

CONSILIUM MEDICUM

Том 27, №9, 2025

VOL. 27, No. 9, 2025

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

OTORHINOLARYNGOLOGY
PULMONOLOGY

Опыт применения тезепелумаба
у пациента с тяжелой неконтролируемой
бронхиальной астмой



Белок Клото – ключ к разгадке
синдрома апноэ



Возможности терапии больных
с туберкулезом и раком легкого



Трехмерная печать меняет будущее
реконструктивной ринопластики



Трудности диагностики болезни Стилла
взрослых



Новые возможности симптоматической
терапии инфекций верхних отделов
дыхательных путей



Особенности ведения пациентов
после двусторонней тонзиллэктомии

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru, ЕГПНИ (уровень 1).

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,
академик РАН, д.м.н., профессор, и.о. ректора,
Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования,
Москва, Россия

Главные редакторы номера:

Раздел «Оториноларингология»

Свиштушкин Валерий Михайлович,
д.м.н., профессор, Первый Московский
государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Раздел «Пульмонология»

Зайцев Андрей Алексеевич,
д.м.н., профессор, гл. пульмонолог,
засл. врач РФ, Главный военный клинический
госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко,
Российский университет медицины,
Москва, Россия

Ответственные редакторы выпуска, Consilium Medicum 2025, том 27, №9

Авдеев Сергей Николаевич,
чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Научно-исследовательский институт
пульмонологии, Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Чучалин Александр Григорьевич,
академик РАН, д.м.н., профессор,
Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова
(Пироговский Университет),
Москва, Россия

Рязанцев Сергей Валентинович,
д.м.н., профессор,
Санкт-Петербургский научно-
исследовательский институт уха,
горла, носа и речи,
Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич,
д.м.н., профессор,
Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ».
115054, Российская Федерация, Москва,
ул. Дубининская, д. 20, офис 95

Печатная версия журнала распространяется по подписке.

Электронная версия журнала публикуется в открытом доступе
и распространяется по лицензии CC BY-NC-SA 4.0.

Тираж: 22 500 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором: consilium.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Рекламные материалы
промаркированы в соответствии с Федеральным законом
«О рекламе» №38-ФЗ РФ и публикуются в соответствии
с рекламной [политикой журнала](#).

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного научно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Все права защищены. 2025 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 27, NO. 9, 2025

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes articles of original studies and reviews primarily covers the practical aspects of diagnosis and treatment of a broad spectrum of diseases, as well as information on the most important and actual theoretical and practical issues of health care and medical science. The journal is multidisciplinary within the medicine and covers a wide range of research topics. One of the key features of the journal is cross-cutting articles addressed to a huge auditory of healthcare professionals and researchers from different fields of medicine and for interdisciplinary teams. Ahead of original studies and reviews the journal provides clinical case reports with severe, rare and difficult for diagnoses diseases.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory, CyberLeninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), CrossRef, WorldCat, RSCI. The journal is indexed Dimensions, RUS White list of scientific journals (level 1), Russian Science Citation Index (RSCI).

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Section OTORHINOLARYNGOLOGY

Valery M. Svistushkin,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Section PULMONOLOGY

Andrey A. Zaytsev,

M.D., Ph.D., Professor, Burdenko Main Military Clinical Hospital, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2025, Volume 27, No. 9

Sergey N. Avdeev,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander G. Chuchalin,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Sergey V. Ryazantsev,

M.D., Ph.D., Professor, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia

Sergey A. Karpishchenko,

M.D., Ph.D., Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA.

Dubinskaya str 20 (office 95), Moscow, 115054, Russian Federation.

The print version of the journal is available by subscription.

The electronic version is published Open Access and is distributed under a CC BY-NC-SA 4.0 license.

Circulation: 22 500 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. [The advertising policy](#) is consistent with the principles mentioned in the Recommendations on Publication Ethics Policies for Medical Journals which issued by the World Association of Medical Editors (WAME).

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

All rights reserved. 2025.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russian Federation

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

Literary editor-proofreader:

Mariia Manziuk

Design and Layout:

Sergey Sirotnin

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russian Federation



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

- ID Аполихина И.А., профессор (Москва)
- ID Кузнецова И.В., профессор (Москва)
- ID Макацария А.Д., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Подзолкова Н.М., профессор (Москва)
- ID Прилепская В.Н., профессор (Москва)
- ID Серов В.Н., академик РАН, профессор (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

- ID Борзова Е.Ю., профессор (Москва)
- ID Ильина Н.И., профессор (Москва)
- ID Феденко Е.С., профессор (Москва)
- ID Фомина Д.С., доцент (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

- ID Бабанов С.А., профессор (Самара)
- ID Верткин А.Л., профессор (Москва)
- ID Драпкина О.М., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Заборовский А.В., профессор (Москва)
- ID Козловская Н.Л., профессор (Москва)
- ID Леонова М.В., профессор (Москва)
- ID Морозова Т.Е., профессор (Москва)
- ID Сыркин А.Л., профессор (Москва)
- ID Сычёв Д.А., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Трухан Д.И., профессор (Омск)
- ID Ших Е.В., профессор (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

- ID Андреев Д.Н., доцент (Москва)
- ID Бордин Д.С., профессор (Москва)
- ID Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор (Омск)
- ID Маев И.В., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Минушкин О.Н., профессор (Москва)
- ID Надинская М.Ю., доцент (Москва)
- ID Пиманов С.И., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
- ID Погожева А.В., профессор (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

- ID Лазебник Л.Б., профессор (Москва)
- ID Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- ID Адашкевич В.П., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
- ID Гаджигороева А.Г. (Москва)
- ID Жучков М.В. (Рязань)
- ID Корсунская И.М., профессор (Москва)
- ID Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
- ID Тамразова О.Б., профессор (Москва)
- ID Халдин А.А., профессор (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

- ID Белобородов В.Б., профессор (Москва)
- ID Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
- ID Яковлев С.В., профессор (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

- ID Андреев Д.А., профессор (Москва)
- ID Аронов Д.М., профессор (Москва)
- ID Барбараш О.Л., академик РАН, профессор (Кемерово)

- ID Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Бойцов С.А., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Жиров И.В., профессор (Москва)
- ID Никифоров В.С., профессор (Санкт-Петербург)
- ID Остроумова О.Д., профессор (Москва)
- ID Терещенко С.Н., профессор (Москва)
- ID Шляхто Е.В., академик РАН, профессор (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

- ID Синицын В.Е., профессор (Москва)
- ID Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
- ID Тюрин И.Е., профессор (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

- ID Бойко А.Н., профессор (Москва)
- ID Воробьева О.В., профессор (Москва)
- ID Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
- ID Гусев Е.И., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Дамулин И.В., профессор (Москва)
- ID Камчатнов П.Р., профессор (Москва)
- ID Крылов В.В., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Левин О.С., профессор (Москва)
- ID Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
- ID Федин А.И., профессор (Москва)
- ID Яхно Н.Н., академик РАН, профессор (Москва)

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

- ID Блохин Б.М., профессор (Москва)
- ID Руднов В.А., профессор (Екатеринбург)
- ID Шифман Е.М., профессор (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

- ID Котенко О.Н., доцент (Москва)
- ID Лысенко Л.В., профессор (Москва)
- ID Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
- ID Чеботарева Н.В., профессор (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

- ID Артамонова Е.В., профессор (Москва)
- ID Каприн А.Д., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Колядина И.В., профессор (Москва)
- ID Огнерубов Н.А., профессор (Москва)
- ID Поддубная И.В., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Секачева М.И., профессор (Москва)
- ID Семиглазова Т.Ю., профессор (Санкт-Петербург)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

- ID Карпищенко С.А., профессор (Санкт-Петербург)
- ID Косяков С.Я., профессор (Москва)
- ID Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
- ID Лопатин А.С., профессор (Москва)
- ID Морозова С.В., профессор (Москва)
- ID Овчинников А.Ю., профессор (Москва)
- ID Рязанцев С.В., профессор (Санкт-Петербург)
- ID Свистушкин В.М., профессор (Москва)

ПЕДИАТРИЯ

- ID Геппе Н.А., профессор (Москва)
- ID Горелов А.В., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Гусева Н.Б., профессор (Москва)
- ID Жолобова Е.С., профессор (Москва)
- ID Морозов Д.А., профессор (Москва)
- ID Османов И.М., профессор (Москва)
- ID Яцык С.П., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

- ID Авдеев С.Н., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Белевский А.С., профессор (Москва)
- ID Визель А.А., профессор (Казань)
- ID Зайцев А.А., профессор (Москва)
- ID Илькович М.М., профессор (Санкт-Петербург)
- ID Курбачева О.М., профессор (Москва)
- ID Синопальников А.И., профессор (Москва)
- ID Чучалин А.Г., академик РАН, профессор (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

- ID Алексеева Л.И., профессор (Москва)
- ID Загребнева А.И., доцент (Москва)
- ID Насонов Е.Л., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Шостак Н.А., профессор (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

- ID Ерошкин И.А., профессор (Москва)
- ID Коков Л.С., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Семитко С.П., профессор (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

- ID Аль-Шукри А.С., профессор (Москва)
- ID Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
- ID Забиров К.И., профессор (Москва)
- ID Коган М.И., профессор (Ростов-на-Дону)
- ID Кривобородов Г.Г., профессор (Москва)
- ID Лоран О.Б., академик РАН, профессор (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

- ID Мишин В.Ю., профессор (Москва)
- ID Степанян И.Э., профессор (Москва)
- ID Шмелев Е.И., профессор (Москва)

ХИРУРГИЯ

- ID Богачев В.Ю., профессор (Москва)
- ID Дибиров М.Д., профессор (Москва)
- ID Золотухин И.А., профессор (Москва)
- ID Стойко Ю.М., профессор (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- ID Аметов А.С., профессор (Москва)
- ID Дедов И.И., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Демидова И.Ю., профессор (Москва)
- ID Демидова Т.Ю., профессор (Москва)
- ID Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
- ID Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
- ID Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
- ID Шестакова М.В., академик РАН, профессор (Москва)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

- ID Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Daria S. Fomina, MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

- ID Denis A. Andreev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
- ID Yuri N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Igor V. Zhirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
- ID Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

- ID Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
- ID Aida G. Gadzhigorieva, MD (Moscow, Russia)
- ID Mikhail V. Zhuchkov, MD (Ryazan, Russia)
- ID Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

- ID Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
- ID Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

- ID Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

- ID Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

- ID Dmitrii N. Andreev, MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
- ID Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Maria Yu. Nadinskaia, MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
- ID Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

- ID Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

- ID Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
- ID Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

- ID Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
- ID Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

- ID Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
- ID Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Oksana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Andrey V. Zaborovskiy (Moscow, Russia)
- ID Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
- ID Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

- ID Oleg N. Kotenko, MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

- ID Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- ID Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

- ID Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

- ID Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

- ID Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
- ID Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Sergey V. Ryazantsev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
- ID Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

- ID Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Ismail M. Osmanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

- ID Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

- ID Sergey N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
- ID Andrey A. Zaytsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
- ID Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Alexander G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

- ID Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Alena I. Zagrebneva, MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

- ID Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

- ID Adel S. Al-Shukri, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Konstantin I. Zabirow, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Mikhail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
- ID Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ID Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Функциональное состояние дыхательной системы при сочетанных боевых травмах

О.И. Савушкина, Е.Р. Кузьмина, А.А. Зайцев, М.М. Малашенко, И.Ц. Кулагина, Н.А. Терновская, О.В. Фесенко, Е.В. Крюков 503

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Трудности диагностики болезни Стилла взрослых

А.Е. Покровская, В.В. Абрамов, В.И. Подзолков 508

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Опыт успешного применения тезепелумаба у педиатрического пациента с тяжелой неконтролируемой астмой

С.И. Мельник, Т.В. Омельченко 512

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Астматический статус у ребенка с тяжелой бронхиальной астмой

Н.А. Ильенкова, Д.Ф. Сергиенко, Л.В. Степанова, С.Ю. Пастухова, Л.М. Добронович 517

ОБЗОР

Белок Клото и синдром апноэ

И.М. Мадаева, А.А. Пыткина 521

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Возрастные особенности больных туберкулезом и раком легкого: клинико-рентгенологическая характеристика и возможности хирургического лечения

Г.М. Агафонов, Г.Г. Кудряшов, П.К. Яблонский 525

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Анализ влияния синего лазерного излучения на структуру слуховых косточек и аудиологические результаты стапедопластики

В.М. Свистушкин, Т.А. Демура, С.Т. Авраамова, Э.В. Синьков, В.П. Соболев, А.Р. Текоев, И.А. Зинченко 531

ОБЗОР

Новые вопросы в фокусе применения биологической терапии при лечении полипозного риносинусита и T2-ассоциированных воспалительных заболеваний

М.А. Будковая, С.А. Реброва, С.В. Рязанцев, В.В. Дворянчиков, П.М. Дахадаева, Е.В. Тырнова 538

ОБЗОР

Реконструктивная хирургия носа. Перспективы тканевой инженерии и трехмерной печати в ринопластике

