear and mastoid process with quality of primary specialized outpatient care. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(5):82–90 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2022-5-82-90.
- Бойкова Н.Э., Рыбалкин С.В. Острый средний отит у детей: стандарты лечения. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2017;3:35–38. [Boikova N.E., Rybalkin S.V. Acute otitis media in children: treatment standards. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2017;3:35–38 (in Russ.).]
- Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Тузииков Н.А. и др. Оценка качества специализированной оториноларингологической помощи. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):103–115. DOI: 10.18692/1810-4800-2019-1-103-115. [Yanov Yu.K., Krivopalov A.A., Tuzikov N.A. et al. The assessment of specialized otorhinolaryngological care quality. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(1):103–115 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2019-1-103-115.
- Туфатулин Г.Ш., Королёва И.В., Янов Ю.К. и др. Контроль качества проведения аудиологического скрининга новорожденных и детей первого года жизни. *Вестник Росздравнадзора*. 2021;6:26–32. [Tufatulin G.Sh., Koroleva I.V., Yanov Yu.K. et al. Quality control for the newborn hearing screening system. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2021;6:26–32 (in Russ.).]
- Путинцев В.А., Богомолов Д.В., Романова О.Л. и др. Критерии оценки качества медицинской помощи в судебно-медицинской экспертизе. *Вестник судебной медицины*. 2021;10(2):45–49. [Putintsev V.A., Bogomolov D.V., Romanova O.L. et al. Criteria for assessing the quality of medical care in forensic medical examination. *Vestnik sudebnoy meditsiny*. 2021;10(2):45–49 (in Russ.).]
- Агамов З.Х., Бурцев А.К., Москвичева Л.И. Нормативно-правовое регулирование экспертизы качества медицинской помощи в Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021;29(1):139–143. DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-1-139-143. [Agamov Z.Kh., Burtsev A.K., Moskvicheva L.I. The normative legal regulation of expertise of medical care quality in the Russian Federation. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini*. 2021;29(1):139–143 (in Russ.). DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-1-139-143.
- Шляхина А.В. Правовые основы организации и проведения экспертизы качества медицинской помощи на современном этапе. *Современные проблемы лингвистики и методики преподавания русского языка в ВУЗе и школе*. 2022;34:487–96. [Shlyakhina A.V. Legal basis for organizing and conducting an examination of the quality of medical care at the present stage. *Modern problems of linguistics and methods of teaching the Russian language at the university and school*. 2022;34:487–496 (in Russ.).]
- Колоколов А.В. Актуальные проблемы качества проведения экспертизы по вопросам ненадлежащего оказания медицинской помощи и пути их решения. *Расследование преступлений: проблемы и пути их решения*. 2022;3(37):78–84. DOI: 10.54217/2411-1627.2022.37.3.009. [Kolokolov A.V. Actual problems of the quality of examinations on the issues of improper provision of medical care and ways to solve them. *Investigation of crimes: problems and solution*. 2022;3(37):78–84 (in Russ.). DOI: 10.54217/2411-1627.2022.37.3.009.
- Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С. и др. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(5):425–430. DOI: 10.15690/pf.v13i5.1636. [Bakradze M.D., Tatchenko V.K., Polyakova A.S. et al. Low efficacy of antibiotics prescribed on an outpatient basis for children with pneumonia and acute otitis media, as a result of non-compliance with clinical recommendations. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(5):425–430 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v13i5.1636.
- Ивойло А.Ю. Диагностический алгоритм и лечебная тактика при хроническом гнойном среднем отите в детском возрасте. *РМЖ*. 2011;6:394–397. [Ivoilov A.Yu. Diagnostic algorithm and therapeutic tactics in chronic suppurative otitis media in childhood. *RMJ*. 2011;6:394–397 (in Russ.).]
- Косаковский А.Л., Юрочко Ф.Б. Острый средний отит у детей — предложения относительно усовершенствования современного протокола диагностики и лечения. *Детская оториноларингология*. 2012;2:15–17. [Kosakovskiy A.L., Yurochko F.B. Acute otitis media in children — proposals for improving the modern protocol for diagnosis and treatment. *Detskaya otorinolaringologiya*. 2012;2:15–17 (in Russ.).]
- Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Синицкий А.И. и др. Перспективы применения противовоспалительного препарата аммония глицирризината в лечении пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Российская оториноларингология*. 2022;21(4):123–134. DOI: 10.18692/1810-4800-2022-4-123-134. [Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitckii A.I. et al. Prospects for use of anti-inflammatory drug ammonium glycyrrhizinate in treatment of patients with chronic suppurative otitis media. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(4):123–134 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2022-4-123-134.
- Косяков С.Я., Анготоева И.Б. Консервативное лечение хронических гнойных средних отитов: ниша современных макролидов в консервативном лечении хронических средних отитов. *Consilium Medicum*. 2008;10(3):48–52. [Kosyakov S.Ya., Angotoeva I.B. Conservative treatment of chronic suppurative otitis media: niche of modern macrolides in the conservative treatment of chronic otitis media. *Consilium Medicum*. 2008;10(3):48–52 (in Russ.).]
- Крюков А.И., Гаров Е.В., Зеленкова В.Н. и др. Алгоритм хирургического лечения больных хроническим гнойным средним отитом. *Клиническая больница*. 2017;4(22):45–49. [Kryukov A.I., Garov E.V., Zelenkova V.N. et al. Algorithm for surgical treatment of patients with chronic suppurative otitis media. *The Hospital*. 2017;4(22):45–49 (in Russ.).]

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Комаров Михаил Владимирович** — к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии наружного, среднего и внутреннего уха ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID iD 0000-0003-4471-3603.

**Дворянчиков Владимир Владимирович** — д.м.н., профессор, заслуженный врач России, директор ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID iD 0000-0002-0925-7596.

**Контактная информация:** Комаров Михаил Владимирович, e-mail: 7\_line@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 30.06.2023.**

**Поступила после рецензирования 21.07.2023.**

**Принята в печать 11.08.2023.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Mikhail V. Komarov** — C. Sc. (Med.), researcher of the Research Division of External, Middle, and Internal Ear Conditions, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4471-3603.

**Vladimir V. Dvoryanchikov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Honorary Doctor of the Russian Federation, director, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0925-7596.

**Contact information:** Mikhail V. Komarov, e-mail: 7\_line@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 30.06.2023.**

**Revised 21.07.2023.**

**Accepted 11.08.2023.**

# НЕ ДАЙТЕ ИНФЕКЦИИ ЗАТЯНУТЬСЯ!

**x2 ДЕЙСТВИЯ:**

**ПРОТИВОВИРУСНОЕ  
И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ**



РУ ЛП-№(002207)-(РГ-РУ)



Снижает риск развития осложнений (в том числе требующих назначения антибиотиков)<sup>1,2</sup>



Способствует сокращению продолжительности заболевания в среднем до 4-х дней<sup>1</sup>



Можно назначить на любом этапе ОРВИ, независимо от времени обращения пациента<sup>3</sup>



АЛЛЯНС  
КЛИНИЧЕСКИХ  
ХИМИОТЕРАПЕВТОВ  
И МИКРОБИОЛОГОВ



Всероссийская наблюдательная программа по изучению применения препарата Рафамин у пациентов при острых респираторных вирусных инфекциях в Амбулаторной Пульмонологической, ОтоРиноларингологической и Терапевтической практике (РАПОРТ)

**Резолюция экспертов:** полученные данные открывают широкие возможности применения препарата Рафамин® в терапии ОРВИ, особенно у пациентов, входящих в группу риска неблагоприятного течения респираторной инфекции. Использование препарата Рафамин® может уменьшить частоту необоснованного назначения АБП и снизить темпы формирования антибиотикорезистентности<sup>4</sup>

1. Терапевтический Архив, № 1, 2022 г.  
2. Инструкция по медицинскому применению.  
3. Электронный Вестник амбулаторного врача. Выпуск 69.  
<https://ambdoc.ru/learning/electronic-bulletin/izbrannyye-voprosy-vnutrenney-medsiny-69/> Дата обращения к источнику 16.08.2022г.  
4. <https://antimicrob.Net/resolyuciya-yekspertov-alyansa-kliniche/> дата обращения к источнику 20.03.2023г

Установлена способность препарата оказывать антибактериальное действие при инфекциях, вызываемых Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae и Salmonella enteritidis.

Реклама  
ООО «НПО «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», 127473, Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9, тел.: (495) 684-43-33

## ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ОРГАНИЗАТОР



РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ  
МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ТЕРАПЕВТОВ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР  
«КРОКУС ЭКСПО»

# 18 НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

МОСКВА, 20-22 НОЯБРЯ 2023 ГОДА

Зарегистрироваться  
по QR-коду



Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.org>

Официальная эл. почта 18-го НКТ: [congress@rnmot.org](mailto:congress@rnmot.org)



DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-11

## Подходы к ведению ребенка с острым риносинуситом: взгляд педиатра

Н.Г. Колосова<sup>1</sup>, С.И. Шаталина<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Острый риносинусит (ОРС) — распространенное заболевание у детей, чаще всего возникающее при респираторных вирусных инфекциях верхних дыхательных путей. Однако продолжительность заболевания более 7–10 дней может указывать на бактериальную инфекцию, что требует изменений подходов к лечению синусита. Любой локальный процесс, препятствующий нормальному дренажу пазухи, например воспаление, предрасполагает к развитию инфекции. Точная диагностика ОРС затруднена вследствие совпадения клинических проявлений с симптомами других распространенных заболеваний, сильной зависимости от субъективного представления родителей о симптомах и трудностей, связанных с физикальным обследованием ребенка. Анамнез, характер симптомов и их продолжительность служат основанием для установления клинического диагноза. В большинстве случаев ОРС купируется самостоятельно, и при неосложненном течении лечение антибиотиками не показано. Интраназальные стероиды, ирригационная терапия, деконгестанты и муколитики используют в качестве вспомогательной терапии. Однако данные, подтверждающие эффективность этих вспомогательных методов лечения у детей, скудны, и строгой официальной рекомендации по их использованию нет.

В настоящей работе рассмотрены основные вопросы диагностики и ведения пациентов с ОРС в практике педиатра.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый риносинусит, ОРС, дети, диагностика, лечение, деконгестанты, ацетилцистеин, туаминогептана сульфат.  
**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Колосова Н.Г., Шаталина С.И. Подходы к ведению ребенка с острым риносинуситом: взгляд педиатра. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(8):537–542. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-11.

## Management approach to acute rhinosinusitis: a pediatrician's perspective

N.G. Kolosova<sup>1</sup>, S.I. Shatalina<sup>1,2</sup><sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Acute rhinosinusitis (ARS) is common in children and most often occurs in upper respiratory tract infections. Meanwhile, a disease duration of more than 7–10 days suggests a bacterial infection and requires a change in the treatment approach to sinusitis. Any local condition preventing normal sinus drainage (i.e., inflammation) predisposes the patient to infection. ARS diagnosis is difficult because of the overlap between its clinical manifestations and symptoms of other common diseases, strong dependence on the subjective perception of symptoms by parents, and difficulties in physical examination of the child. The disease history, nature of symptoms, and duration are the basis for establishing a clinical diagnosis. In most patients, ARS resolves spontaneously, and in an uncomplicated course, antibiotics are not indicated. Intranasal steroids, irrigations, decongestants, and mucolytics are used as adjuvant therapy. However, data supporting the efficacy of these adjuvant therapies in children are scarce, and no strong formal recommendations on their use are available. This paper discusses the key issues of ARS diagnosis and management in pediatric practice.

**KEYWORDS:** acute rhinosinusitis, ARS, children, diagnosis, treatment, decongestants, acetyl-cysteine, tuaminoheptane sulfate.

**FOR CITATION:** Kolosova N.G., Shatalina S.I. Management approach to acute rhinosinusitis: a pediatrician's perspective. Russian Medical Inquiry. 2023;7(8):537–542 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-11.

### ВВЕДЕНИЕ

Риносинусит часто встречается как в педиатрической, так и в оториноларингологической практике. Ринит — воспаление слизистой оболочки носа, синусит — воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух. Риносинусит — более точный термин, поскольку синуситу почти всегда предшествуют симптомы ринита или они развиваются одновременно [1]. Проведенные исследования показывают, что даже при легком рините практически всегда в воспали-

тельный процесс в разной степени вовлекаются околоносовые пазухи. Риносинусит классифицируют по продолжительности симптомов: острый (до 3 мес.) или хронический (более 3 мес.) [2].

Острый риносинусит (ОРС) у детей диагностируют клинически по симптомам и продолжительности заболевания, чаще всего в связи с вирусной инфекцией верхних дыхательных путей. Для диагностики достаточно сочетания двух или более из следующих симптомов: обесцвеченные

выделения из носа, назальная обструкция (заложенность) и кашель; продолжительность заболевания, как правило, составляет 12 нед. или менее<sup>1</sup> [1, 3]. Для рецидивирующего ОРС характерны частые эпизоды заболевания с полным исчезновением симптомов в промежутке между ними. Точная диагностика затруднена из-за совпадения симптомов ОРС и других распространенных заболеваний, сильной зависимости от субъективных сообщений родителей о симптомах и трудностей, связанных с физикальным обследованием ребенка.

#### АНАТОМИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Существуют возрастные особенности поражения околоносовых пазух. У детей в возрасте до 3 лет преобладает острое воспаление решетчатых пазух (до 80–90%), тогда как в возрасте от 3 до 7 лет чаще встречается сочетанное поражение решетчатых и верхнечелюстной пазух [4]. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями строения и развития околоносовых пазух ребенка. Решетчатая и верхнечелюстная пазухи развиваются на 3-м месяце беременности и обычно сформированы к рождению, быстро растут и достигают размеров, как у взрослого человека, к 10 годам. Клиновидные пазухи, как правило, заметны при визуализации в возрасте до 3 лет, становятся аэрируемыми в возрасте 5 лет и полностью развиваются к 12–14 годам. Лобные пазухи развиваются из передней решетчатой воздушной ячейки и пневматизируются к 5–6 годам. Большинство околоносовых пазух достигает размера, как у взрослого человека, к 15 годам, а лобная пазуха развивается последней и достигает окончательного размера к 19 годам [5].

Существует 6 анатомических дренажных путей из пазух — по 3 с каждой стороны. Лобная пазуха сообщается через носолобный проток с полостью носа, задние решетчатые пазухи дренируются через клиновидно-решетчатую пазуху. Устье верхнечелюстной пазухи расположено в самой верхней части ее медиальной стенки, что затрудняет гравитационный дренаж. Обструкция любого из путей приводит к синуситу в соответствующей пазухе.

Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух состоит из секретирующих слизь бокаловидных клеток и реснитчатого цилиндрического эпителия. Роль слизи, покрывающей слизистую оболочку, заключается в том, чтобы улавливать пыль, раздражающие частицы и микроорганизмы. Отток слизи осуществляется за счет активного мукоцилиарного транспорта, а не самотеком. Назальный секрет производится клетками слизистой оболочки (бокаловидными и эпителиальными), а также включает сосудистый транссудат и слезную жидкость. Гликопротеины слизи влияют на вязкость секрета, что при воспалении приводит к угнетению мукоцилиарного клиренса и активизации бактериальной микробиоты. Мукоцилиарное движение транспортирует слизь из околоносовых пазух в носовую полость и глотку, где она проглатывается. Поверхность слизистой оболочки большого носа покрыта слоем слизи, которая увлажняет проходящий через нее воздух и фильтрует воздушные частицы. В подслизистой оболочке носа в результате воздействия определенных раздражителей, таких как вредные вещества во вдыхаемом

воздухе или аллергические триггеры, а также под действием изменения температуры вдыхаемого воздуха сосудистые сплетения набухают, что и вызывает заложенность носа [6, 7].

#### ПАТОГЕНЕЗ ОРС

Ряд местных и системных факторов предрасполагает к развитию синусита. Любое состояние, препятствующее нормальному дренажу пазухи, способствует развитию инфекции. Обструкция пути оттока пазухи может быть вызвана отеком слизистой оболочки (например, аллергическим ринитом, вирусной инфекцией) или механическим препятствием (например, полипом носа, инородным телом, анатомической аномалией) [6].