Р.И. Кокаев, И.И. Мусаева, А.А. Наказова, А.С. Абатаева 543

ОБЗОР

Терапевтический потенциал локсопрофена: новые возможности симптоматической терапии болевого и воспалительного синдрома при инфекциях верхних отделов дыхательных путей

В.М. Свистушкин 549

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Местное применение комбинированных препаратов из натуральных эфирных масел для профилактики острого фарингита

Diāna Katoviča, Marks Ronis, Beāte Rundāne 553

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности ведения пациентов после двусторонней тонзиллэктомии

А.В. Толданов, Г.Н. Никифорова, М.В. Свистушкин, Е.Д. Куликова, А.В. Гурылева, А.С. Мачихин, В.М. Свистушкин  561

Contents

The lung function after mine explosion wounds	ORIGINAL ARTICLE	
Olga I. Savushkina, Ekaterina R. Kuzmina, Andrey A. Zaytsev, Maria M. Malashenko, Irina Ts. Kulagina, Nina A. Ternovskaya, Oxana V. Fesenko, Evgeniy V. Kryukov		503
Challenges in the diagnosis of adult-onset Still's disease	CASE REPORT	
Anna E. Pokrovskaya, Vadim V. Abramov, Valery I. Podzolkov		508
Successful experience with tezepelumab in a pediatric patient with severe uncontrolled asthma	CASE REPORT	
Svetlana I. Melnik, Tatyana V. Omelchenko		512
Asthmatic status of a child with severe bronchial asthma. Case report	CASE REPORT	
Natalya A. Ilyenkova, Diana F. Sergienko, Ludmila V. Stepanova, Svetlana Yu. Pastukhova, Lilya M. Dobronovich		517
Klotho protein and obstructive sleep apnea	REVIEW	
Irina M. Madaeva, Alena A. Pytkina		521
Age-related features of concurrent lung cancer and tuberculosis	ORIGINAL ARTICLE	
Georgiy M. Agafonov, Grigorii G. Kudriashov, Petr K. Yablonskiy		525
Analysis of the effect of blue laser radiation on the structure of the auditory ossicles and audiological results of stapedoplasty	ORIGINAL ARTICLE	
Valery M. Svistushkin, Tatiana A. Demura, Sofya T. Avraamova, Eduard V. Sinkov, Vasiliy P. Sobolev, Artur R. Tekoev, Igor A. Zinchenko		531
New issues in the focus of biological therapy in the treatment of rhinosinusitis with nasal polyps and T2-associated inflammatory diseases	REVIEW	
Marina A. Budkovaia, Svetlana A. Rebrova, Sergey V. Ryazantsev, Vladimir V. Dvorianchikov, Patimat M. Dakhadaeva, Elena V. Tyrnova		538
Reconstructive surgery of the nose. Prospects of tissue engineering and three-dimensional printing in rhinosurgery	REVIEW	
Romesh I. Kokaev, Iman I. Musaeva, Amina A. Nakazova, Aliat S. Abataeva		543
Therapeutic potential of loxoprofen: new possibilities of symptomatic therapy of pain and inflammatory syndrome in upper respiratory tract infections	REVIEW	
Valery M. Svistushkin		549
Local application of combined drugs of natural essential oils for the prevention of acute pharyngitis (Translation to Russian)	ORIGINAL ARTICLE	
Diāna Katoviča, Marks Ronis, Beāte Rundāne		553
Postoperative management of patients after bilateral tonsillectomy	ORIGINAL ARTICLE	
Alexey V. Toldanov, Galina N. Nikiforova, Mikhail V. Svistushkin, Evgeniia D. Kulikova, Anastasia V. Guryleva, Alexander S. Machikhin, Valery M. Svistushkin 		561

Функциональное состояние дыхательной системы при сочетанных боевых травмах

О.И. Савушкина^{✉1,2}, Е.Р. Кузьмина¹, А.А. Зайцев^{1,3}, М.М. Малашенко¹, И.Ц. Кулагина¹,
Н.А. Терновская¹, О.В. Фесенко^{1,3}, Е.В. Крюков⁴

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Сочетанная боевая травма обуславливает гипоксические расстройства, наиболее выраженные при повреждении органов грудной клетки (ГК). Однако при любой тяжелой огнестрельной травме все органы пострадавшего подвержены в той или иной степени контузионному повреждению, а массивная кровопотеря запускает каскад патофизиологических реакций, приводящих к острому повреждению легких.

Цель. Изучить функциональное состояние дыхательной системы в различные периоды после тяжелых минно-взрывных ранений (МВР) неторакальной локализации.

Материалы и методы. В исследование включены 30 пациентов с диагнозом сочетанной боевой травмы, 100% мужчины, 100% курящие, медиана возраста – 37 лет. Медиана срока давности получения травмы (Ме) составила 63,5 (28–136) дня.

Результаты. Выполнено проспективное поперечное исследование. Общая выборка разделена на группы: 1-я группа – 19 пациентов с сочетанными МВР (исключая ГК), полученными в период 3 мес, 2-я группа – 11 пациентов с сочетанными МВР (исключая ГК), полученными в период более 3 мес на момент проведения исследования. Всем пациентам проведены спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест. В общей группе у 3 пациентов выявлено нарушение вентиляции по обструктивному типу, у 37% (11/30), большинство из которых получили травмы конечностей, – нарушение диффузионной способности легких (ДСЛ). Кроме того, во 2-й группе обращают на себя внимание более низкие значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁ – 115 и 102% долж. в 1 и 2-й группах соответственно; $p=0,01$) и более высокая частота выявления нарушения ДСЛ (в 21 и 64% случаев в 1 и 2-й группах соответственно; $p=0,026$).

Заключение. Следует уделять особое внимание диагностике функционального состояния дыхательной системы у пациентов, получивших тяжелые травматические повреждения конечностей. Вследствие массивной кровопотери и шока в раннем посттравматическом периоде у данной категории пострадавших запускается каскад патофизиологических реакций, приводящих к повреждению легочной ткани разной степени выраженности, что впоследствии может обуславливать функциональные расстройства дыхательной системы, прежде всего нарушение ДСЛ.

Ключевые слова: сочетанная боевая травма, функциональное состояние дыхательной системы, легочные функциональные тесты

Для цитирования: Савушкина О.И., Кузьмина Е.Р., Зайцев А.А., Малашенко М.М., Кулагина И.Ц., Терновская Н.А., Фесенко О.В., Крюков Е.В. Функциональное состояние дыхательной системы при сочетанных боевых травмах. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):503–507.

DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203446

Введение

Сочетанная боевая травма обуславливает гипоксические расстройства, которые наиболее выражены при повреждении органов грудной клетки (ГК). Нарушение целостности грудного каркаса оказывает влияние на функциональное

состояние дыхательной системы (прежде всего на диффузионную способность легких – ДСЛ), что уже нашло свое подтверждение в ряде работ [1–4]. Кроме того, еще одним механизмом функциональных расстройств дыхательной системы вследствие травмы груди может быть дисфункция респира-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Савушкина Ольга Игоревна** – канд. биол. наук, зав. отд-нием исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», ст. науч. сотр. лаб. клинической пульмонологии ФГБУ «НИИ пульмонологии». E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Кузьмина Екатерина Рафилевна – канд. мед. наук, врач отд-ния исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», проф. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. врач РФ

Малашенко Мария Михайловна – канд. мед. наук, зав. отд-нием физиотерапии ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

Кулагина Ирина Цаликовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием пульмонологии ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

Терновская Нина Андреевна – врач отд-ния пульмонологии ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

Фесенко Оксана Вадимовна – д-р мед. наук, пульмонолог-консультант ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», проф. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Крюков Евгений Владимирович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., нач. ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

✉ **Olga I. Savushkina** – Cand. Sci. (Biol.), Burdenko Main Military Clinical Hospital, Pulmonology Scientific Research Institute. E-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7486-4990

Ekaterina R. Kuzmina – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital. ORCID: 0009-0006-9969-9051

Andrey A. Zaytsev – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0934-7313

Maria M. Malashenko – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-8204-6269

Irina Ts. Kulagina – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-5387-5244

Nina A. Ternovskaya – pulmonologist, Burdenko Main Military Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-3083-9635

Oxana V. Fesenko – D. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-0078-4071

Evgeniy V. Kryukov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-8396-1936

The lung function after mine explosion wounds

Olga I. Savushkina^{✉1,2}, Ekaterina R. Kuzmina¹, Andrey A. Zaytsev^{1,3}, Maria M. Malashenko¹, Irina Ts. Kulagina¹, Nina A. Ternovskaya¹, Oxana V. Fesenko^{1,3}, Evgeniy V. Kryukov⁴

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Pulmonology Scientific Research Institute, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Combined gunshot wounds (GSWs) causes hypoxic disorders, most pronounced in cases of damage to the chest. However, with any severe gunshot injury, all the organs are susceptible to varying degrees of contusion injury, and massive blood loss triggers a cascade of pathophysiological reactions leading to acute lung damage.

Aim. To study the lung function in various periods after severe GSWs of non-thoracic localization.

Materials and methods. The study included 30 patients with a diagnosis of combined combat injury, 100% men, 100% smokers, median age 37 years. The median period from injury (Me) was 63.5 (28–136) days.

Results. A prospective cross-sectional study was performed. The total sample was divided into groups: group 1–19 patients with combined GSWs received over a period of 3 months, group 2–11 patients with combined GSWs received more than 3 months ago from the date of the study. All patients underwent spirometry, body plethysmography, and a diffusion test. In the total group, 3 patients had obstructive ventilation disorders, 37% (11/30, most of whom suffered injuries to their limbs) had impaired lung diffusion capacity (decreased DLco). In addition, in group 2, lower values of forced exhalation volume in 1 second are noteworthy (FEV₁ 115% pred. and 102% pred. in groups 1 and 2, respectively; $p=0.01$) and a higher incidence of decreased DLco (in 21% and 64% of cases in groups 1 and 2, respectively; $p=0.026$).

Conclusion. Special attention should be paid to the lung function in patients with severe traumatic limb injuries. Due to massive blood loss and shock in the early post-traumatic period, a cascade of pathophysiological reactions is triggered, leading to damage to lung tissue of varying severity, which can subsequently lead to functional disorders of the respiratory system, primarily a decreased diffusion capacity of lungs.

Keywords: combined gunshot wounds, lung function, lung function tests

For citation: Savushkina OI, Kuzmina ER, Zaytsev AA, Malashenko MM, Kulagina ITs, Ternovskaya NA, Fesenko OV, Kryukov EV. The lung function after mine explosion wounds. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):503–507. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203446

торной мускулатуры, что подтверждается данными А. Baydur и соавт. [5], а также собственным исследованием [6].

При боевой травме ГК возникает своеобразный вид повреждения – ушиб легкого, морфологическим субстратом которого являются разрывы легочной паренхимы с формированием воздушных полостей или внутрилегочных гематом, дистелектазов (сочетание участков ателектаза и эмфиземы), имбиция альвеол кровью [2, 7]. Необходимо также отметить, что при травме груди практически всегда отмечается поражение легочных сосудов той или иной степени выраженности, включая микротромбозы, тромбозы легочных артерий, что вносит свой вклад в последствия, обнаруживаемые в том числе в позднем периоде, а именно формирование вентиляционных расстройств и нарушение ДСЛ.

Вместе с тем при любой огнестрельной травме все органы пострадавшего подвержены в той или иной степени контузионному повреждению, включая органы ГК. В частности, после тяжелого ранения, сопровождающегося массивной кровопотерей, нарушение микроциркуляции, активация лейкоцитов и гиперцитокинемия могут привести к повреждению и отеку альвеоло-капиллярной мембраны с развитием острого повреждения легких, а в ряде случаев – острого респираторного дистресс-синдрома. Однако на современном этапе респираторные последствия неторакальных ранений изучены недостаточно.

Цель исследования – изучение функционального состояния дыхательной системы в различные периоды после тяжелых минно-взрывных ранений (МВР) неторакальной локализации.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В исследование включены 30 пациентов, 100% мужчины, 100% курящие, медиана возраста – 37 (30–44) лет, с диагнозом сочетанного МВР любой локализации, за исключением ГК, медиана срока давности которого на момент проведения исследований в общей группе составила 63,5 (28–136) дня.

Таблица 1. Распределение пострадавших при МВР в зависимости от локализации травмы и срока ее получения

Локализация травмы	Всего	Срок получения травмы	
		1-я группа (n=19); ≤90 дней	2-я группа (n=11); >90 дней
Голова + конечности	18	11*	7**
Голова + глаза + шея	10	6	4
Голова + конечности + непроницающее ранение живота	2	2	0

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: *из них 2 ампутации, **из них 5 ампутаций

Общая группа разделена следующим образом:

- 1-я группа – 19 пациентов с сочетанным МВР, полученным в период 3 мес (90 дней) на момент проведения исследования;
- 2-я группа – 11 пациентов с сочетанными МВР, полученным в период более 3 мес на момент проведения исследования.