Патофизиология ОРС многофакторна и включает взаимодействие вирусной инфекции, предрасполагающих состояний и последующей воспалительной реакции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Среди возбудителей ОРС до 90% составляют вирусы, чаще всего риновирусы, коронавирусы, риносинтициальный вирус, вирусы гриппа и парагриппа [7]. С помощью различных механизмов, таких как повреждение эпителия и активация цитокинов, вирусы инициируют воспалительные пути и стимулируют парасимпатическую нервную систему, вызывая симптомы ОРС [8, 9]. Воспалительный процесс приводит к отеку и нагрубанию слизистой оболочки, экстравазации жидкости, продукции слизи и закупорке устья пазухи. Мукоцилиарный транспорт обычно перемещает слизь к естественным устьям пазух, а затем в полость носа и носоглотку. Это движение может быть нарушено и прервано мукоцилиарной дисфункцией или воспалением слизистой оболочки. Обструкция устьев препятствует нормальной вентиляции и дренированию пазух, что может способствовать развитию бактериальной инфекции<sup>1</sup> [3, 5]. Состояния, которые могут предрасполагать к развитию воспалительной реакции и усугублять ее, включают ринит (аллергический и неаллергический), анатомические изменения (искривление носовой перегородки), сопутствующие заболевания (муковисцидоз, иммунодефицит, хронический риносинусит с носовыми полипами или без них) и факторы окружающей среды (курение, в т. ч. пассивное, посещение детского сада) [10].

Продолжительность вирусного ОРС не превышает 10 дней. При поствирусном ОРС симптомы нарастают после 5-го дня или персистируют после 10-го дня болезни, но общая продолжительность заболевания составляет менее 12 нед. Временные критерии поствирусного ОРС схематично представлены на рисунке 1 [1, 2, 7].

Острый риносинусит бактериальной этиологии (ОБРС) следует заподозрить при наличии не менее трех из следующих признаков<sup>1</sup> [5, 7]:

- гнойные выделения (больше с одной стороны) и гнойный секрет в полости носа;
- отсутствует улучшение состояния пациента в течение  $\geq 10$  дней;
- выраженная боль в области лица (чаще односторонняя);
- фебрильная лихорадка ( $>38$  °C);
- увеличение скорости оседания эритроцитов, повышение концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина;

<sup>1</sup> Острый синусит. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313\\_2#doc\\_b](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2#doc_b) (дата обращения: 10.06.2023).

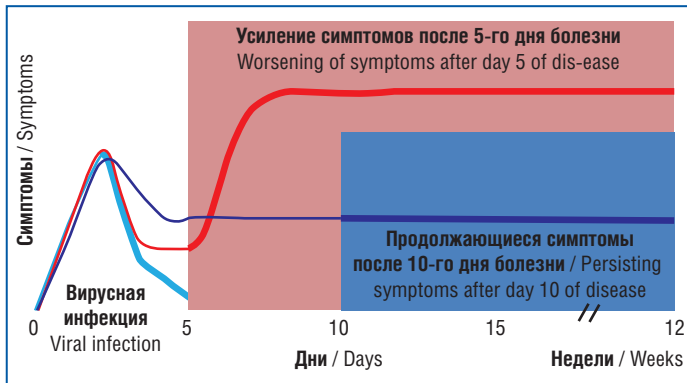


Рис. 1. Временные критерии острого поствирусного риносинусита [7]

Fig. 1. Time criteria for acute viral rhinosinusitis [7]

- «вторая волна» ОРС: симптомы полностью или частично купируются в течение 3–4 дней, однако в течение 10 дней от момента появления первых симптомов отмечается рецидив (лихорадка, ринорея, кашель);
- перечисленные выше симптомы и значительное нарушение общего состояния, сохраняющиеся в течение 3–4 дней, что угрожает развитием гнойно-септических орбитальных или внутричерепных осложнений.

Бактериальные возбудители обычно вызывают суперинфекцию. Среди возбудителей ОБРС наиболее часто встречаются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [11]. До 5–10% вирусных инфекций верхних дыхательных путей у детей прогрессируют в ОБРС, при этом часть из них перерастает в хронический риносинусит [12].

Для понимания патогенеза ОБРС важно помнить, что слизистая оболочка придаточных пазух носа является продолжением слизистой оболочки носа и носоглотки. Любой процесс, поражающий слизистую оболочку носа, может также поражать слизистую оболочку придаточных пазух. Кроме того, слизистая оболочка носа колонизирована бактериями, и исследования микробиома пазух показали разнообразную колонизацию здоровых придаточных пазух носа *Firmicutes* spp., *Proteobacteria* spp. и *Actinobacteria* spp. у всех обследованных, *Bacteroides* spp. — у 83% и *S. aureus* — у 68% [13].

## Диагностика ОРС

Клиническая диагностика играет основную роль в установлении диагноза ОРС. Для заболевания характерно, прежде всего, острое развитие симптомов. Поскольку многие дети младшего возраста не переносят назальную эндоскопию, клиницист часто не может провести полноценное физикальное обследование и ему приходится полагаться в первую очередь на анамнез и ограниченное обследование для установления правильного диагноза [5, 10].

Физикальный осмотр у детей заключается в передней риноскопии для исследования среднего носового хода, нижних носовых раковин и характера слизистой оболочки, а также определения наличия или отсутствия гнойного отделяемого. Педиатр может провести такой осмотр с помощью широкого мундштука отоскопа. При осмотре полости рта могут быть обнаружены гнойные постназаль-

ные выделения, образование фолликулов на задней стенке глотки или гипертрофия миндалин<sup>1</sup> [1].

Обычно нет необходимости в получении культуры возбудителя при неосложненном ОРС. Тем не менее посев может быть полезен у пациентов, которые не ответили на традиционное медикаментозное лечение в течение 48–72 ч, у пациентов с ослабленным иммунитетом, при наличии осложнений, а также если у ребенка наблюдается тяжелое течение заболевания<sup>1</sup> [5, 7]. Дополнительные методы обследования, как правило, требуются при подозрении на бактериальную этиологию заболевания. Ведет пациента в этом случае педиатр совместно с оториноларингологом.

Диагноз ОРС в педиатрической практике обычно устанавливается на основании клинических данных, нет необходимости использовать визуализацию для отличия ОБРС от вирусной инфекции верхних дыхательных путей, поскольку достаточно определить тип клинических симптомов и их продолжительность. У пациентов с подозрением на осложнения, особенно на поражения орбиты и центральной нервной системы, современные клинические рекомендации предлагают использовать компьютерную или магнитно-резонансную томографию с контрастным усилением<sup>1</sup>.

## Лечение ОРС

Результаты многочисленных исследований показывают, что в большинстве случаев неосложненный ОРС разрешается независимо от того, используются антибиотики для лечения или нет<sup>1</sup> [3, 14]. Основываясь на этих данных, врачи могут рекомендовать только симптоматическое лечение при эпизодах неосложненного ОРС у детей. Возможный алгоритм ведения ребенка с ОРС педиатром представлен на рисунке 2 [15].

Риносинусит легкого течения не требует какого-то специфического лечения. Симптомы нетяжелых форм ОРС обычно носят локальный характер: затруднение носового дыхания, слизистые (реже — слизисто-гнойные) выделения из носа, нарушения обоняния, нерезкие лицевые боли в области лба либо в проекции верхнечелюстной пазухи, интоксикация отсутствует или выражена слабо, температура тела нормальная или субфебрильная<sup>1</sup> [5, 10].

Диагноз ОБРС у детей устанавливают обычно на основании клинических данных о назальных симптомах (выделение из носа, заложенность носа и кашель) и их продолжительности, если симптомы не проходят в течение 10 дней или ухудшаются после первоначального улучшения. У некоторых детей ОБРС возможен без предшествующей ОРВИ, однако в этом случае с начала заболевания симптомы, как правило, более тяжелые (лихорадка, гнойная ринорея, лицевая боль)<sup>1</sup> [11].

С учетом высокой склонности ОРС к спонтанному само разрешению и возможностей современной фармакотерапии в большинстве случаев возможно эффективное лечение в амбулаторных условиях под контролем врача общей практики (при легком течении заболевания) и/или врача оториноларинголога. Лечение в оториноларингологическом отделении стационара показано всем пациентам с тяжелым течением ОРС (в том числе с признаками орбитальных и внутричерепных осложнений), а также при отсутствии положительной динамики на фоне системной антибактериальной терапии в течение 3–5 дней или при прогрессивном ухудшении в любые сроки<sup>1</sup>.

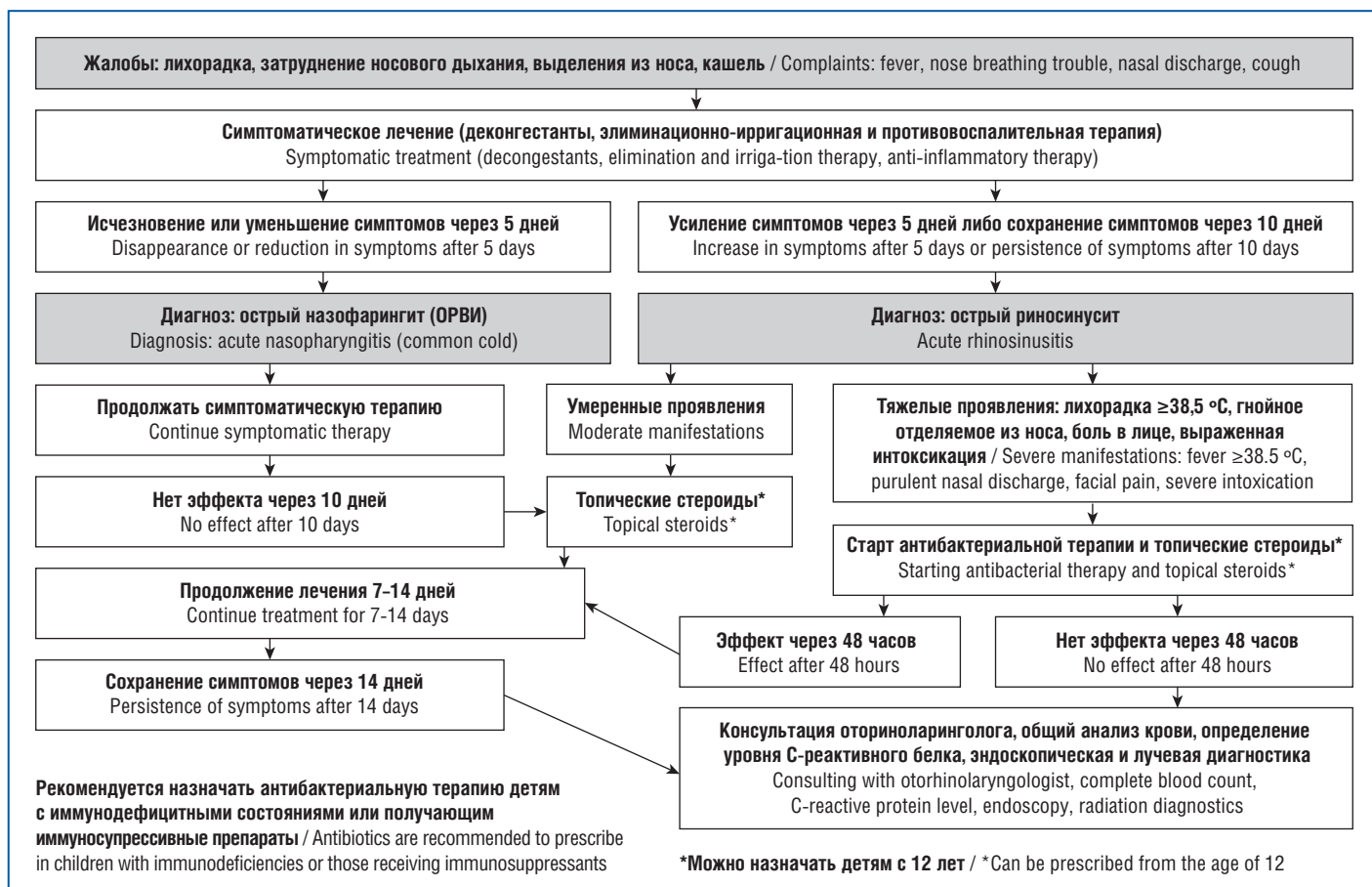


Рис. 2. Алгоритм диагностики и подходов к лечению риносинусита [15]

Fig. 2. Diagnostic and treatment algorithm for rhinosinusitis [15]

### Антибактериальная терапия

Среди заболеваний, при которых назначают системные антибактериальные препараты, ОРС занимает 5-е место. Именно поэтому проблема адекватной противомикробной терапии при этой патологии не теряет своей актуальности. По данным проведенных исследований, более 90% врачей амбулаторного звена назначают системные антибиотики при симптомах ОРС. В то же время назначение системной антибактериальной терапии при ОРС должно быть строго обосновано [18].

Показания к системной антибактериальной терапии при ОРС у детей<sup>1</sup>:

- ♦ симптомы орбитальных и внутричерепных осложнений ОРС;
- ♦ три и более признаков ОБРС, к которым относят:
  - гнойные выделения из носа или выделения в течение  $\geq 3$  дней только из одной половины носа любого характера;
  - головная боль или ощущение давления в области лица в месте проекции верхнечелюстных или лобных пазух;
  - лихорадка  $\geq 38,0$  °C;
  - вторая волна заболевания (усиление выраженности симптомов ОРС после временного улучшения);
  - лейкоцитоз в клиническом анализе крови ( $>15 \times 10^9/\text{л}$ );
- ♦ сопутствующий клинически подтвержденный иммунодефицит, генетические заболевания, обуславливающие несостоятельность системы мукоцилиарного транспорта

(муковисцидоз, синдромы цилиарной дискинезии), некомпенсированный сахарный диабет 1 типа;

- ♦ рецидивирующее течение заболевания (4 и более диагностированных эпизода ОРС за последний год) в анамнезе.

### Симптоматическая терапия

У большинства пациентов с ОРС с первых дней заболевания применяют симптоматическую терапию (деконгестанты, муколитики, ирригационная терапия). Наиболее часто для лечения ОРС применяют назальные деконгестанты, лечение которыми направлено на восстановление проходимости полости носа и соустьев околоносовых пазух [16]. Назальными деконгестантами (от congestion — закупорка, застой) называют группу препаратов, вызывающих вазоконстрикцию сосудов слизистой оболочки полости носа. Являясь  $\alpha$ -адреномиметиками, назальные деконгестанты стимулируют адренергические рецепторы гладкой мускулатуры сосудистой стенки с развитием обратимого спазма [8, 17]. Действие деконгестантов на клеточном уровне в основном обусловлено активацией аденилатциклазы внутренней поверхности клеточной мембраны, повышением уровня внутриклеточного цАМФ и вхождением в клетку ионов кальция. Деконгестанты применяют для лечения пациентов с назальной обструкцией строго по назначению и под контролем врача<sup>1</sup>. Продолжительность использования этих препаратов необходимо ограничить 5–7 днями в связи с риском развития медикаментозного ринита.

Для лечения ОРС успешно применяют системные и местные муколитические препараты. Их применение показано при наличии густого, вязкого назального секрета. Муколитические средства, способствуя улучшению реологических свойств слизи и разжижению вязкого секрета, облегчают его эвакуацию, восстанавливая работу мукоцилиарного транспорта<sup>1</sup> [9].

Интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС), которые в последние годы широко используют в комплексном лечении синуситов, можно назначать при ОРС детям с 12 лет. Кроме того, на сегодняшний день недостаточно данных, подтверждающих эффективность ИнГКС в терапии ОРС<sup>1</sup> [5].

#### СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

С учетом основных патогенетических механизмов развития ОРС наиболее перспективно лечение, направленное на купирование основных проявлений воспаления слизистой оболочки — отека и экссудации. В этой связи рационально назначение комбинированных лекарственных средств, позволяющих одновременно воздействовать на несколько факторов патогенеза. Например, назальный спрей Ринофлуимуцил содержит два активных вещества: муколитик — ацетилцистеин и деконгестант — туаминогептана сульфат [9, 19]. В основе патогенетического действия ацетилцистеина лежит его способность разрывать дисульфидные связи белковых компонентов слизи, за счет чего улучшаются реологические свойства назального секрета, что способствует улучшению работы МЦК и облегчению носового дыхания благодаря эвакуации густой, вязкой слизи из носа. Кроме того, ацетилцистеин обладает противовоспалительным и антиоксидантным эффектами, ускоряя разрешение воспалительной реакции [20]. В исследовании F. Savran et al. [21] при изучении влияния ацетилцистеина на слизистую оболочку полости носа продемонстрировано его противовоспалительное действие, выражающееся в снижении показателей общего оксидантного статуса и индекса окислительного стресса, а также уровней интерлейкинов 1 $\beta$ , 6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ . При гистологическом исследовании установлено статистически значимое уменьшение гипертрофии подслизистых желез слизистой оболочки на фоне лечения ацетилцистеином. Взаимодействие сульфгидрильной группы N-ацетилцистеина с белками клеток, нарушение окислительно-восстановительного баланса клеток отрицательно сказываются на их метаболизме, облегчая проникновение антибиотиков и их воздействие на микроорганизмы [21]. Многие исследователи в своих работах указывают на способность ацетилцистеина подавлять жизнедеятельность этиологически значимых бактерий, прежде всего *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, а также разрушать биопленки, что препятствует колонизации патогенными и транзитными микроорганизмами эпителия слизистой оболочки носа, а также формированию новых биопленок. Доказано также уменьшение адгезивной активности *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, что препятствует бактериальному суперинфицированию [9]. Второй компонент препарата Ринофлуимуцил — туаминогептана сульфат — симпатомиметический амин, оказывающий местное сосудосуживающее действие, в результате чего уменьшается отек слизистой оболочки носа и улучшается носовое дыхание [22]. Несмотря на то, что это вещество относят к деконгестантам короткого дей-

ствия (как нафазолин, тетризолин, фенилэфрин), его эффективность сопоставима с эффективностью препаратов среднего действия (ксилومتазолин), что подтверждено в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, сравнивавшем деконгестативную активность туаминогептана и ксилومتазолина [23].

Эффективность препарата Ринофлуимуцил продемонстрирована в ряде клинических исследований у взрослых и детей. Использование спрея Ринофлуимуцил приводило к полному купированию симптомов заложенности носа, затруднения носового дыхания и выделений из носа к седьмым суткам лечения у большинства (67%) пациентов, а у каждого третьего пациента к этому же времени симптомы были выражены незначительно и не ухудшали самочувствия [9]. Эффективность препарата Ринофлуимуцил в лечении острого неосложненного ринита у детей была сопоставима с назальным деконгестантом ксилومتазолин [24]. Еще одним важным преимуществом препарата Ринофлуимуцил служит его форма выпуска в виде спрея, что позволяет надежно контролировать дозу вводимого лекарства и обеспечивать равномерное распределение действующих компонентов препарата по всей слизистой оболочке носа.

В заключение следует подчеркнуть, что комбинированное действие данной фармацевтической формулы за счет муколитического и сосудосуживающего эффектов обладает преимуществом в местной терапии ОРС, в особенности его вирусных и поствирусных форм, сопровождающихся выделением густого, вязкого секрета. Преимуществом использования служит отсутствие системных побочных эффектов, характерных для назальных деконгестантов, и бережное воздействие на слизистую оболочку носа. Применение Ринофлуимуцила также показано при затяжном рините на фоне ОРВИ в качестве средства, облегчающего носовое дыхание и предотвращающего развитие ОРС. Хороший профиль безопасности позволяет использовать спрей Ринофлуимуцил как у взрослых пациентов, так и в педиатрической практике.

#### Литература / References

1. Badr D.T., Gaffin J.M., Phipatanakul W. Pediatric Rhinosinusitis. *Curr Treat Options Allergy*. 2016;3(3):268281. DOI: 10.1007/s40521-016-0096-y.
2. Arcimowicz M. Acute sinusitis in daily clinical practice. *Otolaryngol Pol*. 2021;75(4):40–50. DOI: 10.5604/01.3001.0015.2378.
3. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(S29):1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
4. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. Под ред. Рязанцева С.В. СПб.: Полифорум Групп; 2014. [Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis: guidelines. Riazantseva S.V., ed. St. Petersburg: Polyforum Group; 2014 (in Russ.).]
5. Nocon C.C., Baroody F.M. Acute rhinosinusitis in children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(6):443. DOI: 10.1007/s11882-014-0443-7.
6. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте. Национальное руководство. Под ред. М.Р. Богомилского. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Diseases of the ear, throat and nose in childhood. National Leadership. Bogomilsky M.R., ed. M.: GEOTAR-Media; 2021 (in Russ.).]
7. Абдрахманова С.Т., Абелевич М.М., Алискандиев А.М. и др. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика. Клиническое руководство (2-е изд., перераб. и дополн.). М.: МедКомПро; 2020. [Abdrakhmanova S.T., Abelevich M.M., Aliskandiev A.M. et al. Acute respiratory tract infections in children. Diagnosis, Treatment, prevention. Clinical Guidelines (2<sup>nd</sup> edition, revised and expanded). M.; MedComPro; 2020 (in Russ.).]

8. Геппе Н.А., Карпова Е.П., Тулупов Д.А. и др. Резолюция консенсуса по назальной обструкции у детей от 0 до 3 лет. Вопросы практической педиатрии. 2023;18(1):144–152. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-144-152. [Geppe N.A., Karpova E.P., Tulupov D.A. et al. The consensus of resolution on nasal obstruction in children 0 to 3 years old. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(1):144–152 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-144-152.
9. Гуров А.В., Юшкина М.А., Мужичкова А.В. Поствирусный риносинусит, фокус на патогенетическую терапию. Вестник оториноларингологии. 2023;88(3):38–43. DOI: 17116/otorino20228803138. [Gurov A.V., Yushkina M.A., Muzhichkova A.V. Postviral rhinosinusitis, focus on pathogenetic therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2023;88(3):38–43 (in Russ.)]. DOI: 17116/otorino20228803138.
10. Ramadan H.H., Chaiban R., Makary C. Pediatric Rhinosinusitis. *Pediatr Clin North Am*. 2022;69(2):275–286. DOI: 10.1016/j.pcl.2022.01.002.
11. Wald E.R., Applegate K.E., Bordley C. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013;132(1):e262–280. DOI: 10.1542/peds.2013-1071.
12. Brietzke S.E., Shin J.J., Choi S. et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(4):542–553. DOI: 10.1177/0194599814549302.
13. Wilson M.T., Hamilos D.L. The nasal and sinus microbiome in health and disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(12):485. DOI: 10.1007/s11882-014-0485-x.
14. Cronin M.J., Khan S., Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2013;98(4):299–303. DOI: 10.1136/archdischild-2012-302983.
15. Колосова Н.Г., Дронов И.А. Простудные заболевания у детей. Карманные рекомендации по педиатрии. Под ред. Захаровой И.Н. М.: ООО «Группа Ремедиум»; 2019. [Kolossova N.G., Dronov I.A. Colds in children. Pocket recommendations for pediatrics. Zakharova I.N., ed. M.: LLC "Remedium Group"; 2019 (in Russ.)].
16. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Мачулин А.И., Яновский В.В. Применение топической терапии в лечении риносинусита у детей. РМЖ. 2017;19:1357–1359. [Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Ivoilov A.Yu. et al. The topical therapy in the treatment of rhinosinusitis in children. *RMJ*. 2017;19:1357–1359 (in Russ.)].
17. Малахов А.Б., Шаталина С.И., Дронов И.А. и соавт. Топические деконгестанты в комплексе терапии острых респираторных инфекций у детей (обзор литературы). Медицинский совет. 2015;14:26–28. [Malakhov A.B., Shatalina I.S., Dronov I.A. et al. Topical decongestants in combination therapy of acute respiratory infections in children (a literature review). *Medical Council*. 2015;14:26–28 (in Russ.)].
18. Морозова С.В., Биданова Д.Б. Возможности комбинированной ингаляционной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей. РМЖ. 2018;10(II):50–53. [Morozova S.V., Bidanova D.B. Possibilities of combined inhalation therapy of infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *RMJ*. 2018;10(II):50–53 (in Russ.)].
19. Тулупов Д.А., Карпова Е.П. Возможности комбинированных назальных препаратов в лечении острой ринологической патологии у детей. Медицинский совет. 2021;(1):67–70. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-67-70. [Tulupov D.A., Karpova E.P. Topical antibiotics for acute rhinosinusitis in children. *Medical Council*. 2021;(1):67–70 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-67-70.
20. Bahtouee M., Monavarsadegh G., Ahmadipour M. et al. Acetylcysteine in the treatment of subacute sinusitis: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Ear Nose Throat J*. 2017;96(1):E7–E11. DOI: 10.1177/014556131709600102. PMID: 28122105.
21. Savran F., Karabulut B., Yilmaz A.S. et al. Mucolytic and Antioxidant Effects of Intranasal Acetylcysteine Use on Acute Rhinosinusitis in Rats with an Acute Rhinosinusitis Model. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2022;84(6):447–452. DOI: 10.1159/000524869.
22. Радциг А.Н. Выбор топического деконгестанта для симптоматической терапии назальной обструкции. Фарматека. 2021;1:115–118. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.1.115-118. [Radtsig A.N. The choice of topical decongestants for symptomatic therapy of nasal obstruction. *Pharmateca*. 2021;1:115–118 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.1.115-118.
23. Cogo A., Chieffo A., Farinatti M., Ciaccia A. Efficacy of topical tuaminoheptane combined with N-acetyl-cysteine in reducing nasal resistance. A double-blind rhinomanometric study versus xylometazoline and placebo. *Arzneimittelforschung*. 1996;46(4):385–388. PMID: 8740084.
24. Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Кеся О. Сравнение эффективности различных деконгестантов в лечении остро инфекционного ринита. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(6):129–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-129-133. [Bogomil'skiy M.R., Radtsig E.Yu., Pivneva N.D., Kesya O. Comparing effectiveness of various decongestants in the treatment of acute infectious rhinitis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(6):129–133 (in Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-129-133.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Колосова Наталья Георгиевна** — к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-5071-9302.

**Шаталина Светлана Игоревна** — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник отдела педиатрии ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО»; 115093, Россия, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 62; ORCID iD 0000-0003-2085-0021.

**Контактная информация:** Колосова Наталья Георгиевна, e-mail: kolosovan@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** статья опубликована при поддержке «Замбон Фарма».

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 07.07.2023.**

**Поступила после рецензирования 01.08.2023.**

**Принята в печать 24.08.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Natal'ya G. Kolossova** — C. Sc. (Med.), associate professor of Department of Child Diseases of the N.F. Filatov Clinical Institute for Child Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5071-9302.

**Svetlana I. Shatalina** — C. Sc. (Med.), assistant of Department of Child Diseases of the N.F. Filatov Clinical Institute for Child Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; researcher of the Division of Pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bol'shaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2085-0021.

**Contact information:** Natal'ya G. Kolossova, e-mail: kolosovan@mail.ru.

**Financial Disclosure:** the publication is supported by "Zambon Pharma".

**There is no conflict of interest.**

**Received 07.07.2023.**

**Revised 01.08.2023.**

**Accepted 24.08.2023.**

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ТОПИЧЕСКИЙ МУКОЛИТИК  
С СОСУДОСУЖИВАЮЩИМ КОМПОНЕНТОМ<sup>1</sup>

# РИНОФЛУИМУЦИЛ®

СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЙ

- Растворяет слизь и очищает полость носа и околоносовых пазух<sup>2</sup>
- Мягко снимает отек и восстанавливает дыхание<sup>2,3</sup>
- Препарат выбора для терапии ринитов и синуситов с густым отделяемым<sup>2,4</sup>

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Государственный регистр лекарственных средств, 01.2022.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата.
3. Cogo A et al. Efficacy of topical tuaminoheptane combined with N-acetyl-cysteine in reducing nasal resistance. A double-blind rhinomanometric study versus xylometazoline and placebo. *Arzneimittelforschung*. 1996 Apr;46(4):385-8.
4. Клинические рекомендации: Острый синусит. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2016.

ООО «Замбон Фарма», Москва, Глазовский пер., д.7  
Тел.: +7 (495) 933-38-30/32, факс: 933 38 31  
[www.zambon.ru](http://www.zambon.ru)



П №012943/01

**Zambon**

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-12

## Опыт лечения мукозита при хроническом гнойном среднем отите у детей

О.Г. Наумов, Е.П. Карпова, Д.А. Тулупов

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ:

**Введение:** наиболее частой клинической формой хронического гнойного среднего отита (ХГСО) в детском возрасте является вялотекущее катаральное воспаление слизистой оболочки среднего уха — мукозит. Этиология и патогенез мукозита изучены недостаточно. Практически нет данных об особенностях течения и лечения данного заболевания у детей.

**Цель исследования:** представить наш опыт лечения детей с мукозитом при ХГСО.

**Материал и методы:** был проведен ретроспективный анализ лечения 118 детей в возрасте от 5 до 14 лет с субтотальными и тотальными дефектами барабанной перепонки и мукозитом слизистой оболочки барабанной полости различной степени выраженности без холестеатомы.

**Результаты исследования:** не выявлены патогномичные особенности в анамнезе детей с мукозитом. У всех детей отмечали умеренное снижение слуха, соответствующее 1-й степени тугоухости. По данным компьютерной томографии височных костей выявлены признаки деструкции височных костей и оссикалярной системы у 15 (12,7%) детей. По результатам микробиологической диагностики основными бактериальными патогенами, которые выделяли из больного уха, были *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* — в 26 (22%) и 21 (17,8%) случае соответственно. По данным отомикроскопической картины у детей с мезотимпанитом наиболее часто отмечали секреторную стадию мукозита — в 79 (67%) случаях. Пациенты с гиперпластической и атрофической стадией мукозита составили 31 (26%) и 8 (6,7%) случаев соответственно. В период ремиссии ХГСО всем пациентам в плановом порядке выполняли миринго- и тимпанопластику с ревизией барабанной полости и мастоида, которые проводились под микроскопическим контролем эндауральным или трансканальным доступом. В результате проведенного лечения через 12 нед. после операции у 108 (92%) пациентов отмечали улучшение показателей слуха. Только у 11 (9,3%) пациентов при контрольном осмотре имел место диастаз в нижних отделах сформированной барабанной перепонки.

**Заключение:** ввиду недостаточно изученных этиологии и патогенеза консервативное лечение обосновано лишь в период неосложненного обострения ХГСО. Наиболее эффективным способом лечения мукозита слизистой барабанной полости является своевременное проведение мирингопластики и тимпанопластики.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический гнойный средний отит, мукозит, дети, мирингопластика, тимпанопластика, тугоухость.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Наумов О.Г., Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Опыт лечения мукозита при хроническом гнойном среднем отите у детей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(8):543–548. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-12.

## Treatment for mucositis in children with chronic suppurative otitis media

O.G. Naumov, E.P. Karpova, D.A. Tulupov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** the most common clinical subtype of chronic suppurative otitis media (CSOM) in childhood is low-grade catarrhal inflammation affecting the middle ear mucosa (mucositis). The etiology and pathogenesis of mucositis remain unclear. Virtually no data on the course and treatment of this disease in children are available.

**Aim:** to share our experience with mucositis treatment in children with CSOM.

**Patients and Methods:** we performed a retrospective analysis of treatment results in 118 children aged 5–14 years with subtotal and total tympanic membrane perforations and mucositis of the tympanic cavity of various severity without cholesteatoma.