Распределение пострадавших при МВР в зависимости от локализации травмы представлено в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что в 1-й группе 11 пациентов получили сочетанные МВР головы и конечностей (в 2 случаях с травматической ампутацией конечности), 6 – головы, шеи и глаз, 2 – головы, конечностей и мягких тканей живота. Во 2-й группе 7 пациентов получили сочетанные МВР головы и конечностей (в 5 случаях с травматической ампутацией конечности), 4 – ранения головы, шеи и глаз. У ряда пациентов выявлены посттравматические и постоперационные осложнения: тромбозы глубоких вен нижних конечностей, синдромы фантома ампутированных конечностей со стойко выраженными болевыми синдромами.

Критерий включения – боевая травма. Критерии не включения – выраженный болевой синдром; пневмоторакс; травма челюстно-лицевого аппарата, препятствующая герметичному присоединению к загубнику; состояние после

Таблица 2. Результаты лучевых методов исследования включенных в анализ пациентов, получивших тяжелые МВР

Лучевые методы диагностики	Всего	Срок получения травмы	
		1-я группа (n=19); ≤90 дней	2-я группа (n=11); >90 дней
КТ ОГК – норма	5	3*	2
КТ ОГК – выявлены гиповентиляционные изменения	6	6	–
КТ ОГК – выявлены буллы	2	–	2
Рентгенологическое исследование легких – норма	17	10	7**

*Из указанного числа пациентов пневмония на этапе эвакуации перенес 1; **из указанного числа пациентов пневмония на этапе эвакуации перенесли трое.

трахеостомии, когда не удавалось герметизировать отверстие трахеостомы; когнитивные нарушения; травма нижних конечностей и/или аппараты наружного остеосинтеза, не позволяющие расположиться в кабине бодиплетизмографа; онкологические заболевания; отравление неизвестными химическими веществами. Критерий исключения – невыполнение хотя бы одного легочного функционального теста.

Условия проведения. Все пациенты проходили лечение в профильных отделениях ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» в соответствии с характером травмы.

С учетом возможного формирования расстройств дыхательной системы выполнено комплексное функциональное исследование: спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест.

Исследования проводились на оборудовании MasterScreenBody/Diff (Viasys Healthcare Erich Jager, Германия) с соблюдением международных и российских стандартов качества [8–11].

ДСЛ оценивалась по монооксиду углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания и коррекцией полученных данных по уровню гемоглобина.

Проанализировали следующие параметры:

- 1) спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ЖЕЛ), ЖЕЛ (из двух показателей ЖЕЛ или форсированная ЖЕЛ выбирался больший и принимался за ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), ОФВ₁/ЖЕЛ;
- 2) бодиплетизмографии: общая емкость легких (ОЕЛ), отношение остаточного объема легких к ОЕЛ (ООЛ/ОЕЛ), отношение функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ_{пл}) к ОЕЛ (ФОЕ_{пл}/ОЕЛ_{пл}), общее бронхиальное сопротивление (Raw_{общ});
- 3) диффузионного теста: трансфер-фактор по оксиду углерода, скорректированный по уровню гемоглобина (DLco).

При анализе показателей, полученных в результате комплексного функционального исследования дыхательной системы, использованы должные значения Европейского сообщества стали и угля (1993 г.) [10]. Результаты выражали в процентах от должного значения (% долж.): полученное значение/должное значение × 100%. Интерпретация функциональных показателей внешнего дыхания осуществлялась с учетом отечественных и международных рекомендаций [8, 12].

За нижнюю границу нормы изучаемых показателей принималось фиксированное значение 80% долж., за исключением отношения ОФВ₁/ЖЕЛ, за нижнюю границу нормы которого принято значение 0,7. Верхняя граница нормы (ВГН) показателей ООЛ/ОЕЛ, ФОЕ_{пл}/ОЕЛ рассчитывалась как должное + 1,645SD (где SD – стандартное квадратичное отклонение от среднего).

Статистический анализ

Выполнено проспективное поперечное исследование. Статистическая обработка данных проводилась с применением

Таблица 3. Характеристика пациентов, показатели легочных функциональных тестов после получения тяжелого МВР неторакальной локализации

Показатель	Общая группа	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=11)	p
Срок давности получения травмы, дни	63,5 (28–136)	32 (22–55)	173 (120–213)	<0,001 ¹
Возраст, лет	37 (30–44)	36 (29–46)	38 (31–44)	0,7 ¹
Индекс массы тела, кг/м ²	24,5 (21,5–27,6)	25 (22–28)	23 (21–29)	0,47 ¹
Гемоглобин, г/дл	13,3 (12,9–15,1)	13,1 (12,3–13,7)	13,8 (13,0–15,3)	0,18 ¹
ЖЕЛ, % долж.	109 (106–116)	114 (106–117)	108 (97–115)	0,17 ¹
ЖЕЛ<80% долж.	0	0	0	–
ОФВ ₁ , % долж.	109 (101–118)	115 (103–118)	102 (97–110)	0,01 ¹
ОФВ ₁ <80% долж.	1	0	1	–
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	78 (72–74)	78 (77–83)	78 (69–83)	0,55 ¹
ОФВ ₁ /ЖЕЛ<0,7	3	1	2	–
ОЕЛ, % долж.	111 (104–115)	111 (107–115)	106 (100–116)	0,36 ¹
ОЕЛ<80% долж.	0	0	0	–
ФОЕ _{пл} , % долж.	116 (97–125)	117 (97–128)	105 (95–124)	0,27 ¹
ФОЕ _{пл} /ОЕЛ, % долж.	98 (87–104)	99 (87–107)	97 (86–103)	0,49 ¹
ФОЕ _{пл} /ОЕЛ,>ВГН	1	1	0	–
ООЛ, % долж.	112 (96–125)	110 (96–127)	113 (94–123)	0,91 ¹
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	97 (91–107)	96 (86–107)	97 (94–108)	0,52 ¹
ООЛ/ОЕЛ,>ВГН	1	1	0	–
Raw _{общ} кПа×с/л	0,24 (0,19–0,27)	0,24 (0,19–0,26)	0,24 (0,17–0,30)	0,41 ¹
Raw _{общ} >0,3 кПа×с/л	3	1	2	–
DLco, % долж.	85 (74–92)	88 (80–93)	76 (72–89)	0,057 ¹
DLco<80% долж.	11 (37)	4 (21)	7 (64)	0,026 ²

Примечание. Данные представлены как медиана (нижний квартиль–верхний квартиль) [Me (Q1–Q3)] или n (%); p – достигнутый уровень значимости различий; ¹критерий Манна–Уитни; ²точный критерий Фишера.

программно-прикладного пакета Statistica 13. Для описания количественных данных рассчитывались медиана, нижний и верхний квартили [Me (Q1–Q3)]. Оценка различий между количественными показателями производилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Для оценки различий между качественными показателями осуществлялось построение таблиц сопряженности и их последующий анализ с использованием точного критерия Фишера (при ожидаемых значениях хотя бы в одной ячейке менее 5). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости p<0,05.

Результаты

На момент проведения исследований состояние у 1 пациента расценено как средней степени тяжести, у остальных – удовлетворительное.

Результаты лучевых методов исследования представлены в табл. 2, характеристика пациентов и результаты легочных функциональных тестов – в табл. 3.

Из табл. 2 следует, что компьютерная томография органов ГК (КТ ОГК) выполнена 43% (13/30) пациентам, в 5 случаях очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. У 6 пациентов выявлены гиповентиляционные и

ателектатические изменения и в 2 случаях – буллы в верхушках обоих легких. Рентгенологическое исследование легких выполнено 17 пациентам, и во всех случаях патологии не диагностирована.

Из табл. 3 следует, что медиана срока давности получения травмы на момент функциональных исследований дыхательной системы в 1-й группе составила 32 (22–55) дня, во 2-й группе – 173 (120–213) дня, и различие по данному показателю между группами оказалось статистически значимым.

Также из табл. 3 можно сделать вывод, что статистически значимых различий по возрасту, индексу массы тела, уровню гемоглобина между группами не выявлено.

Медианы показателей легочной вентиляции оставались в пределах нормы. Однако ОФВ₁ оказался ниже во 2-й группе, и различие с 1-й группой было статистически значимым.

Вместе с тем снижение ОФВ₁ выявлено у 1 пациента из 2-й группы, снижение ОФВ₁/ЖЕЛ и увеличение Raw_{общ} – у 1 пациента из 1-й группы и у 2 – из 2-й группы, увеличение отношений ООЛ/ОЕЛ и ФОЕ_{пл}/ОЕЛ – у 1 пациента из 1-й группы.

Медиана показателя DLco снижена во 2-й группе, в пределах нормы в 1-й группе, однако статистически значимых различий между группами не выявлено. Частота снижения DLco во 2-й группе составила в 64% (7/11), в 1-й группе – 21% (4/19), и различие по данному показателю являлось статистически значимым.

Обсуждение

Согласно современной классификации боевая хирургическая травма объединяет:

- *огнестрельные травмы*, которые, в свою очередь, подразделяются на огнестрельные (пулевые и осколочные), МВР, а также взрывные травмы;
- *неогнестрельные травмы*, включающие неогнестрельные ранения и неогнестрельные механические травмы [13].

Известно, что МВР имеет наиболее тяжелые последствия и высокую летальность среди других видов боевой хирургической патологии. Не вызывает сомнений необходимость проведения легочных функциональных исследований в период реабилитации пациентов, получивших ранения ГК. Вместе с тем результаты настоящего исследования показали, что функциональные расстройства дыхательной системы могут быть выявлены и при травмах неторакальной локализации.

Так, у более 1/3 пациентов (11/30, 37% случаев) диагностировано нарушение ДСЛ (снижение DLco): большинство (8/11) получили травмы конечностей с последующей ампутацией одной из них в 4 случаях, 3 – травмы головы. По результатам КТ ОГК в 2 случаях выявлены гиповентиляционные изменения в задне-базальных отделах легких, в 2 – буллы в верхушках обоих легких (возможно, не диагностированные до получения травмы), в 2 – резидуальные поствоспалительные изменения в легких. Пяти пациентам выполнена только обзорная рентгенограмма ГК.

Таким образом, большинство пациентов с диагностированным нарушением ДСЛ получили тяжелые травмы конечностей, сопровождающиеся массивной кровопотерей, что являлось причиной гиповолемии, нарушения перфузии и гипоксемии в раннем посттравматическом периоде. А.М. Голубев и соавт. [14] показали, что при тяжелых сочетанных травмах ранние изменения в легких (в течение 1-го часа) заключаются в расстройстве микроциркуляции в малом круге кровообращения, которое проявляется полнокровием капилляров межалвеолярных перегородок, усилением проницаемости сосудов, очагами отека, кровоизлияниями. В этом периоде часть пациентов погибают от прогрессирования острогического повреждения легких до острого респираторного дистресс-синдрома. По данным Т.В. Смелой [15], в ближайшем посттравматическом периоде (в течение 3–5 сут после получения травмы) у 41,1% пострадавших развилась

полиорганная недостаточность, а ведущим синдромом в структуре полиорганных нарушений являлась острая дыхательная недостаточность, которой предшествовали шок и кровопотеря. Следовательно, выявленные у пациентов, включенных в настоящее исследование, участки гиповентиляции и резидуальные поствоспалительные изменения легочной ткани по данным КТ ОГК, вероятнее всего, являются следствием описанных патоморфологических изменений.

Необходимо отметить, что в 5 случаях со сниженным показателем DLco по данным обзорной рентгенограммы ГК очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Однако из анамнеза известно, что 2 пациента из этой категории на этапах эвакуации перенесли пневмонию. Кроме того, по мнению А.М. Голубева и соавт. [14], принимая во внимание тяжесть полученных травм, могут иметь место повреждение слизистой оболочки бронхов и бронхиол, развитие ателектазов, дистелектазов и очаговой эмфиземы и, как следствие, нарушение ДСЛ. Однако, учитывая технические ограничения метода обзорной рентгенограммы органов ГК, выявлять описанные изменения не представляется возможным.

При анализе показателей легочных функциональных тестов в настоящем исследовании обращают на себя внимание более низкие значения показателя ОФВ₁ и более высокая частота снижения DLco во 2-й группе, в которую включены пациенты, обследованные в период более 3 мес от получения травмы. С одной стороны, прошло достаточное количество времени после ранения и ожидаемо было бы получить более высокие значения изучаемых показателей, с другой – вероятно, из-за тяжести ранения и последующих оперативных вмешательств пациенты из 2-й группы находились на лечении дольше и позже направлены на комплексное функциональное исследование легких, по результатам которого выявлены более выраженные изменения по сравнению с 1-й группой.

Кроме того, в исследовании диагностировано нарушение вентиляции по обструктивному типу (ОФВ₁/ЖЕЛ < 0,7) у 3 пациентов, вероятнее всего, обусловленное длительным анамнезом курения. У тех же пациентов оказалось увеличенным бронхиальное сопротивление, и у 1 из них выявлены «воздушные ловушки» (увеличение отношений ООЛ/ОЕЛ и ФОЕ_{пл}/ОЕЛ).