**Results:** no pathognomonic signs were identified in children with mucositis. All children had mild hearing loss. Temporal bone CT revealed signs of temporal bone and ossicular system destruction in 15 children (12.7%). Microbiological diagnostics demonstrated that the key bacterial pathogens were *Pseudomonas aeruginosa* (n=26, 22%) and *Staphylococcus aureus* (n=21, 17.8%). In children with mesotympanitis, the secretory stage of mucositis was diagnosed most often (n=79, 67%), as demonstrated by otomicroscopy. Hyperplastic and atrophic stages of mucositis were diagnosed in 31 (26%) and 8 patients, respectively. During CSOM remission, all patients underwent scheduled myringoplasty and tympanoplasty with revision of the tympanic cavity and mastoid. These procedures were performed under microscopic control via an endaural or transcanal approach. 12 weeks after surgery, 108 patients (92%) reported an improvement in hearing. Diastasis in the lower part of the created eardrum was detected in 11 patients (9.3%) only.

**Conclusion:** given the understudied etiology and pathogenesis, conservative treatment is reasonable only during uncomplicated exacerbation of CSOM. The most effective treatment for mucositis of the tympanic mucosa is timely myringoplasty and tympanoplasty.

**KEYWORDS:** chronic suppurative otitis media, mucositis, children, myringoplasty, tympanoplasty, hearing loss.

**FOR CITATION:** Naumov O.G., Karpova E.P., Tulupov D.A. Treatment for mucositis in children with chronic suppurative otitis media. Russian Medical Inquiry. 2023;7(8):543–548 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-12.



## ВВЕДЕНИЕ

В структуре патологии ЛОР-органов заболевания уха занимают 31,5%, а на долю хронического гнойного среднего отита (ХГСО) приходится 27,2% среди всех заболеваний уха и сосцевидного отростка [1]. Заболеваемость ХГСО в мире составляет 4,76 случая (от 1,7 до 9,4) на 1000 населения (или 31 млн случаев в год), из которых 22,6% — дети младше 5 лет<sup>1</sup>. Более точные данные по заболеваемости ХГСО у детей до 12 лет были опубликованы авторами из Саудовской Аравии, где при обследовании 9540 детей ХГСО без холестеатомы был выявлен в 116 (1,2%) случаях [2]. На сегодняшний день в России нет точных данных по заболеваемости ХГСО у детей.

Наиболее частой клинической формой ХГСО, особенно в детском возрасте, является вялотекущее катаральное воспаление слизистой оболочки среднего уха, так называемый мукозит. Мукозит — хроническое катаральное воспаление слизистой оболочки барабанной полости, характеризующееся значительным увеличением секреторных элементов, капиллярной сети, ферментативной активности при уменьшении активности мерцательного эпителия в барабанной полости<sup>1</sup>. Многие исследователи при длительном течении ХГСО встречают сочетание катарального воспаления слизистой оболочки с участками фиброзирования, тимпаносклероза, что свидетельствует о динамике хронического воспаления и его исходах [1, 3]. В зависимости от характера изменений слизистой выделяют 3 стадии мукозита барабанной полости: секреторную, гиперпластическую и атрофическую [4]. Помимо изменений со стороны слизистой оболочки при мукозите возможен лизис цепи слуховых косточек. Костную резорбцию при этом объясняют деминерализацией, вызванной локальным изменением рН вследствие высвобождения лизосомальных гидролитических ферментов и дегенеративными процессами после обострения<sup>1</sup> [5].

Однозначного понимания этиологии мукозита на сегодняшний день нет. Большинство экспертов ключевым элементом этиопатогенеза мукозита среднего уха считают частые эпизоды респираторно-вирусной инфекции и стойкое нарушение функции слуховой трубы, что особенно часто встречается у детей младшего возраста<sup>1</sup> [3, 5].

Не до конца понятной остается роль иных провоспалительных факторов: бактериальной инфекции, аллергии, техногенных факторов окружающей среды и т. д. Также не ясно, почему одни и те же провоспалительные факторы обуславливают различные клинические формы хронических отитов. Возможно, ответ дадут данные будущих исследований в области генетики и иммунологии [6–8].

На сегодняшний день хирургия является основой лечения всех пациентов с ХГСО, и пациенты с мукозитом слизистой барабанной полости не являются исключением. Консервативное лечение проводится только при неосложненном обострении ХГСО и в качестве этапа подготовки к хирургическому вмешательству для повышения морфологического и функционального результата тимпанопластики. Возможности терапии данной категории пациентов крайне ограничены и, чаще всего, сводятся к использованию местных антимикробных и противовоспалительных препаратов<sup>1</sup> [3]. С целью снижения числа обострений ХГСО существенную роль играют возможные меры профилактики респираторных заболеваний, эффективное лечение

коморбидной патологии и уменьшение воздействий агрессивных экзогенных факторов [9].

Тимпанопластика у больных мукозитом является основным методом лечения и профилактики обострений. В пользу тимпанопластики при мукозите свидетельствуют многочисленные факты послеоперационной трансформации слизистой оболочки в нормально функционирующий эпителий у большинства прооперированных пациентов<sup>1</sup> [10].

Однако, несмотря на определенные успехи в миринго- и тимпанопластике за последние годы, лишь единичные работы посвящены хирургическому лечению ХГСО и мукозита среднего уха у детей [10]. В связи с этим мы решили представить собственный опыт ведения данной категории пациентов.

## СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С МУКОЗИТОМ СРЕДНЕГО УША

Был проведен ретроспективный анализ лечения 118 детей (61 мальчик, 57 девочек) в возрасте от 5 до 14 лет (средний возраст  $7,2 \pm 1,4$  года) с субтотальными и тотальными дефектами барабанной перепонки и мукозитом слизистой оболочки барабанной полости различной степени выраженности без холестеатомы, которые проходили лечение в отделении оториноларингологии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ» за последние 3 года.

Во время пребывания в стационаре всем детям перед операцией, кроме стандартных предоперационных обследований, проводили отопневмоскопию, компьютерную томографию (КТ) височных костей, определение проходимости слуховой трубы (по методу Вальсальвы, Тойби, Политцера), тональную пороговую аудиометрию, импедансометрию, эндоскопию полости носа, культуральное бактериологическое исследование отделяемого из среднего уха.

Учитывали интраоперационные находки и характер изменений в барабанной полости при отохирургических вмешательствах с микроскопическим контролем.

Провели анализ особенностей раннего послеоперационного периода данных пациентов на предмет тактики послеоперационного ведения и частоты развития осложнений.

Результат лечения пациентов оценивали в срок  $12 \pm 1$  нед. после выписки из стационара на основании сравнения результатов тональной пороговой аудиометрии до операции и через 3 мес. после проведения хирургического лечения. Во внимание также принимали субъективное мнение пациентов или их представителей (если это дети дошкольного и младшего школьного возраста) о результатах проведенного лечения.

Обработку данных проводили при помощи программы Microsoft Office Excel 2013. Оценивали количественные показатели: данные тональной пороговой аудиометрии до и после оперативного лечения. Оценку значимости различий средней арифметической показателя порога восприятия звуков по речевым частотам (500 Гц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц), измеренных до и после хирургического лечения, проводили с помощью парного t-критерия Стьюдента с критическим уровнем значимости 0,05.

Анализ данных анамнеза жизни детей с мукозитом позволил лишь констатировать факт наличия различных форм аллергических заболеваний у 38 (32,2%) пациентов,

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Хронический средний отит. 2021. (Электронный ресурс). URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/698\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/698_1) (дата обращения 02.04.2023).

что соотносится с интервалом значений по распространенности атопии в общей популяции [12]. По данным историй болезни ни один из пациентов не имел клинически подтвержденных иммунодефицитов, однако факт отсутствия полноценного иммунологического обследования не позволяет нам исключить различные легкие формы иммунной дисрегуляции.

По данным аудиометрии кондуктивная форма тугоухости 1-й степени выявлена у 82 (69,5%) больных, 1–2-й степени — у 27 (22,8%), смешанная тугоухость — у 9 (7,6%).

При КТ височных костей выявлены признаки деструкции височных костей и оссиккулярной системы у 15 (12,7%) детей.

По данным отоневростомии, акустической импедансометрии (на здоровом ухе) и эндоскопического исследования полости носа и носоглотки не было выявлено каких-либо особенностей, определяющих тактику лечения данных пациентов. У 77 (65,3%) детей в анамнезе были вмешательства на органах лимфоидного кольца (аденотомия ± тонзиллотомия) и/или ринохирургические вмешательства (турбинопластика и/или септопластика).

По данным оценки проходимости слуховой трубы на больном ухе тубарная дисфункция была выявлена у 107 (90,7%) пациентов.

По результату культурального микробиологического исследования материала из больного уха у 34 (28,8%) пациентов был получен рост *Pseudomonas aeruginosa*, у 26 (22%) — *Staphylococcus aureus*, у 21 (17,8%) выделены коагулазо-негативные стафилококки. У 31 (26,2%) пациента по данным заключения микробиологического культурального исследования роста бактериальной микрофлоры не получено.

Операции миринго- и тимпанопластика с ревизией барабанной полости и мастоида у детей проводились под микроскопическим контролем эндауральным или трансканальным доступом. После эндаурального разреза проводилась дезэпидермизация остатков барабанной перепонки, фиброзного кольца, формировался тимпаномеатальный лоскут. Осуществлялся визуальный осмотр барабанной полости, оссиккулярной системы, тимпанального устья слуховой трубы, переднего и заднего тимпанального перешейка.

Разнообразные изменения обнаружены в слизистой оболочке барабанной полости. Мукозит 1-го типа (секреторная стадия) выявлен у 79 (67%) детей, 2-го типа (гиперпластическая стадия) — у 31 (26%), 3-го типа (атрофическая стадия) — у 8 (6,7%). Оссиккулярная система была сохранена и подвижна в 62 (52,5%) случаях, в 39 (33%) случаях — сохранена, но плохо подвижна из-за мукозита слизистой оболочки. У 17 (14%) пациентов отмечалась резорбция лентикулярного отростка и частично длинного отростка наковальни. При мукозите 1-го типа слизистая оболочка барабанной полости не удалялась. Проводили ревизию тимпанального устья слуховой трубы, а также эпитимпанальных перешейков барабанной полости. При мукозите 2-го типа измененная слизистая оболочка удалялась в области тимпанального устья слуховой трубы, а также в области эпитимпанальных перешейков. При мукозите 3-й степени иссекалась слизистая оболочка промоториальной стенки барабанной полости, тимпанального устья слуховой трубы, эпитимпанальных перешейков. При необходимости проводилась ревизия латерального аттика и аддитуса на предмет наличия холестеатомы.

По анатомическому пути, в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса и изменений слизистой оболочки, при помощи моторной системы последовательно вскрывались латеральный аттик и аддитус.

Всем больным было проведено заполнение барабанной полости, тимпанального устья слуховой трубы, переднего и заднего тимпанального перешейка биорезорбируемым материалом на основе эстерифицированной гиалуроновой кислоты (материал MeroGel производства Medtronic, США). После заполнения операционной полости среднего уха данным материалом мы насыщали его раствором дексаметазона (от 2 до 4 мг), создавая эффект депо препарата, что способствовало ускорению разрешения реактивных воспалительных явлений и восстановлению слизистой оболочки барабанной полости. По нашему наблюдению, средний период резорбции данного материала в барабанной полости составлял 30–40 сут.

Закрытие перфорации выполнялось методикой подкладывания под сформированный тимпаномеатальный лоскут с помощью надхрящницы козелка (более плотный материал, не подверженный ретракции и способный выдержать длительное нарушение трофики).

В послеоперационном периоде всем пациентам назначались топические антибактериальная терапия, топические деконгестанты, смена повязки. Дети выписывались на амбулаторное наблюдение через 3 сут после хирургического лечения, через 14 сут приглашались для удаления гемостатической губки из слухового прохода, а также снятия швов и туалета наружного слухового прохода.

При контрольном осмотре через 12 нед. после операции в 11 (9,3%) случаях имел место диастаз в нижних отделах сформированной барабанной перепонки. Все эти пациенты были старше 13 лет.

При оценке изменения слуха до и после операции у 108 (92%) пациентов отмечали улучшение показателей. Так, до операции по данным тональной пороговой аудиометрии среднее значение порога восприятия звуков по речевым частотам составило  $35,8 \pm 5,27$  дБ, после операции —  $24,16 \pm 9,15$  дБ ( $p < 0,05$ ). При субъективной оценке пациентов и/или их представителей результат лечения был признан неудовлетворительным только у 3 (2,5%) больных.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной Л., 2012 г. р., обратился на консультацию в ГБУЗ «ДГКБ имени З.А. Башляевой ДЗМ». Жалобы на снижение слуха и гноетечение из левого уха.

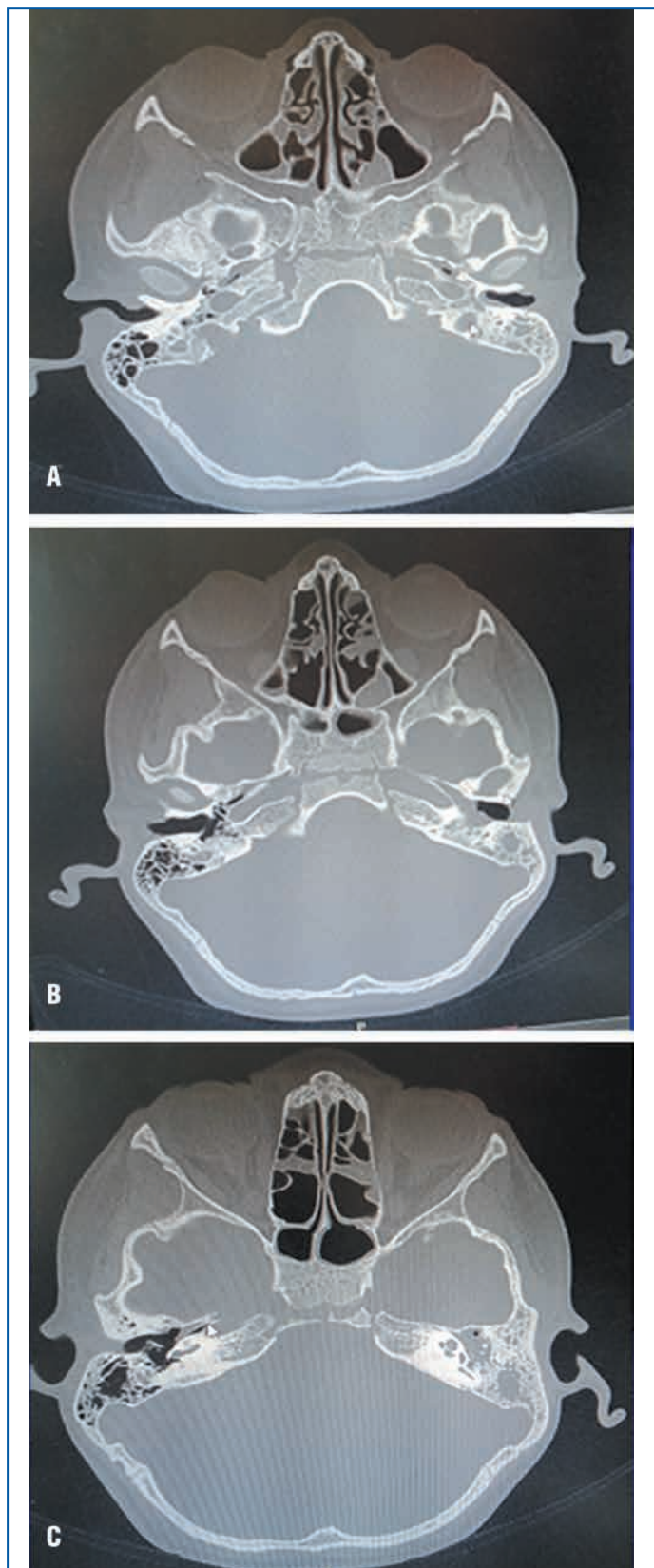
Из анамнеза известно, что ребенок наблюдался в поликлинике по месту жительства. С 6 лет родители стали замечать затруднение носового дыхания, в этом же возрасте впервые диагностирован средний отит левого уха. По поводу затруднения носового дыхания лечился амбулаторно в течение 1 года. Однако, со слов матери пациента, улучшение носового дыхания у него не наступало, стали отмечать снижение слуха. Проведена тимпанометрия: справа тип С, слева тип В. Аудиограмма — 1–2-я степень кондуктивной тугоухости. Рекомендована аденотомия в плановом порядке. Поступил на госпитализацию с диагнозом: гипертрофия аденоидов, левосторонний экссудативный средний отит в октябре 2019 г. Проведена шейверная аденотомия и миринготомия слева. Выписан домой в удовлетворительном состоянии, однако после хирургического лечения улучшение слуха у ребен-

ка не наступило. Под наблюдением оториноларинголога по месту жительства продолжили амбулаторное лечение. В ноябре 2019 г. ребенок госпитализирован по экстренным показаниям в отделение оториноларингологии с подозрением на левосторонний гнойный средний отит, мастоидит. Была выполнена КТ височных костей, диагноз подтвержден. Однако признаков деструкции костной ткани сосцевидного отростка слева не было выявлено, лечащим врачом было принято решение о проведении хирургического лечения в объеме левосторонней тимпаностомии. Уже через день после выписки из стационара мама ребенка отметила спонтанную экструзию тимпаностомической трубки у пациента. В течение последующих нескольких месяцев ребенок снова находился под амбулаторным наблюдением без улучшения самочувствия. В феврале 2020 г. ребенок в плановом порядке консультирован оториноларингологом одного из крупных лечебных учреждений. Был поставлен диагноз: хронический средний отит (мезотимпанит), дисфункция слуховой трубы слева. Была рекомендована ревизия носоглотки и антромастоидотомия слева. Родители ребенка отказались от проведения антромастоидотомии. В плановом порядке была выполнена ревизия носоглотки. При интраоперационном осмотре в области глоточных карманов многочисленные рубцы, отмечена плохая подвижность трубного валика. Проведено хирургическое вмешательство в объеме тубопластики на левом трубном валике. Ребенок снова выписан на амбулаторное наблюдение.