Рестриктивный (снижение ОЕЛ при сохранном в пределах нормы отношении ОФВ₁/ЖЕЛ) и обструктивно-рестриктивный (снижение ОЕЛ и ОФВ₁/ЖЕЛ) синдромы ни у одного пациента не установлены.

Следовательно, анализ показателей легочной вентиляции и ДСЛ в комплексной функциональной диагностике у раненых имеет важное практическое значение, так как позволяет выявлять последствия боевой травмы, планировать варианты медикаментозной коррекции и программы медицинской реабилитации.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются малый объем выборки во 2-й группе, отсутствие наблюдений в динамике на фоне реабилитационного лечения, отсутствие данных КТ ОГК у части пациентов с выявленным нарушением ДСЛ.

Заключение

Контузионное повреждение органов и тканей имеет место при любой боевой травме. Не вызывает сомнений, что пациенты с ранениями ГК ожидаемо будут иметь функциональные изменения дыхательной системы и нуждаться в соответствующем медикаментозном и реабилитационном лечении. Основным вывод, который следует из проведенного исследования, – уделять особое внимание пациентам, получившим тяжелые травматические повреждения, прежде всего конечностей. Вследствие массивной кровопотери и шока в раннем посттравматическом периоде у данной категории пострадавших запускается каскад патофизиоло-

гических реакций, приводящих к повреждению легочной ткани разной степени выраженности, что впоследствии может обуславливать функциональные нарушения дыхательной системы, преимущественно нарушение ДСЛ.

При выявлении функциональных расстройств дыхательной системы целесообразно не ограничиваться рентгенологическим исследованием легких, а проводить КТ ОГК для определения характера и объема поражения легочной ткани, постановки точного диагноза и своевременной коррекции диагностированных нарушений. Учитывая возможные осложнения со стороны дыхательной системы у получивших тяжелые травмы конечностей, следует продолжить изучение такой категории пациентов с целью проведения более детального анализа результатов лучевых и функциональных методов исследования.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.И. Савушкина – разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; Е.Р. Кузьмина – сбор клинического материала, оформление статьи, сбор документов для разрешения на опубликование; А.А. Зайцев – концепция статьи, редактирование текста; М.М. Малащенко – разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, редактирование текста; И.Ц. Кулагина – сбор клинического материала; оформление статьи; Н.А. Терновская – сбор клинического материала, оформление статьи; О.В. Фесенко – концепция статьи, редактирование текста; Е.В. Крюков – концепция статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.I. Savushkina – development of research design, collecting of clinical material, statistical processing, analysis and interpretation of results, writing and editing of the text; E.R. Kuzmina – collecting of clinical material, design of the article, collection of documents for permission to publish; A.A. Zaytsev – the concept of the article, text editing; M.M. Malashenko – development of the design of the study, collecting of clinical material, text editing; I.Ts. Kulagina – collecting of clinical material; design of the article; N.A. Ternovskaya – collecting of clinical material, the design of the article; O.V. Fesenko – the concept of the article, text editing; E.V. Kryukov – the concept of the article, approval of the final version of the manuscript.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», протокол №254 от 20.04.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee [Burdenko Main Military Clinical Hospital, Protocol No. 254, 22 Apr 2022]. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Благодарности. Авторы выражают благодарность заместителю начальника ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» Пыхтину Игорю Викторовичу за техническое сопровождение и обеспечение расходными материалами.

Acknowledgments. The authors would like to thank I.V. Pykhtin, Deputy head of the Burdenko Main Military Clinical Hospital, for his technical support and provision of consumables.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Самохвалов И.М., Гаврилин С.В., Супрун А.Ю., и др. Роль ушиба легких в патогенезе дыхательных расстройств при тяжелой сочетанной травме груди. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2011;8(5):11-6 [Samokhvalov IM, Gavrilin SV, Suprun AY, et al. The role of pulmonary contusion in the pathogenesis of respiratory disorders in severe concomitant chest trauma. *Vestnik anesthesiology and resuscitation*. 2011;8(5):11-6 (in Russian)].
2. Зайцев А.А., Давыдов Д.В., Чуприна А.П., и др. Повреждения грудной клетки. *Терапия*. 2023;9(6):60-8 [Zaitsev AA, Davydov DV, Chuprina AP, et al. Chest injuries. *Therapy*. 2023;9(6):60-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2023.6.60-68
3. Савушкина О.И., Зайцев А.А., Малащенко М.М., и др. Функциональные нарушения системы дыхания у пациентов с проникающими ранениями легких: дизайн проспективного исследования. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):199-204 [Savushkina OI, Zaytsev AA, Malashenko MM, et al. Functional disorders of the respiratory system in patients with penetrating lung wounds: study prospective design. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):199-204 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.3.201527
4. Савушкина О.И., Астанин П.А., Малащенко М.М., и др. Функциональные нарушения респираторной системы при боевой травме груди. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):213-7 [Savushkina OI, Astanin PA, Malashenko MM, et al. Functional disorders of the respiratory system in combat chest injury. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):213-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2023.3.202191
5. Baydur A, Inaba K, Barmaras G, et al. Thoracic gunshot wounds: alterations to pulmonary function and respiratory muscle strength. *Trauma*. 2010;69(4):756-60. DOI:10.1097/TA.0b013e3181ed4dbf
6. Савушкина О.И., Фокин А.В., Комолова Л.Ю., и др. Роль функциональных методов исследования в диагностике дисфункции диафрагмы: случай из практики. *Клиническая медицина*. 2022;100(6):310-3 [Savushkina OI, Fokin AV, Komolova LY, et al. The role of functional tests in the diagnosis of paresis of the diaphragm. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2022;100(6):310-3 (in Russian)]. DOI:10.30629/0023-2149-2022-100-6-310-313
7. Крюков Е.В., Чуприна А.П., Зайцев А.А. Травма груди. Глава в руководстве «Респираторная медицина». М.: Литтерра, 2017; с. 174-81 [Kryukov EV, Chuprina AP, Zaytsev AA. *Trauma grudi. Glava v rukovodstve «Respiratornaia meditsina»*, Moscow: Litterra, 2017; p. 174-181 (in Russian)].
8. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. *Пульмонология*. 2023;33(3):307-40 [Kameneva MYu, Chernyak AV, Aisanov ZR, et al. Spirometry: Methodological guide. *Pulmonology*. 2023;22(3):307-40 (in Russian)]. DOI:10.18093/08690189-2023-33-3-307-340
9. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22. DOI:10.1183/09031936.05.00035005
10. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1-31. DOI:10.1183/13993003.00016-2016
11. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):70-88. DOI:10.1164/rccm.201908-1590ST
12. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. DOI:10.1183/09031936.05.00035205
13. Антипенко В.С., Бадалов В.И., Бойко Э.В., и др. Военно-полевая хирургия: Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Antipenko VS, Badalov VI, Boiko EV et al. *Voenno-polevaia khirurgia: Uchebnik*. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
14. Голубев А.М., Мороз В.В., Мещеряков Г.Н., и др. Патогенез и морфология острого повреждения легких. *Общая реаниматология*. 2005;1(5):5-12 [Golubev AM, Moroz VV, Meshcheryakov GN, et al. Acute Pulmonary Lesion: Pathogenesis and Morphology. *Obshchaya reanimatologiya*. 2005;1(5):5-12 (in Russian)].
15. Смелая Т.В. Повреждение легких у раненых с тяжелой минно-взрывной травмой. *Общая реаниматология*. 2005;1(5):44-8 [Smelaya TV. Pulmonary Lesion in the Wounded with Severe Mine Explosion Injury. *Obshchaya reanimatologiya*. 2005;1(5):44-8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

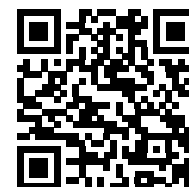
The article received:

02.09.2025

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

23.10.2025



OMNIDOCTOR.RU

Трудности диагностики болезни Стилла взрослых

А.Е. Покровская✉, В.В. Абрамов, В.И. Подзолков

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Клинический случай иллюстрирует трудности верификации болезни Стилла взрослых – редкого аутовоспалительного заболевания, не имеющего патогномоничных симптомов и специфических лабораторных маркеров. У пациентки 50 лет с жалобами на лихорадку длительностью более 2 нед, артралгиями и экзантемой после исключения инфекционных, онкологических и аутоиммунных причин лихорадки неясного генеза диагностирована болезнь Стилла взрослых. Назначение адекватной дозы системных глюкокортикостероидов привело к купированию симптомов в течение первых суток. Особенностью клинического случая является поздний дебют заболевания. Данное наблюдение акцентирует внимание клиницистов на необходимости междисциплинарного подхода в диагностике пациентов с болезнью Стилла взрослых.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых, лихорадка неясного генеза, артралгия, экзантема, аутовоспалительное заболевание, глюкокортикостероиды, критерии Yamaguchi

Для цитирования: Покровская А.Е., Абрамов В.В., Подзолков В.И. Трудности диагностики болезни Стилла взрослых. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):508–511. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203460

CASE REPORT

Challenges in the diagnosis of adult-onset Still's disease. Clinical case

Anna E. Pokrovskaya✉, Vadim V. Abramov, Valery I. Podzolkov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

A clinical case illustrates the challenges of verifying adult-onset Still's disease, a rare autoinflammatory disease with no pathognomonic symptoms and no specific laboratory markers. A 50-year-old female patient with fever lasting more than 2 weeks, arthralgia, and exanthema was diagnosed with adult Still's disease after excluding infectious, oncological, and autoimmune causes of fever of unknown origin. Administration of an adequate dose of systemic glucocorticosteroids resulted in symptom relief within the first day. A specific feature of the clinical case was the late onset of the disease. This case highlights the need for a multidisciplinary approach in the diagnosis of adult-onset Still's disease.

Keywords: adult-onset Still's disease, fever of unknown origin, arthralgia, exanthema, autoinflammatory disease, glucocorticosteroids, Yamaguchi criteria

For citation: Pokrovskaya AE, Abramov VV, Podzolkov VI. Challenges in the diagnosis of adult-onset Still's disease. Clinical case. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):508–511. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203460

Введение

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) – это аутовоспалительное заболевание, которое не имеет специфических маркеров и характеризуется полиморфизмом клинических проявлений [1].

Этиология БСВ не установлена, однако предполагается, что БСВ – реактивный синдром, который развивается у пациентов с генетической предрасположенностью после перенесенной инфекции [2, 3].

БСВ является редким заболеванием. Распространенность в Европе составляет 0,1–0,4 случая на 100 тыс. населения [4] с преобладанием пациентов молодого возраста – от 18 до 35 лет, преимущественно женщин [5].

Основной исторический вклад в изучение БСВ внесли Дж. Стилл [6] и Э. Байвотерс [1]. Первый описал БСВ как

отдельную форму ювенильного артрита, второй впервые ввел термин БСВ в медицинскую литературу.

Клинические проявления БСВ могут быть разнообразными [7], однако наиболее частыми являются лихорадка, неспецифическая экзантема, артралгия или артрит [8, 9].

В связи с тем, что патогномоничные клинические симптомы и специфические маркеры БСВ отсутствуют, мировое медицинское сообщество предлагает выставлять диагноз после исключения других причин лихорадки неясного генеза в соответствии с критериями Yamaguchi (табл. 1) [8].

Для постановки диагноза БСВ необходимо не менее 2 больших и 3 малых критериев при исключении других причин лихорадки неясного генеза.

Среди клинических форм БСВ выделяют системную и хроническую суставную форму [10]. Системная форма

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Покровская Анна Евгеньевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: pokrovskaya_a_e@staff.sechenov.ru

Абрамов Вадим Владимирович – клин. ординатор каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉ **Anna E. Pokrovskaya** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: pokrovskaya_a_e@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-8875-9032

Vadim V. Abramov – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0006-8151-8865

Valery I. Podzolkov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0758-5609

имеет более благоприятный прогноз и в свою очередь подразделяется на моноциклический (1 эпизод болезни с последующей полной ремиссией) и полициклический (2 и более эпизодов болезни) варианты. Хроническая суставная форма приводит к деструкции суставов и необходимости ортопедических операций [11].

Несмотря на разнообразие клинических проявлений, во всех случаях препаратами 1-й линии в лечении БСВ являются системные глюкокортикостероиды (сГКС) в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сутки [12]. При неэффективности сГКС рекомендуется назначение метотрексата или альтернативных базисных противовоспалительных препаратов в максимально эффективной, не вызывающей нежелательных реакций дозе (до 30 мг/нед). В случае отсутствия эффекта на фоне лечения сГКС и базисными противовоспалительными препаратами могут быть рассмотрены к назначению генно-инженерные биологические препараты (анакинра, тоцилизумаб, инфликсимаб) [13].

Описание клинического случая

Пациентка Р., 50 лет, поступила в терапевтическое отделение Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) 20 ноября 2024 г. с жалобами на повышение температуры тела до 39,2°C, боли в крупных (плечевые, локтевые, коленные, голеностопные), а также височно-нижечелюстных и лучезапястных суставах с обеих сторон, боли в горле при глотании, выраженную общую слабость.