В августе 2020 г. ребенок по экстренным показаниям был госпитализирован в ГБУЗ «ДГКБ имени З.А. Башляевой ДЗМ» с диагнозом: левосторонний гнойный средний отит (мезотимпанит). Проведено обследование пациента, включающее отомикроскопию, эндоскопию полости носа и носоглотки, КТ височных костей (рис. 1). По данным тональной пороговой аудиометрии выявлена левосторонняя кондуктивная тугоухость 1–2-й степени.

С учетом результатов обследования по факту купирования обострения была предложена ревизия барабанной полости левого уха в плановом порядке. В сентябре 2020 г. выполнена операция: ревизия барабанной полости слева с миринопластикой эндоуральным доступом под микроскопическим контролем. При интраоперационном осмотре выявлена утолщенная барабанная перепонка с перфорацией в нижних отделах (рис. 2).

В барабанной полости визуализировали отечную, полипнозно измененную слизистую оболочку в области тимпанального устья слуховой трубы, эпитимпанальных перешейков, а также переднего эпитимпанального синуса. Осскулярная система была не изменена, подвижность слуховых косточек ограничена из-за мукозита слизистой оболочки барабанной полости. Признаков холестеатомы и деструкции кости не выявлено. Проведено иссечение измененной слизистой оболочки в пределах здоровых тканей. Барабанная полость выполнена депрепаратом с раствором дексаметазона в дозе 4,0 мг. Перфорация барабанной перепонки закрыта перихондрием, взятым из хряща козелка. Наружный слуховой проход выполнен гемостатической губкой. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан из стационара на 3-и сутки после операции. Через 20 дней при контрольном осмотре выполнено удаление губки и швов из наружного слухового прохода, удалена тимпаностомическая трубка.



**Рис. 1.** Данные КТ пациента Л. перед операцией.

А, В, С — на серии КТ-снимков в аксиальной проекции ячеистость мастоида сохранена, ячейки заполнены патологическим мягкотканым субстратом (отек слизистой оболочки) без деструктивных явлений. Барабанная полость также выполнена отечной слизистой оболочкой

**Fig. 1.** Preoperative CT scan of patient L.

Axial CT images (A, B, C) show that cellularity of the mastoid process is preserved, cells are filled with pathological soft substrate (mucosal edema) without destruction. The tympanic cavity is also filled with edematous mucosa

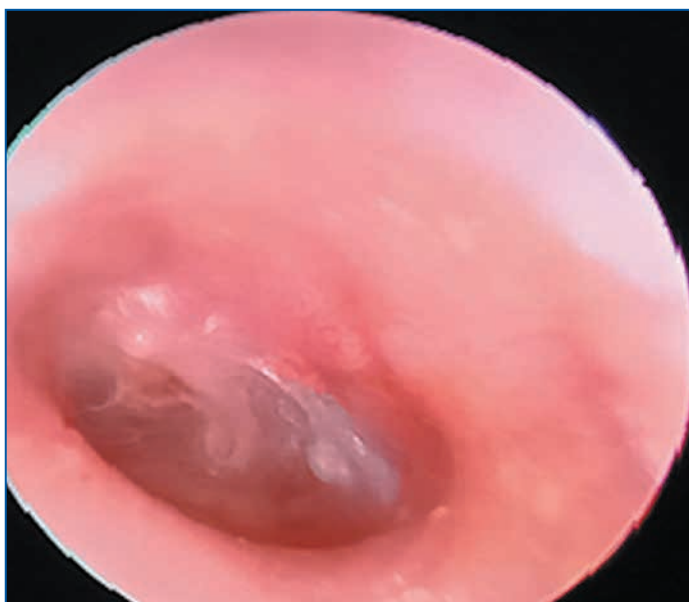


**Рис. 2.** Отоскопическая картина перед операцией (левое ухо) пациента Л.

Отмечается перфорация барабанной перепонки с озоделельными краями в нижних отделах. Видна полипнозно измененная, отечная слизистая оболочка барабанной полости – слизистое отделяемое, истекающее в наружный слуховой проход

**Fig. 2.** Preoperative otoscopy (left ear) of patient L.

Eardrum perforation with calloused edges in the lower parts is noted. Polypous, edematous mucosa of the tympanic cavity is seen (mucous discharge flowing into the external auditory canal)



**Рис. 3.** Отоскопическая картина пациента Л. через 3 мес. после операции.

На эндодотографии восстановленная барабанная перепонка с четкими контурами, без признаков воспаления

**Fig. 3.** Otoscopy, 3 months after surgery of patient L.

Endophoto of a repaired eardrum with regular contours, no signs of inflammation

При контрольном осмотре через 3 мес. отмечали отсутствие перфорации барабанной перепонки при ее удовлетворительной подвижности во время проведения отомоскопии (рис. 3).

По данным тональной пороговой аудиометрии получены нормальные показатели слуха с двух сторон. Субъективно пациент и его родители оценили результат проведенного лечения как отличный. В ходе динамического наблюдения за пациентом в течение последующих 2 лет не отмечали ни одного эпизода среднего отита.

Полученные нами результаты показывают целесообразность применения биорезорбируемого препарата на основе эстрифицированной гиалуроновой кислоты с раствором дексаметазона при хирургическом лечении детей с хроническими средними отитами и мукозитом и одновременным выполнением мирингопластики и тимпаноластики, начиная с дошкольного возраста. Это способствует повышению качества жизни ребенка (сухое, безопасное ухо), а также социальной адаптации ребенка в обществе в связи с улучшением слуховой функции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мукозит является самой распространенной формой ХГСО в педиатрической практике, что обуславливает необходимость врачам амбулаторно-поликлинического звена проявлять настороженность для своевременного выявления данной категории пациентов и проведения адекватной диагностики. Ввиду недостаточно изученных этиологии и патогенеза консервативное лечение обосновано лишь в период неосложненного обострения ХГСО. Наиболее эффективным способом лечения мукозита слизистой барабанной полости является своевременное проведение мирингопластики и тимпаноластики. По нашему мнению, большое значение имеет использование топических противовоспалительных препаратов (дексаметазона) в раннем послеоперационном периоде, однако требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности данного компонента лечения.

## Литература / References

1. Крюков А.И., Гаров Е.В., Зеликович Е.И. и др. Клинико-рентгенологическая диагностика степени мукозита у больных хроническим гнойным средним отитом. Вестник оториноларингологии. 2014;6:12–16. DOI: 10.17116/otorino2014612-16.  
[Krukov A.I., Garov E.V., Zelikovich E.I. et al. Clinical and roentgenological diagnostics of the severity of mucositis in the patients presenting with chronic suppurative otitis media. Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2014;6:12–16 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/otorino2014612-16.
2. Zakzouk S.M., Hajjaj M.F. Epidemiology of chronic suppurative otitis media among Saudi children--a comparative study of two decades. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2002;62(3):215–218. DOI: 10.1016/s0165-5876(01)00616-4.
3. Гаров Е.В., Гутиева Т.Х. Комплексное воздействие на слизистую оболочку барабанной полости при хроническом мезотимпаните. Лечебное дело. 2011;4:55–60.  
[Garov E.V., Gutieva T.H. Complex effect on the mucous membrane of the tympanic cavity in chronic mesotympanitis. Lechebnoe delo. 2011;4:55–60 (in Russ.)].
4. Пятакина О.К., Крюков А.И., Гаров Е.В. О классификации хронического гнойного среднего отита. Российская оториноларингология. 2016;3(82):207–208.  
[Ptyakina O.K., Krukov A.I., Garov E.V. The classification of chronic purulent otitis media. Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2016;3(82):207–208 (in Russ.)].
5. Tarabichi M., Najmi M. Site of eustachian tube obstruction in chronic ear disease. Laryngoscope. 2015;125(11):2572–2575. DOI: 10.1002/lary.25330.
6. Si Y., Zhang Z.G., Chen S.J. et al. Attenuated TLRs in middle ear mucosa contributes to susceptibility of chronic suppurative otitis media. Hum Immunol. 2014;75(8):771–776. DOI: 10.1016/j.humimm.2014.05.009.

7. Bhutta M.F., Thornton R.B., Kirkham L.S. et al. Understanding the aetiology and resolution of chronic otitis media from animal and human studies. *Dis Model Mech.* 2017;10(11):1289–1300. DOI: 10.1242/dmm.029983.
8. Monroy G.L., Hong W., Khampang P. et al. Direct Analysis of Pathogenic Structures Affixed to the Tympanic Membrane during Chronic Otitis Media. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;159(1):117–126. DOI: 10.1177/0194599818766320.
9. Воробьева М.П., Карпова Е.П., Тулупов Д.А. и др. Факторы риска и клинические особенности течения рецидивирующего среднего отита у детей. *Вестник оториноларингологии.* 2022;87(1):9–13. DOI: 10.17116/otorino2022870119.
- [Vorobyeva M.P., Karpova E.P., Tulupov D.A. et al. Risk factors and clinical features of the course of recurrent acute otitis media in children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2022;87(1):9–13 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino2022870119.
10. Schilder A.G., Marom T., Bhutta M.F. et al. Panel 7: Otitis Media: Treatment and Complications. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156(4 suppl):S88–S105. DOI: 10.1177/0194599816633697.
11. Богомильский М.Р., Полуниин М.М., Минасян В.С. и др. Трансканальные эндоскопические операции на среднем ухе у детей с хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии.* 2021;86(1):25–29.
- [Bogomilsky M.R., Polunin M.M., Soldatskiy Yu.L. et al. Transcanal endoscopic middle ear surgery in children with chronic suppurative otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2021;86(1):25–29 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20218601125.
12. Global atlas of allergy. Akdis C.A., Agache I., eds. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*; 2014.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Наумов Олег Геннадьевич** — к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии им. проф. Б.В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-8243-8385.

**Карпова Елена Петровна** — заведующая кафедрой детской оториноларингологии им. проф. Б.В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-8292-9635.

**Тулупов Денис Андреевич** — к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии им. проф. Б.В. Шеврыгина

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0001-6096-2082.

**Контактная информация:** Наумов Олег Геннадьевич, e-mail: olegnaumov.68@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 04.05.2023.**

**Поступила после рецензирования 30.05.2023.**

**Принята в печать 20.06.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Oleg G. Naumov** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Prof. B.V. Shevrygin Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8243-8385.

**Elena P. Karpova** — Head of the Prof. B.V. Shevrygin Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8292-9635.

**Denis A. Tulupov** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Prof. B.V. Shevrygin Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6096-2082.

**Contact information:** Oleg G. Naumov, e-mail: olegnaumov.68@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 04.05.2023.**

**Revised 30.05.2023.**

**Accepted 20.06.2023.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-10

## Образование в хиазмально-селлярной области у пациента с фиброзной дисплазией в практике оториноларинголога (клиническое наблюдение)

М.М. Хапаева<sup>1</sup>, Р.Т. Жубоев<sup>2</sup>, И.А. Хакуашева<sup>1</sup><sup>1</sup>Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия<sup>2</sup>ООО «Центральная поликлиника», Нальчик, Россия

### РЕЗЮМЕ

Новообразования головного мозга в начале своего развития носят бессимптомный характер или проявляются незначительными неспецифическими признаками. Носовое кровотечение является одним из самых распространенных видов экстренной ЛОР-патологии, проявлением новообразований головного мозга и послеоперационных осложнений. В статье представлено описание пациента 35 лет, обратившегося к оториноларингологу с жалобами на носовые кровотечения. Из анамнеза стало известно, что ранее пациент перенес трансфеноидальное удаление опухоли в связи с выявленным по данным компьютерной томографии (КТ) новообразованием в хиазмально-селлярной области. Природу новообразования на тот момент установить не удалось ввиду открывшегося интраоперационно артериального кровотечения. Для уточнения природы кровотечений проведена КТ-ангиография, на которой были обнаружены множественные артерио-венозные мальформации сосудов головного мозга. Особенностью пациента стало выявленное на КТ диффузное поражение костей черепа и лицевого скелета, характерное для фиброзной дисплазии, диагноз впервые был выставлен в возрасте 12 лет. Обсуждается дальнейшая тактика ведения пациента с рецидивирующими носовыми кровотечениями и возникшими трудностями дыхания с учетом мультидисциплинарного подхода.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артерио-венозные мальформации, перфорация перегородки носа, опухоль хиазмально-селлярной области, ячейки решетчатой кости, фиброзная дисплазия, биопсия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Хапаева М.М., Жубоев Р.Т., Хакуашева И.А. Образование в хиазмально-селлярной области у пациента с фиброзной дисплазией в практике оториноларинголога (клиническое наблюдение). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(8):549–556. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-10.

## Tumor in the chiasmo-sellar region of a patient with fibrotic dysplasia: practice of an otorhinolaryngologist (case report)

М.М. Khapaeva<sup>1</sup>, R.T. Zhuboev<sup>2</sup>, I.A. Khakuasheva<sup>1</sup><sup>1</sup>Kh.M. Berbekov Kabardian-Balkar State University, Nalchik, Russian Federation<sup>2</sup>Central Polyclinic LLC, Nalchik, Russian Federation

### ABSTRACT

Cerebral tumors at their onset are asymptomatic or manifest in minor nonspecific signs. Nosebleed is considered one of the most common types of ENT emergency, a manifestation of brain tumors and postoperative complications. The article presents a case of a 35-year-old male patient who visited an otorhinolaryngologist with complaints of nosebleeds. Anamnesis showed that the patient had previously undergone transsphenoidal tumor resection due to the tumor in the chiasmo-sellar region detected by computed tomography (CT). Tumor nature at that moment could not be established due to intraoperative hemorrhage. CT angiography was performed to clarify the nature of hemorrhage, which revealed multiple brain arteriovenous malformations. CT also revealed a pattern of the patient: the diffuse bone lesion of the skull and facial skeleton, characteristic of fibrous dysplasia, which was first diagnosed at the age of 12. The article discusses further tactics of patient management with recurrent nosebleeds and breathing difficulties, taking into account a multidisciplinary approach.

**KEYWORDS:** arteriovenous malformations, nasal septal perforation, tumor of the chiasmo-cellular region, ethmoidal air cells, fibrous dysplasia, biopsy.