Анамнез жизни пациентки – без особенностей. Аллергическую непереносимость, вредные привычки, профессиональные вредности, контакт с инфекционными больными, травмы отрицает. Из сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь II стадии, целевой уровень артериального давления достигнут, риск сердечно-сосудистых осложнений высокий; мочекаменная болезнь – камень в правой почке; хронический атрофический гастрит, вне обострения; дивертикулез сигмовидной кишки.

Впервые ухудшение состояния пациентка отметила за 2 мес до госпитализации, когда на фоне полного благополучия произошло повышение температуры тела до 39,5°C, по поводу чего начала прием нестероидных противовоспалительных препаратов: парацетамола, ибупрофена, нимесулида – без эффекта. Через 2 нед к сохраняющейся лихорадке присоединились боли в крупных суставах, которые появлялись при движении, а также боли в горле при глотании. В связи с отсутствием эффекта от нестероидных противовоспалительных препаратов пациентка самостоятельно начала антибиотикотерапию – Амоксиклав в дозировке 875+125 мг 1 раз в день, однако после 5 дней приема препарата самочувствие не улучшилось.

В связи с неэффективностью проводимого лечения и сохранением жалоб пациентка обратилась в частный медицинский центр, где выполнен широкий спектр лабораторных и инструментальных исследований, включающих определение ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллиновому пептиду, антистрептолизин-О – результаты оказались в пределах референсных значений; антитела иммуноглобулина (Ig)G к антигенам описторхисов, токсокар, трихинелл, эхинококка – отрицательные; ДНК вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса – не обнаружены. Выполнены эзофагогастродуоденоскопия с биопсией, колоноскопия, рентгенография шейного отдела позвоночника, височно-нижнечелюстного сустава, компьютерная томография (КТ) гортани, ультразвуковое исследование щитовидной железы – патология не выявлена. Несмотря на повышение уровней С-реактивного белка – СРБ (204,1 мг/л) и креатининфосфокиназы (237 ед/л), данных за инфекционный или аутовоспалительный процесс не получено. Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось: сохранялись лихорадка до 39,5°C, боли в суставах, нарастала общая слабость.

Таблица 1. Классификационные критерии М. Yamaguchi и соавт. (1992 г.)

Большие критерии	Малые критерии	Диагнозы исключения
1. Лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$, длящаяся >1 нед 2. Артралгия >2 нед 3. Типичная сыпь 4. Лейкоцитоз $\geq 10^9/\text{л}$	1. Боли в горле 2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия 3. Нарушение функции печени 4. Отрицательные ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела	1. Инфекционные заболевания 2. Злокачественные новообразования 3. Ревматологические заболевания

лихорадка до 39,5°C, боли в суставах, нарастала общая слабость. Госпитализирована в терапевтическое отделение Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с диагнозом «лихорадка неясного генеза».

При физикальном обследовании выявлены повышение температуры тела до 38,9°C, наличие на поверхности обеих голеней неспецифической розеолезной сыпи, ограничение объема движений в ранее указанных суставах в связи с выраженным болевым синдромом. Со стороны бронхолегочной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочеполовой систем – без особенностей.

Данные лабораторных и инструментальных исследований при поступлении: в общем анализе крови (ОАК) отмечалось повышение уровня скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 44 мм/ч, в биохимическом анализе крови – незначительное повышение уровня печеночных трансаминаз (аланин-аминотрансфераза – 45,5 ед/л, аспартатаминотрансфераза – 37,3 ед/л), в коагулограмме – склонность к гипокоагуляции (международное нормализованное отношение – 1,69, активированное частичное тромбопластиновое время – 28,6 с), общий анализ мочи – без особенностей. Электрокардиограмма – без особенностей, КТ органов грудной клетки (ОГК) – в легких без видимой патологии, однако выявлена внутригрудная лимфаденопатия. Также выполнена рентгенография локтевых и коленных суставов ввиду наиболее выраженного болевого синдрома в данной локализации – при визуализации суставы без особенностей.

Учитывая изложенное, в рамках диагностического поиска причин лихорадки неясного генеза и суставного синдрома сложились следующие концепции:

- 1) инфекционное заболевание с системными проявлениями;
- 2) инфекционный эндокардит;
- 3) паранеопластический синдром в рамках моноклональной парапротеинемии или злокачественного новообразования;
- 4) аутоиммунное или аутовоспалительное заболевание.

В связи с наличием у пациентки болей в горле, внутригрудной лимфаденопатии посчитали необходимым исключить инфекцию дыхательных путей, которая могла бы вызвать системные проявления. По результатам консультации оториноларинголога активный инфекционный процесс исключен. Данные за микоплазменную и хламидийную инфекции по результатам серологических исследований не получены: IgM и IgG к *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* – в пределах референсных значений. Концепция инфекционного очага другой локализации не подтверждена – при посеве мочи и фекалий роста микрофлоры не выявлено.

Инфекционный эндокардит исключен по результатам отрицательного посева крови на аэробную и анаэробную микрофлору, трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии.

С целью исключения моноклональной гаммапатии произведен электрофорез белков сыворотки крови с исследованием М-градиента, данных за парапротеинемию не

Таблица 2. Динамика показателей ОАК за весь период госпитализации

Показатель	Норма	21.10	25.10	28.10	30.10	02.11	05.11
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4–11	10,58	16,1	13,47	16,87	15,25	10,22
Нейтрофилы, %	45–72	90,1	87,8	84,7	92,4	82,0	82,1
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,8–5,7	4,12	3,62	3,75	3,63	3,45	4,1
Гемоглобин, г/л	117–160	119	106	110	109	97	117
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	150–450	184	267	431	509	507	362
СОЭ, мм/ч	2–20	47	48	43	–	–	48

Таблица 3. Динамика показателей маркеров воспаления за весь период госпитализации

Показатель	Норма	21.10	23.10	28.10	30.10	02.11	05.11
СРБ, мг/л	0–5	–	212,1	–	272,6	44,2	19,8
Ферритин, нг/мл	5–148	–	–	474	–	249	230

получено. В рамках онкопоиска пациентка также консультирована акушером-гинекологом, гематологом, проведена КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием – данных за онкологический процесс также не получено. Однако при выполнении КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием визуализирована часть легких, где специалистом лучевой диагностики заподозрена левосторонняя нижнедолевая пневмония, что и могло бы объяснить наличие лихорадки у нашей пациентки. В связи с этим повторно проведена КТ ОГК, вызван на консультацию пульмонолог, который трактовал данные неспецифические изменения легочной ткани как пневмонит в рамках аутовоспалительного процесса.

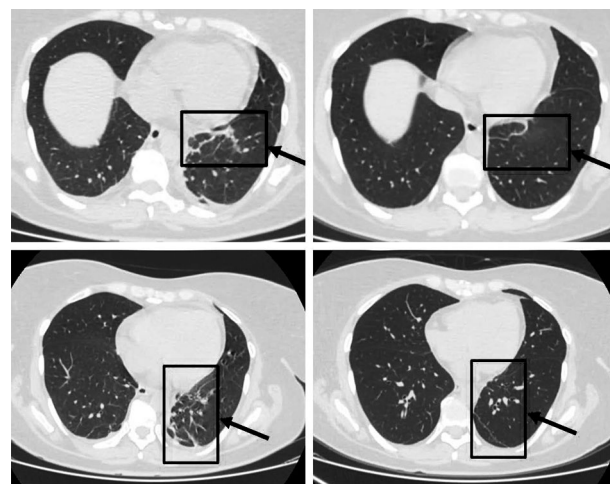
Для исключения дебюта системных васкулитов, системной красной волчанки, синдрома Шегрена, системной склеродермии определены соответствующие антитела. Все антитела находились в пределах референсных значений. Выявлен повышенный титр антигнуклеарного фактора – 1:640, однако неспецифический тип свечения указывал, что это вариант нормы.

При поступлении в рамках синдрома лихорадки неясного генеза с учетом множественной артралгии пациентке назначена антибактериальная (цефтриаксон 2,0 г/сут) и противовоспалительная (дексаметазон 8 мг/сут) терапия, так как на тот момент исключение инфекции или аутоиммунного процесса оказалось невозможно. Также назначены анальгетики (Кеторол 1,0 мл внутримышечно до 3 раз в день) и ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг/сут).

На фоне проводимого лечения в ОАК отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания нейтрофильного лейкоцитоза, нормохромной нормоцитарной анемии и сохранения повышенного уровня СОЭ (табл. 2). В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание значительное повышение уровня СРБ (212,1 мг/л) и ферритина (474 нг/мл); табл. 3.

В связи с отсутствием динамики состояния пациентки на фоне проводимой терапии создан кафедральный консилитум, в ходе которого совместно с ревматологом принято решение о коррекции назначенной терапии и увеличении дозы сГКС. Учитывая, что у пациентки нельзя было полностью исключить наличие очага инфекции (нейтрофильный лейкоцитоз, высокие уровни СОЭ, СРБ), принято решение продолжить антибактериальную терапию левофлоксацином 500 мг 2 раза в день.

На следующий день после назначения дексаметазона в суточной дозировке 20 мг впервые за указанный период наблюдалось улучшение состояния пациентки в виде

Рис. 1. КТ-динамика изменений в легочной ткани на фоне терапии сГКС (слева – КТ ОГК от 30.10, справа – КТ ОГК от 05.11).

снижения температуры тела, уменьшения выраженности суставного синдрома. В последующем на фоне проводимого лечения также отмечалась положительная динамика по данным лабораторных и инструментальных исследований: СРБ – 19,8 мг/л; ферритин – 360 нг/мл; по КТ ОГК – разрешение двустороннего пневмонита, уменьшение внутригрудных лимфатических узлов (рис. 1).

Положительная клиническая и лабораторная динамика на фоне приема сГКС позволила совместно с клиническим фармакологом отменить антибиотикотерапию.

Пациентка повторно консультирована ревматологом: сочетание лихорадки, фарингита, гиперферритинемии, нейтрофильного лейкоцитоза, отрицательных ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллиновому пептиду, неспецифического типа свечения антигнуклеарного фактора (вариант нормы), исключение инфекционной и паранеопластической этиологии лихорадки позволили установить диагноз БСВ. Согласно критериям Yamaguchi имелось 4 из 4 больших и 4 из 4 малых критериев.

Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии и продолжила терапию сГКС амбулаторно с постепенным снижением дозы под контролем ревматолога. На данный момент пациентка находится на поддерживающей терапии сГКС (преднизолон 5 мг/сут), жалоб нет. При контроле ОАК, биохимический анализ крови, КТ ОГК – без изменений.

Обсуждение

Представленный клинический случай интересен для клиницистов ввиду объемного дифференциально-диагностического поиска, связанного с отсутствием патогномичных симптомов и специфических лабораторных маркеров БСВ. Длительное время диагноз оставался неясным из-за необходимости исключения широкого спектра заболеваний, включая инфекционные, аутоиммунные и онкологические процессы.

Своевременное назначение сГКС в адекватных дозах при БСВ является ключевым фактором успешного лечения. Первоначальное назначение сГКС в малых дозах не привело к купированию симптомов и нормализации лабораторных показателей у нашей пациентки, но в последующем при увеличении дозы сГКС наблюдалась положительная динамика клинических проявлений, лабораторных и инструментальных показателей.

Особенностью описанного клинического случая является поздняя манифестация: в большинстве случаев дебют БСВ приходится на возраст 18–35 лет.

Данный случай демонстрирует необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике БСВ, включающего участие ревматологов, инфекционистов, онкологов и клинических фармакологов. Только комплексная оценка клинической картины, лабораторных и инструментальных данных позволила избежать диагностических ошибок и подобрать эффективную терапию.

Заключение

Представленный клинический случай подчеркивает необходимость повышения осведомленности врачей о БСВ для своевременной диагностики и надлежащего лечения. БСВ является диагнозом исключения, его постановка может быть затруднительной ввиду разнообразия клинических проявлений и отсутствия специфических диагностических маркеров, что требует тщательного дифференциального поиска. Ключевыми факторами успешного лечения являются раннее назначение адекватных доз системных СГКС и динамическое наблюдение за пациентом.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. В.И. Подзолков, А.Е. Покровская – вклад в разработку концепции статьи, подготовку текста и редактирование статьи, принимали участие в обследовании и лечении пациентки; В.В. Абрамов – участие в обследовании, лечении пациентки, подготовке материалов и написании текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. V.I. Podzolkov, A.E. Pokrovskaya made the main contribution to the development of the concept of the article, prepared the text and agreed to take responsibility for all aspects of clinical observation. V.V. Abramov took an active part in the treatment of the patient, the preparation of materials and the description of clinical observation.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(2):121-33. DOI:10.1136/ard.30.2.121
2. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. DOI:10.1371/journal.pmed.0030297
3. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F, et al. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res.* 2015;61(1-2):53-62. DOI:10.1007/s12026-014-8561-9
4. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate. 2024. Available at: <https://www.uptodate.com>. Accessed: 02.09.2025.
5. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):564-72. DOI:10.1136/ard.2005.042143
6. Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47-60.9.
7. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(5):773-92. DOI:10.1016/j.berh.2008.08.006
8. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1578458/>. Accessed: 10.06.2025.
9. Rau M, Schiller M, Krienke S, et al. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2369-76. DOI:10.3899/jrheum.100247
10. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991;70(2):118-36.
11. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):708-22. DOI:10.1016/j.autrev.2014.01.058
12. Bindoli S, Baggio C, Doria A, Sfriso P. Adult-Onset Still's Disease (AOSD): Advances in Understanding Pathophysiology, Genetics and Emerging Treatment Options. *Drugs.* 2024;84(3):257-74. DOI:10.1007/s40265-024-01993-x
13. Ma Y, Meng J, Jia J, et al. Current and emerging biological therapy in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(9):3986-4000. DOI:10.1093/rheumatology/keab485

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.09.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.10.2025



OMNIDOCTOR.RU

Опыт успешного применения тезепелумаба у педиатрического пациента с тяжелой неконтролируемой астмой

С.И. Мельник^{✉1,2}, Т.В. Омельченко¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

За последние десятилетия в терапии бронхиальной астмы произошли значительные изменения: арсенал медицинской помощи пополнился генно-инженерными биологическими препаратами, позволяющими адаптировать лечение к характеристикам и фенотипам пациента, достигая не только клинического ответа, но и клинической ремиссии, а также модификации заболевания. В статье приведен клинический случай применения нового для отечественной педиатрической практики препарата – тезепелумаба, являющегося блокатором тимического стромального лимфопоэтина. В ходе наблюдения за пациентом в течение 6 мес лечения достигнут контроль над заболеванием, нормализован уровень эозинофилов в крови, снижен объем ингаляционной терапии.

Ключевые слова: дети, генно-инженерный биологический препарат, таргетная терапия, тимический стромальный лимфопоэтин, модификация заболевания

Для цитирования: Мельник С.И., Омельченко Т.В. Опыт успешного применения тезепелумаба у педиатрического пациента с тяжелой неконтролируемой астмой. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):512–516. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203420

CASE REPORT

Successful experience with tezepelumab in a pediatric patient with severe uncontrolled asthma. Case report

Svetlana I. Melnik^{✉1,2}, Tatyana V. Omelchenko¹

¹Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Over the past decades, substantial progress has been made in the management of bronchial asthma, with the therapeutic landscape expanding to include genetically engineered biologic agents. These agents enable precision medicine approaches tailored to individual patient phenotypes and disease characteristics, facilitating not only the achievement of clinical response but also clinical remission and potential disease-modifying effects. We report a clinical case demonstrating the use of tezepelumab – a thymic stromal lymphopoietin inhibitor – recently introduced into pediatric practice in the Russian Federation. During a 6-month follow-up, treatment with tezepelumab resulted in sustained asthma control, normalization of peripheral blood eosinophil counts, and a reduction in the need for inhaled therapy.

Keywords: pediatric population, genetically engineered biologic agent, precision therapy, thymic stromal lymphopoietin, disease modification

For citation: Melnik SI, Omelchenko TV. Successful experience with tezepelumab in a pediatric patient with severe uncontrolled asthma. Case report. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):512–516. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203420

Введение

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное хроническое заболевание легких, осложняющее жизнь 262 млн взрослых и детей [1]. Из бюджета, расходуемого на лечение пациентов с БА, 1/2 приходится на небольшую, порядка 5–10%, когорту пациентов с тяжелым течением [2].

Патологические процессы, лежащие в основе рассматриваемой патологии, разнообразны, в результате чего клиницисты сталкиваются с различными вариантами фено-

типов, что усложняет выбор тактики лечения, особенно в ситуациях, когда они пересекаются.

С 2003 г. в арсенале врачей появилось первое моноклональное антитело для лечения БА, что изменило парадигму лечения заболевания: возникла потребность адаптировать терапию к характеристикам и фенотипам пациента, достигая не только клинического ответа, но и клинической ремиссии, а также модификации заболевания [3]. Несмотря на то что у многих пациентов с тяжелым течением забо-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Мельник Светлана Ивановна – зав. детским пульмонологическим отд-нием ФГБУ СПб НИИФ, ассистент каф. педиатрии и детской кардиологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: pulmodeti@yandex.ru

Омельченко Татьяна Викторовна – врач-пульмонолог детского пульмонологического отд-ния ФГБУ СПб НИИФ

✉Svetlana I. Melnik – Department Head, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Assistant, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: pulmodeti@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0465-3968

Tatyana V. Omelchenko – pulmonologist, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology. ORCID: 0000-0002-3213-7015

лечения наблюдается хороший ответ на лечение биологическими препаратами, достижение ремиссии не всегда возможно.

В приведенном клиническом случае мы показали опыт применения нового препарата для отечественной практики – тезепелумаба, являющегося блокатором тимического стромального лимфопоэтина.

Законные представители пациента дали согласие на публикацию клинического случая.

Клинический случай

Пациент Г., 12 лет, госпитализирован в детское пульмонологическое отделение ФГБУ СПб НИИФ.

Жалобы при поступлении: плохая переносимость физических нагрузок, дыхательный дискомфорт при увеличении интервала между ингаляциями препаратов для базисной терапии, затруднение носового дыхания.

Анамнез жизни. Ребенок с отягощенной по атопии наследственностью: у матери – сезонный аллергический ринит (АР), у бабушки по линии матери – риноконъюнктивальный синдром при контакте с кошкой. Ребенок доношенный, полновесный. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Растет и развивается по возрасту. Вакцинальный статус без особенностей. Перенесенные заболевания: острые респираторные заболевания 1–2 раза в год. В первые 7 лет жизни отмечались частые отиты. Ветряной оспой переболел в 6 лет.

Аллергологический анамнез. Отмечают проявления атопического дерматита (АтД) с первого года жизни по настоящее время. Используют топические глюкокортикостероиды (ГКС) с кратковременным положительным эффектом. Риниты носят затяжной характер. При контакте с пылью чихает. При контакте с животными появляются чиханье, кашель, усиливаются проявления АтД. На протяжении последних 3 лет отмечают ухудшение самочувствия с мая по июнь за счет обострения АР, БА. Ранее получал аллерген-специфическую иммунотерапию аллергеном березы, на фоне которой отмечено выраженное ухудшение в течении АтД, в связи с чем прекратили лечение.

Анамнез заболевания. Бронхиальная обструкция впервые зафиксирована в возрасте 6 лет. Диагноз БА установлен в 7 лет. Проводилась базисная терапия: будесонид + формотерол 80/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в день, с постепенным снижением и отменой через 6 мес. В возрасте 8 лет обострений БА, потребности в короткодействующих β_2 -агонистах не возникало. Бронхиальная обструкция возобновилась с 9 лет. Контроль над заболеванием удалось достичь на комбинированной терапии высокими дозами ингаляционных ГКС (ИГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов, однако после снижения лечения до средних доз ИГКС в составе комбинированной терапии отметили появление одышки в покое. Повторное повышение ИГКС до высоких доз в составе комбинированной терапии, смена как средств доставки, так и молекул в составе терапии не увенчались успехом. Несмотря на большой объем ингаляционной терапии, в октябре 2024 г. развилось обострение БА, что потребовало госпитализации в стационар и проведения короткого курса приема системных ГКС в дозе 40 мг/сут по преднизолону на протяжении 5 дней. После купирования обострения терапию дополнили титропией бромидом 2,5 мкг 2 дозы в сутки, на фоне чего пациент отметил снижение переносимости физических нагрузок, а при увеличении интервала между ингаляциями отметил ухудшение самочувствия, появление эпизодов затрудненного дыхания, в связи с чем ребенок ограничивал физическую нагрузку. Дополнительная потребность в приеме препаратов экстренной помощи возникает 2–3 раза в неделю. В связи с указанными жалобами пациент госпитализирован в ФГБУ СПб НИИФ для оценки тяжести течения БА и решения вопроса о необходимом объеме лечения.

При поступлении обращали на себя внимание выраженные проявления АтД: кожные покровы сухие со множеством эритематозно-сквамозных элементов на локтевых и подколенных сгибах, легкая лихенификация. При оценке органов дыхания отмечено выраженное нарушение носового дыхания. При аускультации дыхание жесткое с удлиненным выдохом, проводится во все отделы, без хрипов. Перкуторный коробочный звук. Частота дыхательных движений – 19 в 1 мин; сатурация артериальной крови (SpO_2) – 99%, частота сердечных сокращений – 76 в 1 мин. В остальном по органам и системам без особенностей. Опросник по контролю симптомов астмы АСQ-5 показал отсутствие контроля над заболеванием (3 балла).

В ходе обследования выявлены гиперэозинофилия 26% (абс. 1840 кл/мкл), повышение уровня общего иммуноглобулина E (IgE) более 1100 МЕ/мл при норме до 100. Подтверждена бытовая, эпидермальная, пылевая (деревяная, луговые и сорные травы) сенсibilизация путем проведения кожных проб. Функциональных нарушений при проведении спирометрии и импульсной осциллометрии не отмечено. Бронходилатационная проба с сальбутамолом была отрицательной по обоим методикам.

Соответственно, у пациента имело место поражение как верхних, так и нижних дыхательных путей, что соответствует современной теории единых дыхательных путей. Стоит отметить коморбидность тяжелого, неконтролируемого течения БА со среднетяжелым течением АР и АтД.

Обсуждение

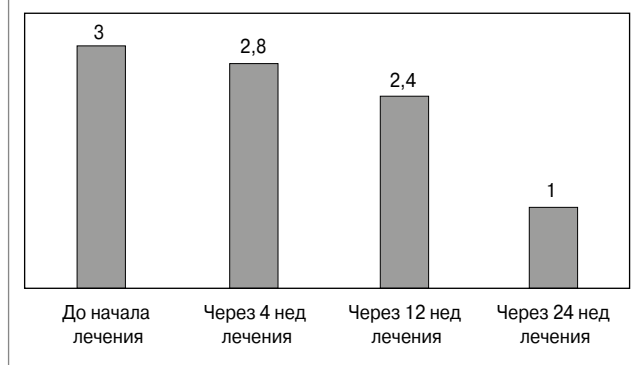
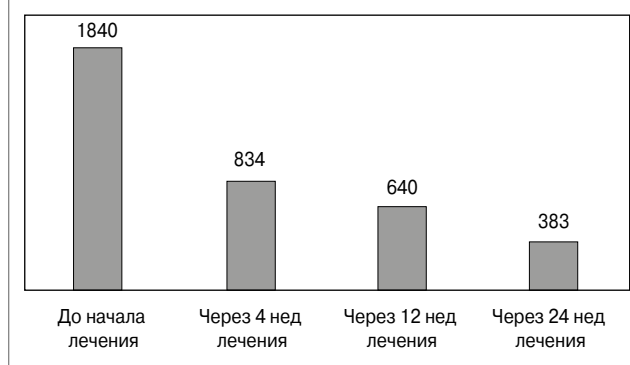
В настоящее время руководство Глобальной инициативы по борьбе с астмой (GINA) рекомендует использовать биологические препараты для пациентов с тяжелой, неконтролируемой астмой, чтобы улучшить симптомы и контролировать заболевание [4]. Долгосрочные цели лечения, заявленные в руководстве GINA, заключаются в следующем: добиться хорошего контроля симптомов; поддерживать нормальный уровень активности; минимизировать риск смерти от БА, обострений, стойкого ограничения воздушного потока и побочных эффектов. Разнообразие таргетной терапии требует от клинициста подбора терапии на основании индивидуальных данных пациента, с учетом не только критериев «включения», но и оценки ограничений при выборе конкретного препарата [2].

Нормативные документы определяют приведенную БА тяжелой, которая остается неконтролируемой, несмотря на лечение высокими дозами ИГКС в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия (с пероральными ГКС или без них), или как БА, которая ухудшается при снижении дозы ИГКС [1]. Пациент, представленный в клиническом случае, соответствует и первому, и второму критерию.

Перед нами стояла задача подобрать биологический препарат для терапии с учетом результата обследования данного пациента.

Тяжелое течение заболевания, высокий уровень IgE могли бы стать критериями выбора омализумаба – гуманизированного рекомбинантного моноклонального антитела IgG1, направленного против IgE [5]. Однако определить истинный уровень IgE у пациента не представляется возможным, несмотря на проведение исследований в различных лабораториях таких городов, как Санкт-Петербург и Череповец, в связи с превышением диагностических возможностей реагентов, что сделало расчет дозы данного препарата невозможным.

Сочетание тяжелого течения БА с АтД заставило подумать о терапии дупилумабом. Однако от нее было решено воздержаться в связи с исходно высоким уровнем эозинофилов [6], а также с учетом данных литературы о зафиксированных случаях преходящей гиперэозинофилии (более 5000 кл/мкл), в том числе с клиническими проявлениями [7].