**FOR CITATION:** Khapaeva M.M., Zhuboev R.T., Khakuasheva I.A. Tumor in the chiasmo-sellar region of a patient with fibrotic dysplasia: practice of an otorhinolaryngologist (case report). Russian Medical Inquiry. 2023;7(8):549–556 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-10.

### ВВЕДЕНИЕ

Опухоли мозга среди онкологических заболеваний занимают второе место после острого лимфобластного лейкоза. Заболеваемость первичными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) составляет 3,2–3,5 случая на 100 тыс. населения в год, из них 20% — это опу-

холи гипоталамо-гипофизарной системы. К ним относятся краниофарингиомы, герминомы, глиомы зрительных путей / дна III желудочка, аденомы гипофиза, а также гамартомы гипоталамуса и супраселлярные арахноидальные кисты. Анатомическая близость опухолей этой локализации к зрительным путям, сосудам основания мозга,

важнейшим нейроэндокринным центрам обуславливает сложность их хирургического лечения. На сегодняшний день выживаемость больных с доброкачественными опухолями мозга составляет более 90%, злокачественными — более 75% [1, 2]. Этому способствуют широкие диагностические возможности — использование компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ, МРТ). Объемные образования гипофизарно-гипоталамической области или, как в последние годы чаще называют, хиазмально-селлярной области, составляют от 12 до 30% от всех внутричерепных образований. В хиазмально-селлярной области преимущественно выявляют объемные образования, локализующиеся в проекции гипофиза и супраселлярной цистерны [3]. Поскольку тактика лечения и прогноз при этих двух опухолях различны, важно проводить точную дифференциальную диагностику между макроаденомами гипофиза и краниофарингиомами. Диагностика солидных опухолей обычно не представляет больших сложностей и выполняется с использованием известных методов исследования. В то же время диагностика кистозных форм опухолей представляет большие трудности и во многих случаях с использованием стандартных методов невозможна [3].

Случаи носового кровотечения (эпистаксиса) встречаются в практике ЛОР-врачей довольно часто. Их доля в структуре обращений составляет около 10%. Опухоли и их послеоперационные осложнения являются одной из причин [4].

Представляем клиническое наблюдение пациента, поводом для обращения к врачу-оториноларингологу у которого стало носовое кровотечение, возникшее после удаления новообразования основания черепа.

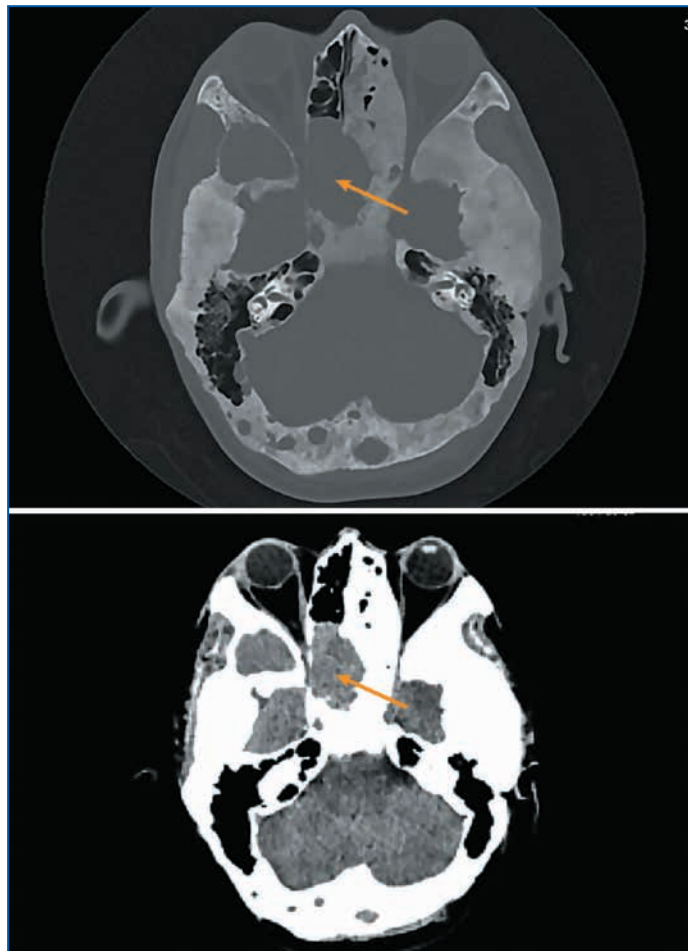
## Клиническое наблюдение

Пациент М., 35 лет, в июне 2022 г. обратился в ООО «Центральная поликлиника» (г. Нальчик) на прием к оториноларингологу с жалобами на кровотечения из носа после хирургического вмешательства.

Из анамнеза заболевания известно, что в сентябре 2021 г. по причине головокружений пациент был направлен на КТ головного мозга (рис. 1). При обследовании впервые было выявлено диффузное поражение костей основания и свода черепа, лицевого скелета с деформацией и участками неравномерного вздутия, нарушение структуры с нивелировкой разницы между корковым и губчатым слоем, наличие множественных участков разрежения, полиостальное поражение костей (фиброзная дисплазия). Также впервые обнаружено образование основания черепа в хиазмально-селлярной области неизвестной этиологии.

После проведенного обследования пациент от лечения отказался. С сентября 2021 г. по март 2022 г. к врачам не обращался, пока не начало беспокоить двоение в глазах.

На повторной КТ головного мозга от марта 2022 г. констатировали увеличение образования основания черепа вдвое по сравнению с данными КТ от сентября 2021 г. (рис. 2). Объемное образование в проекции тела основной кости, клеток решетчатой кости, задних отделов полости носа, в проекции турецкого седла, параселлярно в обе стороны, имеется замещение ската на протяжении верхней и средней трети. Определяется распространение процесса в область крылонебной ямки справа и в структуры большо-

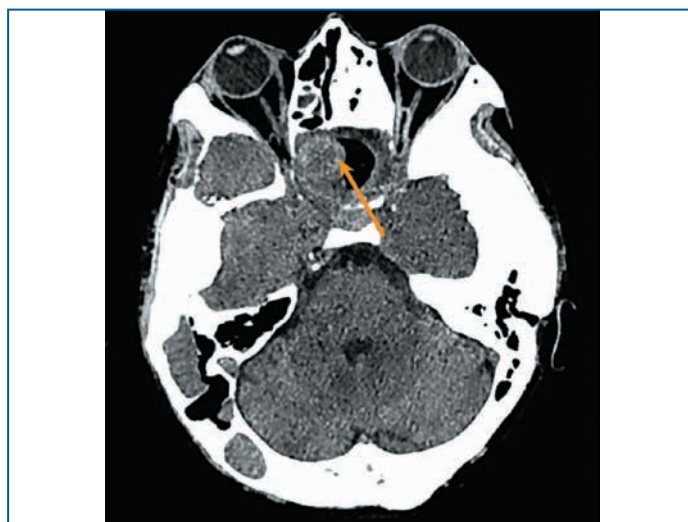


**Рис. 1.** Данные КТ головного мозга (сентябрь 2021 г.) в аксиальной проекции.

*Полиостальное поражение костей черепа как проявление фиброзной дисплазии. Объемное образование основания черепа в хиазмально-селлярной области неизвестной этиологии (указано стрелкой)*

**Fig. 1.** Brain CT data (September 2021) in axial projection.

*Polyostotic lesion form of the skull bones as a manifestation of fibrous dysplasia. Space-occupying mass of the skull base in the chiasmatic region of unknown etiology (indicated by the arrow)*



**Рис. 2.** Данные КТ головного мозга (март 2022 г.) в аксиальной проекции: увеличение образования вдвое при сравнении с КТ от сентября 2021 г.

**Fig. 2.** Brain CT data (March 2022) in axial projection: tumor doubling versus CT dated September 2021

го крыла основной кости справа. Нижний полюс новообразования распространяется в носо- и ротоглотку.

Из анамнеза жизни известно, что диагноз фиброзной дисплазии впервые был поставлен в 12 лет после перелома ноги. Однако вовлечение костей черепа на тот момент не было установлено ввиду отсутствия дообследования. В 2004 г. был проведен остеосинтез костей левой руки, в 2007 г. — остеопластика левой бедренной и большеберцовой костей. В апреле 2013 г. была проведена левосторонняя гемигепатэктомия по поводу гепатоцеллюлярного рака рТЗН1М0.

После проведенного КТ головного мозга в начале апреля 2022 г. пациент направлен нейрохирургами и госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (далее НМИЦН) для хирургического лечения. Выполнена эндоскопическая трансфеноидальная попытка биопсии и парциального удаления опухоли основания черепа, но в связи с интенсивным артериальным кровотечением из носа она не была завершена. Проведена эндоваскулярная эмболизация стромы и питающих сосудов образования клеевой композицией и микроэмболами PVA (с доступом через правое бедро). Спустя сутки выполнено повторное эндоскопическое трансфеноидальное парциальное удаление новообразования основания черепа.

Заключение патоморфологического исследования: сгустки крови, детрит с примесью нейтрофилов, эмболические массы, единичные микроскопические фокусы коагулированной слизи с железами. Убедительных признаков опухоли в пределах исследуемого биоптата не обнаружено. Опухоль остается неверифицированной.

В послеоперационном периоде на фоне постгеморрагической анемии и тромбоцитопении проводили трансфузию компонентов донорской крови, через 3 дня однократно назначен стимулятор гемопоэза.

Через 1 нед. после оперативного вмешательства пациент стал предъявлять жалобы на покраснение, болезненность и отечность правого бедра, отмечено повышение температуры тела до 38,8 °С. По данным УЗИ исключен тромбоз вен нижних конечностей, но отмечался выраженный отек жировой клетчатки правого бедра. Хирургом поставлен диагноз: эритематозно-геморрагическая рожа правой

нижней конечности. В связи с этим пациент был переведен в отделение гнойной хирургии. Назначена антибактериальная терапия. По поводу тромбоцитопении снова проведена инфузия тромбоцитов. Результатом терапии стала положительная динамика в виде регресса отечности и местного воспаления.

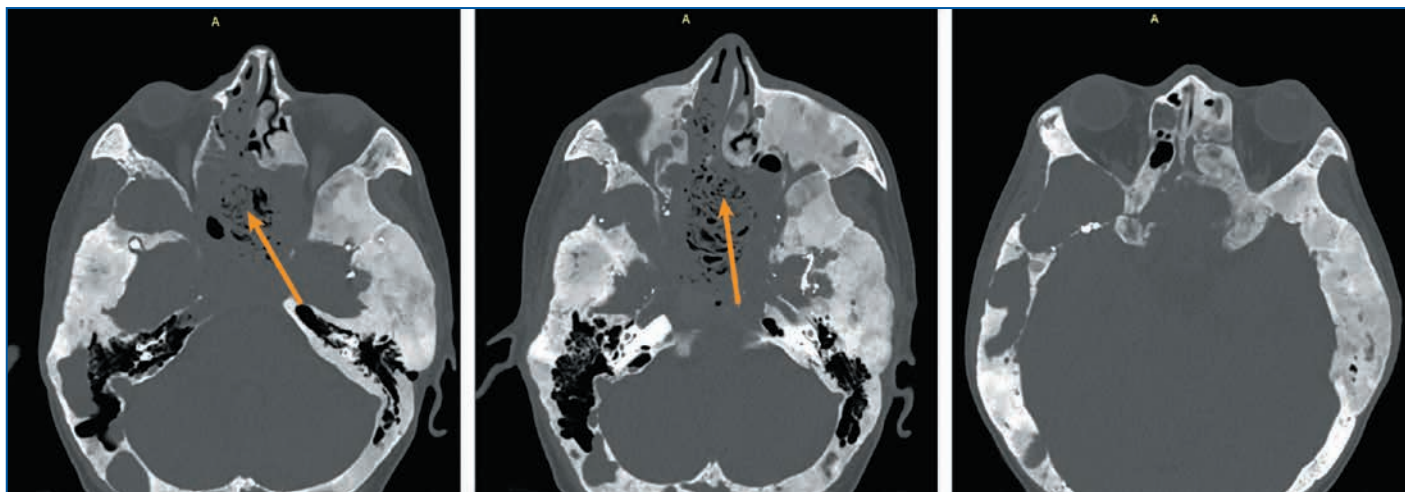
Пациент выписан с диагнозом: объемное образование основания черепа. Сопутствующие заболевания: полиостальная фиброзная дисплазия. Высокодифференцированный печеночно-клеточный рак, псевдожелезистый вариант строения рТЗН1М0, стадия IVA, II кл. группа. Острая постгеморрагическая анемия.

После выписки находился в удовлетворительном состоянии, жалоб не предъявлял, к врачам не обращался.

Настоящее обращение (июнь 2022 г.) пациента к врачу-оториноларингологу в ООО «Центральная поликлиника» связано с появлением эпизодов кровотечения из правой половины носа. Для определения дальнейшей тактики совместно с нейрохирургами была назначена МСКТ головного мозга: на фоне послеоперационных изменений определяется полость на месте удаленной опухоли хиазмально-селлярной области (рис. 3).

По данным церебральной ангиографии и спиральной КТ-ангиографии, которые были проведены в ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава КБР г. Нальчика (далее РКБ), определяется зона патологического накопления контраста в ложе удаленной опухоли (рис. 4). Визуализируются множественные артерио-венозные мальформации в бассейне левой подъязычной артерии, правой позвоночной артерии, среднемозговой артерии и в области задних ячеек решетчатой кости. Правые поперечный и сигмовидный венозные синусы аневризматически расширены до 32 мм на всем протяжении.

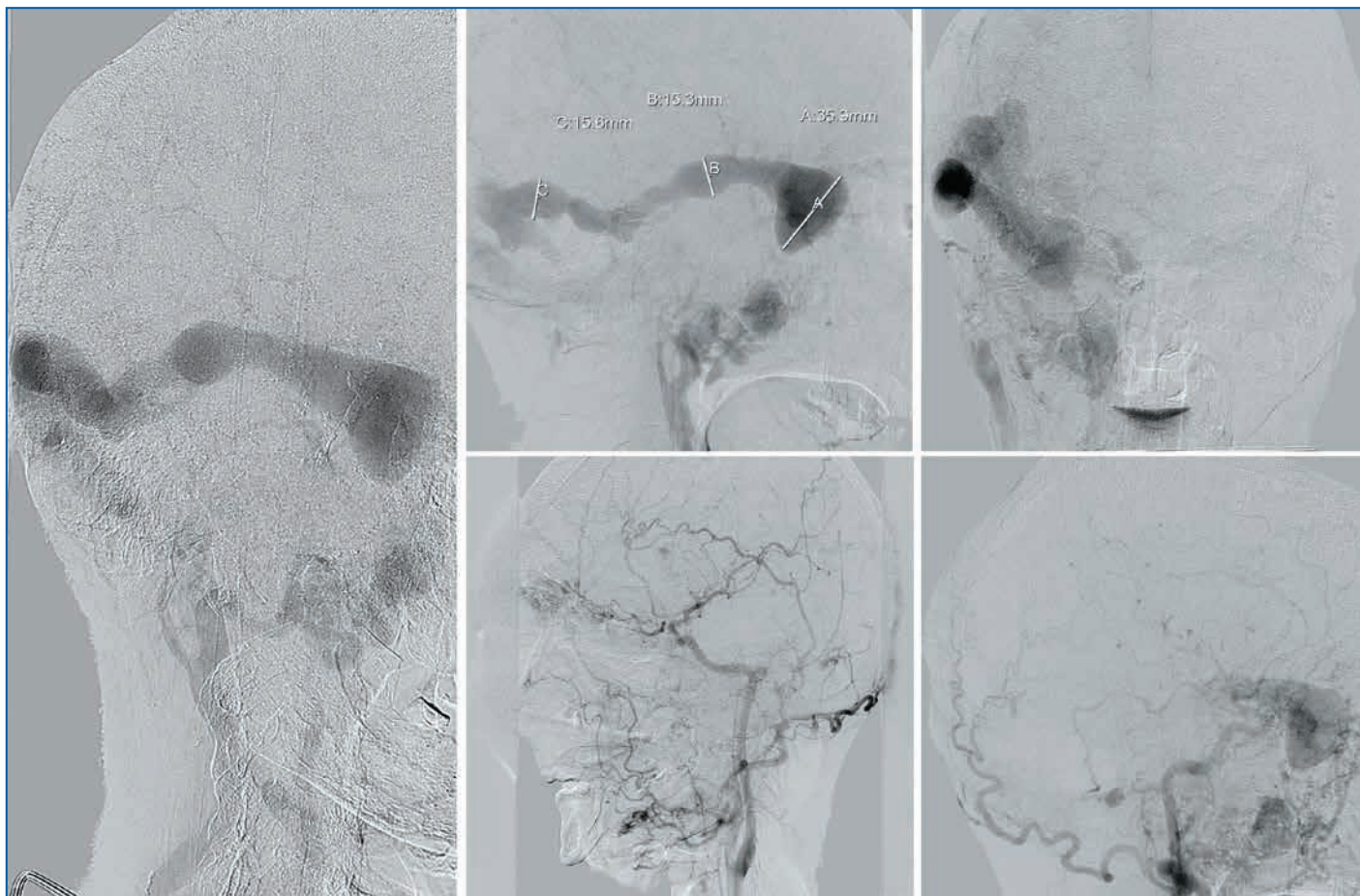
Было принято решение госпитализировать в НМИЦН для проведения эндоскопической трансфеноидальной ревизии операционной раны с предварительной эндоваскулярной эмболизацией питающих оставшуюся часть опухоли сосудов в срочном порядке. В июне, сразу после поступления, выполнена передняя тампонада полости носа и ротоглотки по причине вновь открывшегося профузного носового кровотечения. На следующий день проведена эмболизация артерио-венозных свищей