Рис. 1. Динамика показателей опросника по контролю над астмой (АСQ-5) на фоне терапии тезепелумабом.**Рис. 2. Динамика абсолютного количества эозинофилов периферической крови на фоне терапии тезепелумабом.**

Ставя перед собой целью не только снижение количества обострений, но и контроль над БА, снижение тяжести заболевания, мы отказались от терапии меполизумабом – гуманизированным моноклональным антителом, которое связывается со свободным интерлейкином-5, тем самым блокируя взаимодействие между интерлейкином-5 и его рецептором, приводя к снижению количества циркулирующих эозинофилов [8]. Исследования показывают, что частота обострений снижается менее чем на 1/3, а достичь улучшения функциональных показателей и снижения суммарного индекса тяжести астмы не удастся.

Таким образом, нам требовался препарат для лечения тяжелой астмы без ограничений по биомаркерам или фенотипу [4]. Таким препаратом является тезепелумаб – человеческое моноклональное антитело, которое блокирует тимический стромальный лимфопоэтин, цитокин, вырабатываемый эпителиальными клетками и участвующий в патогенезе астмы [9]. С учетом неэффективности 5-й ступени терапии, согласно клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма» за 2024 г., принято решение о проведении генно-инженерной биологической терапии препаратом тезепелумаб 210 мг 1 раз в 4 нед.

Динамическое наблюдение. Клинически с 1-го месяца терапии пациент отмечал улучшение в течении БА, несмотря на незначительную динамику в АСQ-5 с 3 баллов в начале лечения до 2,8 баллов в течение 1-го месяца терапии, до 2,4 баллов через 3 мес терапии и до 1 балла через 6 мес от начала терапии (рис. 1). Отмечалась быстрая динамика в улучшении носового дыхания.

Лабораторно отмечена быстрая нормализация уровня эозинофилов с 1840 кл/мкл в начале лечения до 834, 640 и 383 кл/мкл через 4, 12 и 24 нед от начала лечения соответственно (рис. 2). Оценить динамику уровня общего IgE не представляется возможным: как в начале лечения, так и через 24 нед сохранялся уровень выше 1100 МЕ/мл, что выходило за рамки диагностических возможностей реактивов.

Исходно у пациента не отмечалось нарушений параметров функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 98,91%, форсированная жизненная емкость легких – 98,37%), при этом через 6 мес терапии объем форсированного выдоха за 1-ю секунду увеличился до 108,85% (+0,59 л), а форсированная жизненная емкость легких – до 101,14% (+0,36 л).

В настоящее время пациент получает лечение на протяжении 6 мес. Переносимость терапии хорошая. Обострений БА, АР, дополнительной потребности в препаратах экстренной помощи не возникало. Сезон подъема респираторно-вирусных инфекций, палликации деревьев перенес хорошо. В течении АтД существенной динамики не отмечено.

С учетом достижения контроля над течением БА к 6-му месяцу терапии тезепелумабом принято решение об уменьшении объема ингаляционной терапии: отменена те-

рапия тиотропиум бромидом без ухудшения самочувствия пациента.

Заключение

Использование генно-инженерных биологических препаратов в терапии БА существенно повысило качество жизни пациентов и улучшило прогноз заболевания. Однако, несмотря на снижение частоты обострений, не все препараты этой группы обеспечивают клиническую ремиссию и модифицируют течение болезни. Вариателность маркеров воспаления влияет как на эффективность, так и на безопасность терапии, затрудняя персонализацию лечения с учетом фенотипа пациента. Следовательно, в реальной клинической практике существует потребность в препарате, не ограниченном биомаркерами или фенотипом и направленном на модификацию заболевания [10]. В представленном клиническом случае тезепелумаб продемонстрировал соответствие данным критериям, обеспечив быстрый и выраженный клинический ответ, позволивший достичь ремиссии БА у подростка.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке ООО «АСТРАЗЕНЕКА ФАРМА-СЬЮТИКАЛЗ». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by ASTRAZENECA PHARMASYUTICAL Company (Russian Federation). During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. The authors obtained the written consent of the patient's legal representatives for the analysis and publication of medical data and photographs.

Литература/References

1. Wechsler ME, Brusselle G, Virchow JC, et al. Clinical response and on-treatment clinical remission with tezepelumab in a broad population of patients with severe, uncontrolled asthma: results over 2 years from the NAVIGATOR and DESTINATION studies. *Eur Respir J*. 2024;64(6):2400316. DOI:10.1183/13993003.00316-2024
2. Зырянов С.К., Авдеев С.Н., Иванов Д.А., и др. Клинико-экономическое сравнение использования препаратов реслизумаб, меполизумаб и бенрализумаб в терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):172-9 [Zyryanov SK, Avdeev SN, Ivanov DA, et al. Clinical and economic comparison of utilization of reslizumab, mepolizumab and benralizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):172-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200494
3. Nopsopon T, Brown A, Hahn G, et al. Temporal variation in the effectiveness of biologics in asthma: Effect modification by changing patient characteristics. *Respir Med*. 2024;234:107802. DOI:10.1016/j.rmed.2024.107802
4. Brightling CE, Caminati M, Llanos JP, et al. Biomarkers and clinical outcomes after tezepelumab cessation: Extended follow-up from the 2-year DESTINATION study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;133(3):310-7.e4. DOI:10.1016/j.anai.2024.04.031
5. Pongdee T, Li JT. Omalizumab safety concerns. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;155(1):31-5. DOI:10.1016/j.jaci.2024.11.005
6. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/359_3. Ссылка активна на 20.07.2025 [Bronkhial'naia astma. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/359_3. Accessed: 20.07.2025 (in Russian)].
7. Gawlewicz-Mroccka A, Przybyszowski M, Bochenek G, et al. Erythema nodosum followed by eosinophilic pneumonia as an adverse effect of dupilumab treatment in a patient with severe asthma. *Respir Med Case Rep*. 2024;52:102136. DOI:10.1016/j.rmcr.2024.102136
8. Bacharier LB, Jackson DJ. Biologics in the treatment of asthma in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(3):581-8. DOI:10.1016/j.jaci.2023.01.002
9. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800-89. DOI:10.1056/NEJMoa2034975
10. Couillard S, Jackson DJ, Pavord ID, Wechsler ME. Choosing the right biologic for the right patient with severe asthma. *Chest*. 2025;167(2):330-42. DOI:10.1016/j.chest.2024.08.045

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.08.2025**Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.10.2025**

OMNIDOCTOR.RU

Астматический статус у ребенка с тяжелой бронхиальной астмой

Н.А. Ильенкова^{1,2}, Д.Ф. Сергиенко^{✉3}, Л.В. Степанова¹, С.Ю. Пастухова⁴, Л.М. Добронович⁴

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Минздрава Московской области, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия;

⁴КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия

Аннотация

В статье описан клинический случай астматического статуса у ребенка с тяжелой бронхиальной астмой, который наглядно демонстрирует важность организации для данной группы пациентов рациональной медицинской помощи на этапе территориальной поликлиники, где должны осуществляться своевременные мероприятия по оценке эффективности текущей противовоспалительной терапии, пересмотр ее объема и особенно – оформление документов для обеспечения пациентов жизненно необходимыми препаратами в системе льготного лекарственного обеспечения граждан. В персонализированном определении фенотипа и подборе терапии нуждаются пациенты, которые не достигают контроля на средних и высоких дозах ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами и имеют в анамнезе тяжелые обострения. Важно соблюдать преемственность оказания медицинской помощи таким пациентам на стационарном и амбулаторном этапах.

Ключевые слова: бронхиальная астма, тяжелое обострение, астматический статус, дети

Для цитирования: Ильенкова Н.А., Сергиенко Д.Ф., Степанова Л.В., Пастухова С.Ю., Добронович Л.М. Астматический статус у ребенка с тяжелой бронхиальной астмой. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):517–520. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203472

CASE REPORT

Asthmatic status of a child with severe bronchial asthma. Case report

Natalya A. Ilyenkova^{1,2}, Diana F. Sergienko^{✉3}, Ludmila V. Stepanova¹, Svetlana Yu. Pastukhova⁴, Lilya M. Dobronovich⁴

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russia;

³Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

⁴Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

The article describes a clinical case of asthmatic status in a child with severe bronchial asthma, which clearly demonstrates the importance of organizing rational medical care for this group of patients at the stage of a territorial polyclinic, where timely measures should be taken to assess the effectiveness of current anti-inflammatory therapy, review its scope, and especially paperwork to provide patients with vital medicines in the preferential drug treatment system provision of citizens. Personalized phenotype determination and therapy selection are needed for patients who do not achieve control on medium and high doses of inhaled glucocorticosteroids in combination with long-acting β_2 -agonists and who have a history of severe exacerbations. It is important to observe the continuity of medical care for such patients at the inpatient and outpatient stages.

Keywords: bronchial asthma, severe exacerbation, asthmatic status, children

For citation: Ilyenkova NA, Sergienko DF, Stepanova LV, Pastukhova SYu, Dobronovich LM. Asthmatic status of a child with severe bronchial asthma. Case report. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):517–520. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203472

Введение

В настоящее время достигнуты определенные успехи в лечении бронхиальной астмы (БА), что позволяет добиться хорошего контроля заболевания [1, 2]. Наблюдение пациентов с тяжелой БА (ТБА) и астматическим статусом (АС)

представляет трудности у практических врачей на всех этапах оказания помощи [3–5], при этом важна организация медицинской помощи по своевременной диагностике с определением объема базисной терапии (БТ), проведению неотложных мероприятий соответственно тяжести бронхи-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сергиенко Диана Фикретовна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: ludok83@yandex.ru

Ильенкова Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», гл. науч. сотр. отд. педиатрии ГБУЗ МО «НИКИ детства»

Степанова Людмила Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Пастухова Светлана Юрьевна – зам. глав. врача КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С. Берзона»

Добронович Лилия Минехалимовна – врач-педиатр педиатрического отд-ния КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С. Берзона»

✉ **Diana F. Sergienko** – D. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. E-mail: ludok83@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0875-6780

Natalya A. Ilyenkova – D. Sci. (Med.), Prof., Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Research Clinical Institute of Childhood. ORCID: 0000-0001-8058-7806

Ludmila V. Stepanova – Cand. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-3241-7655

Svetlana Yu. Pastukhova – Deputy Chief doctor, Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20. ORCID: 0009-0009-5587-5940

Lilya M. Dobronovich – pediatrician, Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20. ORCID: 0009-0005-4116-3118

альной обструкции (БО) и рациональному динамическому наблюдению на амбулаторном этапе, особенно у пациентов с тяжелыми формами и имеющих в анамнезе эпизоды АС. Важными моментами в ведении таких пациентов являются осуществление своевременных мероприятий по оценке эффективности текущей противовоспалительной терапии, пересмотр ее объема [6, 7] и оформление документов для обеспечения жизненно необходимыми препаратами в системе льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) граждан [8, 9]. В лечении пациентов с ТБА должен применяться персонализированный подход с учетом фенотипа заболевания. Важно соблюдать преемственность оказания медицинской помощи таким пациентам на стационарном и амбулаторном этапах [1, 6, 10, 11]. Обсуждение клинических ситуаций во врачебном сообществе облегчает ведение пациентов с ТБА [12]. В качестве примера приводим описание АС у несовершеннолетнего пациента с ТБА.

Клинический пример

В приемное отделение педиатрического стационара бригадой скорой медицинской помощи доставлен мальчик 10 лет. Пациент предъявлял жалобы на приступообразный малопродуктивный кашель, одышку, свистящее дыхание и общую слабость.

Анамнез заболевания

Ребенок заболел остро – в день госпитализации отмечались кашель приступообразный, затрудненное дыхание, одышка, дистанционные свистящие хрипы. Для купирования приступа проведена ингаляция с комбинированным раствором фенотерола гидробромида и ипратропия бромида моногидрата совместно с суспензией будесонида, но положительного эффекта не наблюдалось. Затем вызвана бригада скорой медицинской помощи, которая установила нарушение витальных функций у пациента: частота дыхания – 30 в минуту, пульс – 120 уд/мин, насыщение гемоглобина крови кислородом (SpO_2) – 88%. Выполнено парентеральное введение 30 мг преднизолона натрия фосфата. Из-за тяжелого состояния и отсутствия эффекта от лечения ребенок доставлен в стационар.

История течения заболевания: в августе 2020 г. в возрасте 6 лет диагностирована БА средней степени тяжести и определен объем противовоспалительной терапии, соответствующий 3-й ступени БТ – комбинация низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов – флутиказона пропионат + салметерола ксинафоат в дозе 100 мкг + 50 мкг/сут через дозированный аэрозольный ингалятор. Однако на фоне проводимого лечения сохранялись ежедневные симптомы БА, ночные симптомы регистрировались ежемесячно, физическая активность оказалась ограничена, сохранялась потребность в применении комбинированного короткодействующего β_2 -агониста (КДБА) – фенотерола гидробромида + ипратропия бромида моногидрата более 1 раза в неделю.