**Рис. 3.** Данные КТ головного мозга (июнь 2022 г.) в аксиальной проекции: полость на месте удаленной опухоли в хиазмально-селлярной области

**Fig. 3.** Brain CT data (June 2022) in axial projection: a cavity at the site of an excised tumor in the chiasmo-sellar region





**Рис. 4.** Данные церебральной ангиографии: множественные артерио-венозные мальформации  
**Fig. 4.** Cerebral angiography data: multiple arteriovenous malformations

области носа и ротоглотки после ангиографии. Афферентами являются многочисленные мелкие ветви бассейнов обеих наружных сонных артерий, верхнечелюстных артерий проксимальнее эмболизированного ранее уровня; правая лицевая артерия; конечные веточки левой глоточной артерии; многочисленные мелкие веточки кавернозных сегментов обеих внутренних сонных артерий, а также обеих глазных артерий. Отток осуществляется по двум расширенным шарообразным венам справа: по меньшей по размерам вене кровь поступает в наружную яремную вену по крылонебному сплетению; крупная шарообразно расширенная вена впадает в правый латеральный синус, далее во внутреннюю яремную вену. Кроме того, есть множественные изменения, которые больше всего напоминают пиально-дуральные артерио-венозные мальформации: в задней черепной ямке, левой орбите, правой и левой заднелобных областях (экстракраниально), справа на основании черепа.

Несмотря на то, что кровоточащий сосуд не обнаружен, принято решение о проведении эндоваскулярной эмболизации бассейнов наружной сонной артерии с двух сторон. Последовательно катетеризированы и эмболизированы до появления симптома стоп-контраста микроэмболами PVA (эмболизирующий агент) 255 — 355 — 500 — 750 — 1000 мкм правая наружная сонная артерия и лицевая артерия; затем левая наружная сонная артерия и левая глоточная артерия.

Через 1 нед. после операции проведена контрольная КТ-ангиография сосудов головного мозга, в ходе которой

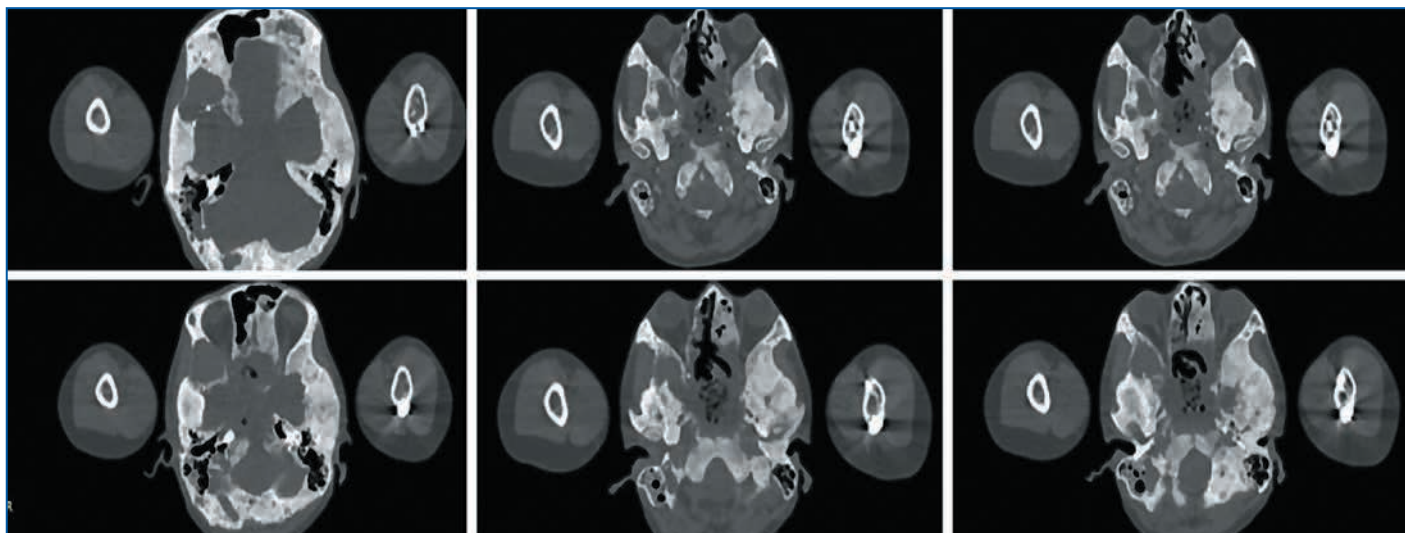
выявлено интенсивное контрастирование дефектов свода, основания черепа, а также образования в области дефекта основания черепа на уровне задних ячеек решетчатой кости. В связи с этим проведено эндоскопическое парциальное удаление образования основания черепа с пластиковой дефекта основания черепа ауто- и алломатериалами. При морфологическом исследовании убедительных признаков опухолевого роста в пределах биоптата не обнаружено, опухоль снова неverified.

За время нахождения в ОРИИТ НМИЦН в связи с анемией, тромбоцитопенией, нарушениями системы гемостаза пациенту проводились гемотрансфузии эритроцитарной массы, плазмы, тромбоцитарной массы.

После длительного нахождения на ИВЛ было выполнено эндоскопическое стентирование трахеи по причине рубцового стеноза. С учетом сохраняющегося риска кровотечения и отсутствия флотирующего тромба в венах нижних конечностей принято решение не проводить противотромботическую терапию в связи с сохраняющимся высоким риском кровотечения.

После стабилизации состояния у пациента не отмечалось признаков воспаления и носового кровотечения. Для определения объема дальнейшего лечения назначена МРТ головного мозга с контрастным усилением, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) всего организма (рис. 5).

Кости основания и свода черепа, лицевого скелета утолщены (до 26 мм), неоднородной структуры. После внутривенного введения контрастного препарата опре-



**Рис. 5.** Данные ПЭТ-КТ головного мозга: изменения в основании черепа с умеренным гиперметаболизмом фтордезоксиглюкозы по периферии послеоперационной области соответствуют послеоперационным изменениям

**Fig. 5.** Brain PET-CT data: changes in the skull base with moderate hypermetabolism of fluorodeoxyglucose on the peripheral postoperative area correspond to postoperative changes

деляется его неоднородное накопление в костных структурах. Верхнечелюстные пазухи, часть основной пазухи, часть решетчатого лабиринта, левая лобная пазуха заполнены патологическими костными массами. В ячейках сосцевидных отростков височных костей, в части ячеек пирамиды правой височной кости патологический субстрат.

Заключение: по периферии частично разрушенных костных структур клиновидной и решетчатой костей участки уплотнения без четких контуров, с выраженной гиперфиксацией фтордезоксиглюкозы. На фоне разрушенных стенок основной пазухи и клеток решетчатой кости визуализируются включения воздуха. Определяется физиологическое повышенное накопление радиофармпрепарата в головном мозге, лимфоидной ткани ротоглотки, слюнных железах.

Кроме того, визуализировались многочисленные очаги в печени, один из которых на уровне сегмента S7 с патологическим метаболизмом фтордезоксиглюкозы. Для исключения метастатической природы подозрительных очагов дополнительно проведено гистологическое исследование и анализ на  $\alpha$ -фетопротеин. В заключении: фрагмент паренхимы печени с нарушенной гистоархитектоникой и участками кровоизлияний.  $\alpha$ -Фетопротеин 2,1 (0,0–8,8) МЕ/мл от 09.08.2022. Метастатическая природа очагов исключена.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдением соответствующих специалистов по месту жительства.

В середине августа 2022 г. проходил стационарное лечение в ЛОР-отделении РКБ по поводу обострения хронического ларингита. Результаты лабораторных исследований представлены в таблице.

При видеобронхоскопии — эндоскопические признаки кандидозного фарингита и кандидозного ларингита. рубцовая стриктура верхней трети трахеи до 2/3 ее просвета (компенсированная по данным сатурации ( $SpO_2$ ) и частоты дыхательных движений в покое) — состояние после длительного пребывания на ИВЛ.

Состояние на фоне проведенного лечения с улучшением, при непрямой ларингоскопии — воспалительные

явления стихают, слизистая оболочка умеренно гиперемирована, фибриновый налет в небольшом количестве, сохраняется умеренная отечность черпаловидных хрящей, надгортанника, пальпация гортани безболезненна. Голосовая щель достаточна для дыхания, истинные голосовые складки серые, при фонации подвижные, смыкаются полностью. Другие ЛОР-органы без видимой патологии.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. С августа по ноябрь состояние стабильное, ввиду отсутствия жалоб к врачу не обращался.

В ноябре 2022 г. поступил в ЛОР-отделение РКБ с профузным носовым кровотечением, которое началось в покое. Два раза проводилась передняя тугая тампонада носа, медикаментозная терапия этамзилатом, транексамовой кислотой и инфузия тромбоцитов. В течение 1 мес. пациент находился на стационарном лечении по причине повторяющихся кровотечений и выраженной тромбоцитопении. После купирования кровотечения была проведена КТ-ангиография сосудов головного мозга. Заключение: сохраняется интенсивное контрастирование дефектов свода и основания черепа, возможно, вследствие деструкции стенок поперечного и сигмовидного синуса; описанное ранее образование в области основания черепа на уровне задних ячеек решетчатой кости справа и у скала достоверно не визуализируется; полость носа затампонирована, барабанная полость, антрум и ячейки сосцевидного отростка справа тотально заполнены патологическим субстратом.

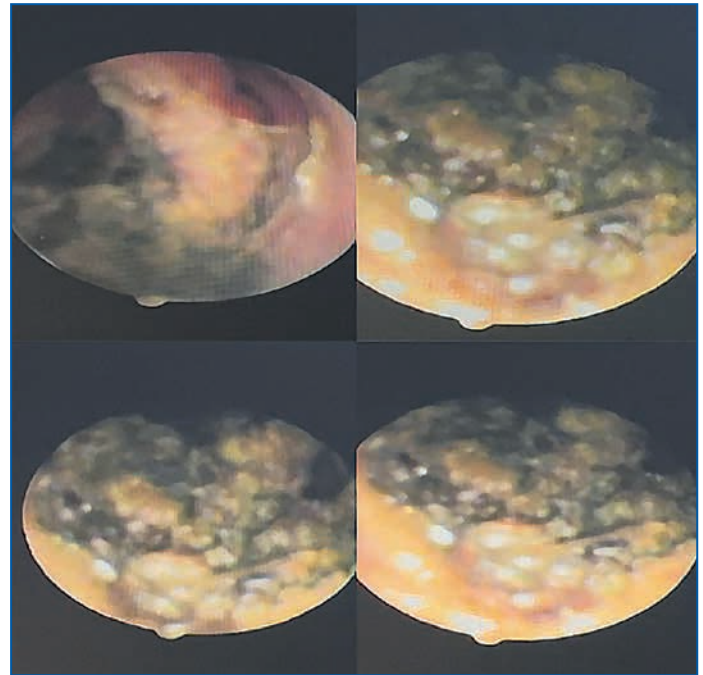
Состояние на момент выписки относительно удовлетворительное, но из-за повторяющихся кровотечений рекомендовано дообследование в НМИЦН.

В начале декабря 2022 г. пациент поступил в НМИЦН с профузным носовым кровотечением. Выполнена эндоскопическая трансназальная транссфеноидальная остановка кровотечения из ложа удаленного новообразования клиновидной пазухи. Через 5 дней удалена носовая тампонада.

При контрольном осмотре ЛОР-врачом признаков носового кровотечения или назальной ликвореи нет.

**Таблица.** Результаты лабораторных исследований пациента**Table.** Laboratory test results of the patient

Показатель Indicator	Значение показателя Indicator value	Норма Norm
Гемоглобин, г/л / Hb count, g/L	92	110–165
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ / RBC count, $\times 10^{12}/L$	3,7	3,8–5,8
Гематокрит, % / PCV, %	34,8	35,0–50,0
Средний объем эритроцита, fl Mean corpuscular volume, fl	99,9	80–99
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг Mean corpuscular haemoglobin, pg	35,1	26,5–33,5
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л / Mean corpuscular hemoglobin concentration, g/L	351	320,0–360,0
Ширина распределения эритроцитов, % RBC distribution width, %	15,5	10,0–15,0
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/hour	30	2–10
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ / Platelets, $\times 10^9/L$	48	100–300
Средний объем тромбоцита, fl Mean platelet volume, fl	35,1	7–11
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, % / Platelet distribution width, %	15,7	10,0–18,0
Тромбокрит, % / PCT, %	0,047	0,1–0,5
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ / WBC count, $\times 10^9/L$	3,7	4,0–10,0
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	14,7	20,0–50,0
Гранулоциты, % / Granulocytes, %	74,7	40,0–70,0
<b>Биохимический анализ крови / Biochemical blood test</b>		
АСТ, Ед/л / AST, units/L	81	<b>До 30</b> Up to 30
АЛТ, Ед/л / ALT, units/L	81	<b>До 34</b> Up to 34
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, $\mu\text{mol}/L$	68	44–80
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	19,4	3,2–7,3
Общий билирубин, ммоль/л Total bilirubin, mmol/L	26,8	8,5–20,8
ГГТ, Ед/л / GGT, units/L	72	<b>У мужчин</b> In male — 49
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	21	<b>Менее 10</b> Less than 10
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	58,25	65–85
Альбумин, г/л / Albumin, g/L	28	40,2–47,6
<b>Коагулограмма / Coagulogram</b>		
Протромбиновый индекс, % Prothrombin index, %	69	80–120
МНО, с / INR, s	1,52	0,85–1,15

**Рис. 6.** Эндоскопическая картина полости носа: истонченная слизистая оболочка полости покрыта желто-зелеными корками**Fig. 6.** Endoscopic view of the nasal cavity: thinned mucous membrane within the cavity is covered with yellow-green crusts

В общем анализе крови: постгеморрагическая нормоцитарная анемия, тромбоцитопения, гипопротейнемия, гипоальбуминемия, повышение уровня ГГТ, СРБ. В послеоперационном периоде назначены стимуляторы гемопоэза.

Была назначена терапия гепатопротектором, препаратами омега 3 жирных кислот, железа.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога, нейрохирурга, ЛОР-врача по месту жительства.

Через 2 нед. после выписки пациент обратился к оториноларингологу в ООО «Центральная поликлиника» с жалобами на заложенность носа и свист при дыхании. Проведен осмотр ЛОР-органов.

Локальный статус: область проекции околоносовых пазух не изменена, при пальпации и перкуссии безболезненна. При передней риноскопии (рис. 6): перфорация перегородки носа; слизистая оболочка истончена, покрыта желто-зелеными корками. Нижние носовые раковины атрофированы. Носовые ходы широкие, скудное отделяемое с двух сторон. Затрудненное носовое дыхание. При ларингоскопии визуализируется трахеальный стент.

Назначена назальная ирригация стерильными солевыми растворами и увлажнение персиковым маслом.

Вышеизложенные жалобы являются следствием перфорации перегородки носа. Ввиду отсутствия протокола операции (от апреля 2022 г.) можно предположить, что перфорация перегородки является следствием трансфеноидального доступа, так как одним из вариантов ведения операции является резекция задней части носовой перегородки [5–7].

Для пластики дефекта, улучшения дыхания и прекращения хаотичного поступления воздуха из одной половины носа в другую мы предложили установить силиконовый obturator: он уменьшит заложенность носа, сухость,

кровоточивость, боль и образование корок [8]. Однако ввиду того, что основная проблема, с которой обращается пациент, — рецидивирующие кровотечения, причиной которых, видимо, являются множественные артерио-венозные мальформации, пациент был направлен на дообследование и лечение по нейрохирургическому профилю, после чего можно будет решать вопрос с перфорацией.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении пациент обратился к оториноларингологу с жалобами на носовое кровотечение. По данным анамнеза и результатам обследования было выявлено образование в хиазмально-селлярной области, многочисленные артерио-венозные мальформации и фиброзная дисплазия. При хирургическом вмешательстве для забора материала и дальнейшей верификации опухоли препятствием стало профузное кровотечение.

К сожалению, вопрос о природе новообразования в хиазмально-селлярной области остается открытым, так как попытка его биопсии была приостановлена ввиду начавшегося кровотечения, потребовавшего эмболизации сосудов. Есть основания предполагать, что новообразованием был аневризматически измененный сосуд артерио-венозной мальформации, уверенно диагностировать его только по данным КТ не представлялось возможным. Интраоперационное кровотечение является грозным осложнением при удалении артерио-венозной мальформации [9], а в представленном наблюдении первая попытка биопсии закончилась неудачей именно по причине начавшегося кровотечения.

Можно также предположить, что это была доброкачественная опухоль, которая была полностью удалена и не рецидивировала. Однако это не объясняет рецидивирующие кровотечения, служившие неоднократным поводом для обращения к ЛОР-врачу.

Особенностью пациента стало выявленное на КТ диффузное поражение костей черепа и лицевого скелета, характерное для фиброзной дисплазии. Это опухолевидное поражение костной ткани, которое является редкой патологией в оториноларингологии. В основе заболевания — разрушение костей с их деформацией и заполнением костно-мозгового канала фиброзной тканью. Чаще поражаются кости переднего отдела черепа: лобная, клиновидная, верхнечелюстная, решетчатая [10, 11]. Нельзя исключить, что ход операции затрудняла деформация клиновидной и решетчатых костей по причине фиброзной дисплазии.

Основными причинами повторяющихся профузных носовых кровотечений мы считаем мальформации и тромбоцитопению, вызванную гепатоцеллюлярным раком, что требует наблюдения и соответствующей коррекции.

В данный момент пациент стабилен, находится под наблюдением нейрохирургов, оториноларингологов, сосудистых хирургов, гематологов и онкологов. Направлен в НМИЦН на дообследование и лечение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении пациент обратился к оториноларингологу с, казалось бы, стандартной жалобой на носовое кровотечение. Однако тща-

тельный сбор анамнеза, результаты эндоскопического осмотра ЛОР-органов, данные КТ-диагностики и командная работа врачей разных специальностей позволили взвешенно подойти к ведению полиморбидного пациента. Данный случай доказывает необходимость комплексного обследования и индивидуального подхода к каждому пациенту, а также необходимость разработки новых подходов к диагностике и клинических протоколов для своевременной верификации новообразований в головном мозге.

## Литература / References

1. Ракова С.Н., Головач Е.Н., Логис О.В. и др. Новообразования носа и околоносовых пазух у детей, клинические наблюдения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020;18(4):475–480. DOI: 10.25298/2221-8785-2020-18-4-475-480. [Rakova S.N., Halavach K.N., Logis O.V. et al. Tumors of the nose and paranasal sinuses in children, clinical observations. Journal of the Grodno State Medical University. 2020;18(4):475–480 (in Russ.)]. DOI: 10.25298/2221-8785-2020-18-4-475-480.
2. Морохоев В.И., Аксенов В.М. Носовые кровотечения в общей врачебной практике. Сеченовский вестник. 2013;4(4):58–65. [Morokhiov V.I., Aksenov V.M. Nasal bleeding in general medical practice. Sechenovskiy Vestnik. 2013;4(4):58–65 (in Russ.)].
3. Мазеркина Н.А. Опухоли хиазмально-селлярной области и III желудочка у детей: поздний диагноз. Педиатрия. Consilium Medicum. 2012;4:50–55. [Mazerkina N.A. Tumours of the chiasmatal-sellar region and III ventricle in children: late diagnosis. Paediatrics. Consilium Medicum. 2012;4:50–55 (in Russ.)].
4. Блоцкий А.А., Карпищенко С.А. Неотложные состояния в оториноларингологии. СПб.: Диалог; 2016. [Blotsky A.A., Karpishchenko S.A. Urgent conditions in otorhinolaryngology. St. Petersburg: Dialogue; 2016 (in Russ.)].
5. Михайлов Н.И., Калинин П.Л., Савин И.А. Осложнения после эндоскопического эндоназального трансфеноидального удаления аденом гипофиза. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2018;82(6):105–113. DOI: 10.17116/neiro201882061105. [Mikhailov N.I., Kalinin P.L., Savin I.A. Complications after endoscopic endonasal transsphenoidal removal of pituitary adenomas. Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko. 2018;82(6):105–113 (in Russ., in Engl.)]. DOI: 10.17116/neiro201882061105.
6. Strauss G., Schaller S., Zamminer B., Heining S. Clinical experiences with an automatic collision warning system: instrument navigation in endoscopic transnasal surgery. HNO. 2011;59(5):470–479 (in German). DOI: 10.1007/s00106-010-2237-0.
7. Кутин М.А., Фомичев Д.В., Шкарубо А.Н. и др. Эндоскопический трансфеноидальный доступ в диагностике и лечении герминома хиазмально-селлярной области. Опухоли головы и шеи. 2020;10(1):29–37. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-29-37. [Kutin M.A., Fomichev D.V., Shkarubo A.N. et al. Endoscopic transsphenoidal approach in the diagnosis and treatment of chiasmatal germinomas. Head and Neck Tumors. 2020;10(1):29–37 (in Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-29-37.
8. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю. и др. Перфорация перегородки носа: современное состояние проблемы. Российская ринология. 2016;24(1):4–9. DOI: 10.17116/rosrino20162414-9. [Krukov A.I., Kunel'skaya N.L., Tsarapkin G.Yu. et al. Nasal septal perforation: State-of-the-art. Russian Rhinology. 2016;24(1):4–9 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/rosrino20162414-9.
9. Элиава Ш.Ш., Филатов Ю.М., Пилипенко Ю.В. Микрохирургическое лечение артериовенозных мальформаций головного мозга в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (опыт последних лет). Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2012;76(3):34–44.

[Éliava Sh.Sh., Filatov Iu.M., Pilipenko Iu.V. et al. Microsurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations in Burdenko Neurosurgical Institute (recent experience). *Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2012;76(3):34-44 (in Russ.)].

10. Блоцкий А.А., Карпищенко С.А. Поражение ЛОР-органов при специфических заболеваниях: методическое пособие. СПб.: Диалог; 2012.

[Blotsky A.A., Karpishchenko S.A. ENT organ lesions in specific diseases: a manual. St. Petersburg: Dialogue; 2012 (in Russ.)].

11. Рожинская Л.Я., Сардаева Д.Г., Калинин Н.Ю. и др. Синдром Маккьюна — Олбрайта — Брайцева: описание трех клинических случаев, особенности диагностики и тактики лечения. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(3):19–32. DOI: 10.14341/osteol2932.

[Rozhinskaya L.Ya., Sardaeva D.G., Kalinchenko N.Y. et al. McCune-Albright syndrome: description of three clinical cases, features of diagnostics and treatment. *Osteoporosis and bone diseases*. 2021;24(3):19–32 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/osteol2932.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Хапаева Малика Музафаровна** — студентка 6-го курса медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова; 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; ORCID iD 0009-0007-4173-7729.

**Жубоев Руслан Тахирович** — врач-оториноларинголог, хирург высшей квалификационной категории ООО «Центральная поликлиника»; 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Толстого, д. 142; ORCID iD 0009-0000-2001-7967.

**Хакушева Инара Аслановна** — ассистент кафедры факультетской терапии медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова; 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; ORCID iD 0000-0003-2621-0068.

**Контактная информация:** Хапаева Малика Музафаровна, e-mail: [hapaeva\\_malika@mail.ru](mailto:hapaeva_malika@mail.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 10.03.2023.**

**Поступила после рецензирования 04.04.2023.**

**Принята в печать 27.04.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Malika M. Khapaeva** — 6<sup>th</sup>-year student of the Medical Faculty, Kh.M. Berbekov Kabardian-Balkar State University; 173, Chernyshevsky str., Nalchik, 360004, Russian Federation; ORCID iD 0009-0007-4173-7729.

**Ruslan T. Zhuboev** — otorhinolaryngologist, Highest Category Surgeon of Central Polyclinic LLC; 142, Tolstogo str., Nalchik, 360004, Russian Federation; ORCID iD 0009-0000-2001-7967.

**Inara A. Hakuasheva** — Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, Kh.M. Berbekov Kabardian-Balkar State University; 173, Chernyshevsky str., Nalchik, 360004, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2621-0068.

**Contact information:** Malika M. Khapaeva, e-mail: [hapaeva\\_malika@mail.ru](mailto:hapaeva_malika@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 10.03.2023.**

**Revised 04.04.2023.**

**Accepted 27.04.2023.**

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть** статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона.

Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.gris.rosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций. Ссылки на анонимные источники, т. е. источники, не имеющие автора или редактора (приказы, отчеты НИР, нормативные акты, инструкции к лекарственным препаратам и т. п.) следует оформлять как сноски, не внося их в список литературы.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

## Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

**The title page** should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

**The abstract** should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

**The keywords** (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

**The text of the article** should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.gris.rosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

**The list of references** should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference. Links to anonymous sources (without author or editor), such as orders, research reports, regulations, instructions for medicines, etc. should be formatted as footnotes not including them to references.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered.

Materials for publication in electronic form should be sent to: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

# T2-ВОСПАЛЕНИЕ:

## ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО?

Последние научные достижения свидетельствуют, что T2-воспаление и чрезмерный ответ иммунной системы лежат в основе различных аллергических и воспалительных заболеваний<sup>1-3, 14, 15</sup>



## Каким образом чрезмерное T2-воспаление влияет на пациентов?

У некоторых пациентов может одновременно наблюдаться наличие двух и более заболеваний, связанных с T2-воспалением

До 35 % пациентов с тяжелой бронхиальной астмой также имеют АтД, а до 50 % пациентов с АтД имеют бронхиальную астму<sup>5-7</sup>



Приблизительно у 50 % пациентов с ХПРС также наблюдается бронхиальная астма, а у 43 % с тяжелой бронхиальной астмой — ХПРС<sup>6, 7, 10-13</sup>



У около 3-10% пациентов с неконтролируемым среднетяжелым или тяжелым АтД отмечается ХПРС, а у 8% пациентов с ХПРС – атопический дерматит<sup>8, 9</sup>



1. N. A. Gandhi, B. L. Bennett and N. M. Graham, "Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease," Nature Reviews Drug Discovery, vol. 15, no. 1, pp. 35-50, 16 October 2016. 2. S. Carr, E. Chan, and W. Watson, "Eosinophilic esophagitis," Allergy, Asthma & Clinical Immunology, vol. 14, no. Suppl 1, p. 58, 2018. 3. J. W. Steinke and J. M. Wilson, "Aspirin-exacerbated respiratory disease: pathophysiological insights and clinical advances," Journal of Asthma and Allergy, vol. 9, pp. 37-43, 2016. 4. Staikuniene J, et al. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. Medicina (Kaunas) 2008; 44(4):257-265. 5. J.I. Silverberg, J.M. Gelfand, and D.J. Margolis, "Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults," Ann Allergy Asthma Immunol, vol. 121, no. 5, pp. 604-612, 2018. 6. D. E. Shaw, A. R. Sousa and S. J. Fowler, "Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort," European Respiratory Journal, vol. 46, no. 5, pp. 1308-1321, 2015. 7. E. Heffler, F. Blasi and M. Latorre, "The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives," Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 7, no. 5, pp. 1462-1468, 2018. 8. Boguniewicz M, Beck LA, Sher L, et al. Dupilumab Improves Asthma and Sinonasal Outcomes in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(3):1212-1223.e6. doi:10.1016/j.jaip.2020.12.059. 9. Canonica GW, Malvezzi L, Blasi F, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps impact in severe asthma patients: Evidences from the Severe Asthma Network Italy (SANI) registry. Respir Med. 2020;166:105947. doi:10.1016/j.rmed.2020.105947. 10. A. Khan, G. Vandeplas and T. Huynh, "The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps," Rhinology, vol. 57, no. 1, pp. 32-42, 2019. 11. J. C. Staniorski, C.P.E. Price, and A.R. Weibman, "Asthma onset pattern and patient outcomes in a chronic rhinosinusitis population," Int Forum Allergy Rhinol, vol. 8, no. 4, pp. 495-503, 2018. 12. S. Maio, S. Baldacci and M. Bresciani, "RITA: The Italian severe/ uncontrolled asthma registry," Allergy, vol. 73, no. 3, pp. 683-695, 2018. 13. C. Philpott, S. Erskine and C. Hopkins, "Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study," Respiratory Research, vol. 19, p. 129, 2018. 14. Haddad, EB., et al. Dermatol Ther (Heidelb) 12, 1501–1533 (2022). 15. Garcovich S, et al. 2021 Mar 23;9(3):303.

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения.

АО «Санофи Россия»

125375, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7(495)721-14-00, www.sanofi.ru. MAT-RU-2202474-4.0-05/2023

# РИНОСТЕЙН®

При рините и риносинусите

Благодаря уникальному составу\*

действует комплексно 3 в 1



6+

спрей назальный  
дозированный, 10 мл



## ТУАМИНОГЕПТАН

- устраняет отек слизистой<sup>1</sup>

## АЦЕТИЛЦИСТЕИН

- разжижает и способствует отхождению густого назального секрета<sup>1</sup>

## ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

- защищает и увлажняет слизистую носа<sup>2</sup>
- положительно влияет на мукоцилиарный транспорт, повышая эффективность терапии<sup>3</sup>

### ООО «ПРОТЕКС»

Санкт-Петербург, Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А  
тел.: +7 812 385 47 87, www.solopharm.com

\* На российском фармацевтическом рынке нет аналогов, которые бы имели в своем составе ацетилцистеин, туаминогептан и натрия гиалуронат

#### Реклама. Список использованных источников:

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Риностейн® ЛП-007336

<sup>2</sup> Дронов И.А., Малахов А.Б. Возможности повышения эффективности и безопасности применения назальных деконгестантов у детей Пульмонология и оториноларингология, №3, 2013

<sup>3</sup> Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Дворянчиков В.В., Алексеенко С., Кузовков В.Е., Барашкова С.В., Тихомирова Е.К. Клиническая эффективность комбинированного назального спрея, содержащего ацетилцистеин, туаминогептан и гиалуроновую кислоту, в составе комплексной терапии острого риносинусита. РМЖ. Медицинское обозрение «Болезни дыхательных путей. Оториноларингология», 2023

 SOLOPHARM



Перейти  
на сайт  
препарата

[rinostein.ru](http://rinostein.ru)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