В мае 2023 г. пациент находился на стационарном лечении в отделении реанимации с тяжелым обострением БА, осложненным АС и дыхательной недостаточностью (ДН) III степени. После проведенного интенсивного лечения и стабилизации состояния пациент выписан с диагнозом: «АС на фоне тяжелой неконтролируемой БА atopического генеза». Для достижения контроля над заболеванием и предотвращения повторных обострений пациенту даны четкие рекомендации: увеличить объем БТ до уровня 4-й ступени – начать прием комбинированного препарата будесонид + формотерола фумарат дигидрат в дозировке 320 мкг + 9 мкг/сут через дозированный порошковый ингалятор для оптимального и быстрого достижения терапевтического эффекта. В территориальной поликлинике лечащий врач выписал льготный рецепт на препарат флутиказона пропионат + салметерола ксинафоат дозировкой 250 мкг + 50 мкг/сут для использования

через дозированный аэрозольный ингалятор. Это решение принято из-за отсутствия в данный момент в аптечной сети препарата, назначенного врачом стационара в системе ЛЛО, так как последний требует предварительной заявки и в тот момент его не оказалось в наличии. Тем не менее, несмотря на применение препарата, назначенного врачом поликлиники, который также относится к 4-й ступени БТ, в течение года лечения контроль над БА не достигнут. Пациент продолжал испытывать ежедневные одышки и серьезные ограничения физической активности.

С апреля 2024 г. наблюдалось учащение ночных симптомов БА до двух эпизодов за ночь. В июне того же года пациент повторно госпитализирован в отделение реанимации в связи с АС, который развился на фоне тяжелой формы БА. После выписки из стационара на основании рекомендаций, изложенных в выписном эпикризе, врачом поликлиники пациенту оформлены рецепты ЛЛО на препараты для поддерживающей терапии: будесонид + формотерола фумарата дигидрат через капсульный порошковый ингалятор в дозе 320 мкг + 18 мкг/сут и тiotрипия бромид моногидрат через Спиролто® Респимат® в дозе 2,5 мкг/сут, что соответствовало общепринятым рекомендациям [1, 2]. Через 2 нед использования препарата будесонид + формотерола фумарата дигидрат в форме капсульного порошкового ингалятора у ребенка участились приступы удушья. В связи с выявлением нежелательной побочной реакции на основании приказа Росздравнадзора лечащий врач поликлиники подал извещение о нежелательной побочной реакции, оформлен протокол врачебной комиссии (ВК), который подтвердил необходимость назначения пациенту противовоспалительной терапии через дозированный порошковый ингалятор, и выписан льготный рецепт. Эти меры направлены на обеспечение безопасности и благополучия пациента, а также на соблюдение всех нормативных требований в области здравоохранения [13]. Однако пациент не приобрел в аптечной сети выписанные лекарственные средства, использовал только суспензию будесонида через компрессионный небулайзер и тiotрипия бромид моногидрат через Спиролто® Респимат® ежедневно. На фоне такой терапии у ребенка развился данный тяжелый приступ БА, потребовавший немедленной госпитализации.

Анамнез жизни: ребенок от 1-х срочных родов, которые протекали без патологии. Дальнейшее развитие пациента проходило в соответствии с возрастными нормами. Впервые признаки БО зафиксированы в мае 2017 г. в возрасте 3 лет. В 2019 г. отмечались эпизоды БО ежемесячно, в связи с чем проводилась терапия низкими дозами ИГКС (будесонид 250 мкг/сут) в течение 3 мес. После отмены терапии ИГКС эпизоды свистящего дыхания возобновились. В августе 2020 г. в возрасте 6 лет получал стационарное лечение в связи с БО средней степени тяжести, где диагностирована БА.

При осмотре пациента в отделении приемного покоя установлено тяжелое состояние. При этом температура тела – 36,6°C. Регистрировались спутанность сознания, чувство нехватки воздуха и выраженный приступообразный кашель. При осмотре кожных покровов выявлены их бледность, цианоз носогубного треугольника. Оценка органов дыхания показала втяжение межреберных промежутков, диффузное вздутие грудной клетки. При пальпации межреберных промежутков болезненности не установлено. Перкуссия грудной клетки установила звук с коробочным оттенком. При аускультации легких выслушивались ослабленное дыхание по всем полям, сухие свистящие хрипы, при форсированном дыхании кашель усиливался. Верифицирована экспираторная одышка с частотой дыхания до 45 в минуту. Пиковая скорость выдоха составляла 20–25% от нормы. Показатель SpO_2 находился в диапазоне 80–83% и при проведении инсuffляции увлажненным кислородом (O_2) через лицевую маску (FiO_2 0,4–0,6) увеличивался до 92–94%. Аускультация сердца установила синусовую тахикардию с числом сердечных сокращений

Таблица 1. Оценка КОС в первые сутки госпитализации

Показатель	Значение	Показатель	Значение
РН, моль/л	7,40	НСТ, %	41
РаСО ₂ , мм рт. ст.	45	НСО ₃ , ммоль/л	27,3
РаО ₂ , мм рт. ст.	50	СО ₂ , ммоль/л	28,7
Na ⁺ , ммоль/л	132	ВЕесf, ммоль/л	2,3
K ⁺ , ммоль/л	3,9	ВЕ(В), ммоль/л	2,0
Са ⁺⁺ , ммоль/л	0,11	СО ₂ , %	86
Глюкоза, ммоль/л	6,4	Гемоглобин, г/л	149

Примечание. РаСО₂ – парциальное напряжение углекислого газа крови, К⁺ – ионы калия, НСТ – гематокрит, НСО₃ – ионы бикарбоната, СО₂ – углекислый газ, ВЕесf – уровень оснований, ВЕ(В) – уровень буферных оснований, СО₂ – насыщение гемоглобина кислородом.

до 130–135 в минуту. Артериальное давление составляло 110/66–108/60 мм рт. ст. Живот при пальпации – мягкий, безболезненный. Перистальтика не выслушивалась. Мочеспускание у ребенка сохранялось самостоятельное.

На основании данных анамнеза выявлено наличие ТБА у пациента, клинической симптоматики – быстрое развитие приступа и нарастание тяжести ДН, выставлен диагноз: «БА, атопическая, персистирующая, тяжелой степени тяжести, тяжелое обострение ДН 2-3. АС 1». Ребенок госпитализирован в палату интенсивной терапии педиатрического отделения с ежедневным наблюдением врача анестезиолога/реаниматолога.

При обследовании в первые сутки госпитализации: в клиническом анализе крови (КАК) выявлены лейкоцитоз до $11,0 \times 10^9/\text{л}$, увеличенное содержание эозинофилов до 13%, скорость оседания эритроцитов – 14. При оценке кислотно-основного состояния (КОС) обращало внимание снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови (РаО₂) менее 60 мм рт. ст., что является критерием «жизнеугрожающей астмы», и снижение содержания электролитов натрия (Na⁺) и кальция (Са⁺⁺), что, вероятно, обусловлено интенсивным сокращением мускулатуры бронхов при тяжелом обострении БА (табл. 1) [1, 2, 9].

В биохимическом исследовании крови отмечалось увеличение показателей С-реактивного белка до 32,4 мг/л и глюкозы до 6,90 ммоль/л. В иммунограмме зафиксировано снижение уровней иммуноглобулина (Ig)А до 0,9 и IgG до 6,7 г/л. Уровень общего IgE сыворотки крови составил 426 Ед/мл (при норме до 90 Ед/мл). В общем анализе мочи патологии не выявлено. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки зафиксирован участок снижения пневматизации легочной ткани неправильной формы с нечеткими неровными контурами средней интенсивности в средней доле правого легкого, вероятно, за счет инфильтрации.

В стационаре пациент получал следующее лечение:

- оксигенотерапия увлажненным О₂ через лицевую маску (FiO₂ 0,4–0,6) до достижения показателей SpO₂ не менее 95% при дыхании атмосферным воздухом – 4 дня;
- раствор фенотерола гидробромида + ипратропия бромида моногидрата 0,25 мг + 0,5 мг/мл – 0,7 мл + раствор натрия хлорида 0,9% – 2–3 мл в виде ингаляции через компрессионный небулайзер 4 раза в день курсом 10 дней;
- суспензия будесонида 0,5 мг/мл 2 мл + раствор натрия хлорида 0,9% 2 мл в виде ингаляции через компрессионный небулайзер 2 раза в день курсом 17 дней;
- раствор преднизолона натрия фосфата 30 мг/мл 3 мл (90 мг) + раствор натрия хлорида 0,9% 7 мл внутривенно) через инфузомат однократно, затем раствор преднизолона натрия фосфата 30 мг/мл 4 мл (120 мг) + раствор натрия хлорида 0,9% 47 мл внутривенно через инфузомат 1 раз в день курсом 3 дня, затем раствор преднизолона натрия фосфата 30 мг/мл 3 мл (90 мг) + раствор натрия хлорида 0,9% 47 мл внутривенно через инфузомат 2,0833 мм/ч в течение 24 ч соответственно, 1 раз в день – курсом 5 дней, затем раствор преднизолона натрия фос-

фата 30 мг/мл 1 мл (30 мг) + раствор натрия хлорида 0,9% 100 мл 2 раза в день внутривенно капельно;

- раствор аминофиллина 24 мг/мл 8 мл + раствор натрия хлорида 0,9% 50 мл в/через инфузомат 2,5 мл/ч, в течение 23 ч 12 мин – однократно (по жизненным показаниям и по заключению ВК в связи с тяжелым обострением БА и отсутствием достаточного клинического эффекта после ингаляционной терапии КДБА, ипратропия бромидом, ИГКС, системными ГКС в течение 4 ч);
- таблетки преднизолон 5 мг – перорально на 13-й день стационарного лечения, после окончания парентерального введения раствора преднизолона натрия фосфата: 30 мг (6 таблеток) – 1 день, 27,5 мг (5,5 таблетки) – 2 дня, 25 мг (5 таблеток) – 2 дня, 22,5 мг (4,5 таблетки) – 2 дня.

На фоне проведенных лечебных мероприятий отмечалась положительная динамика в виде снижения одышки до 24 в минуту на 3-й день лечения, улучшения самочувствия (ребенок мог самостоятельно передвигаться, появился аппетит) – на 4-й день, стабилизации SpO₂ до 95–98% на дыхании атмосферным воздухом на 5-й день, уменьшения физических признаков БО на 4-й день и полного их купирования – на 10-й день лечения.

В результате динамического наблюдения инструментально-лабораторных показателей установлено снижение лейкоцитоза до $7,9 \times 10^9/\text{л}$ и скорости оседания эритроцитов – до 4 в КАК, купирование отклонений КОС. Показатели спирограммы на 18-й день лечения: жизненная емкость легких – 80%, объем форсированного выдоха за первую секунду – 83%, проба с бронхолитиком положительная (прирост объема форсированного выдоха за первую секунду на 27%).

Пациент выписан из стационара на 19-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Основная цель лечения БА – достижение и поддержание полного контроля над заболеванием, что позволяет пациентам жить полноценной жизнью, минимизируя симптомы и риски обострений. Амбулаторный этап наблюдения за пациентами с тяжелыми формами БА является критически важным. Эти пациенты требуют постоянного медицинского контроля и интенсивного лечения, включая регулярную оценку уровня контроля над заболеванием, своевременную коррекцию терапии и выявление осложнений. Такой подход обеспечивает более эффективное управление заболеванием и улучшает качество жизни пациентов [1, 6, 7]. В территориальной поликлинике особое внимание должно уделяться своевременному оформлению документов для обеспечения пациентов жизненно необходимыми препаратами в системе ЛЛЮ и контролю получения назначенной терапии. Кроме того, необходимо оперативно направлять пациентов в специализированные центры для определения фенотипа БА и подбора персонализированной биологической терапии при необходимости для пациентов с ТБА. Такой подход позволит значительно повысить эффективность лечения [1, 6–9].

Данный клинический случай обсуждался на междисциплинарном консилиуме. Участники консилиума пришли к единому выводу, что ключевыми факторами тяжелого обострения у пациента стали тяжелое течение БА, наличие АС в анамнезе и несоблюдение пациентом рекомендации лечащего врача поликлиники. Членами консилиума подчеркнута важность регулярного контроля терапии ТБА и ее своевременной коррекции. Учитывая ступенчатый принцип терапии БА, пациенту следовало получать терапию, соответствующую объему 5-й ступени, что предусматривает направление в специализированный центр для оценки фенотипа болезни и определения персонализированной терапии [1, 6, 7, 10, 11]. В достижении успеха наблюдения за пациентами с ТБА и повторными тяжелыми обострениями важна преемственность стационарной и амбулаторной службы, а также при необходимости – своевременная орга-

низация ВК и междисциплинарного консилиума для подбора (пересмотра) рациональной терапии.

Избежать фатального исхода в данном случае удалось благодаря своевременной диагностике АС, экстренной госпитализации пациента в палату интенсивной терапии и быстрому началу необходимых терапевтических мероприятий в соответствии с современными клиническими рекомендациями [1, 6, 7, 14]. Для купирования ДН пациенту проведена терапия увлажненным O_2 . В программе лечения АС использовались препараты, являющиеся основой терапии тяжелых обострений БА: парентеральный ГКС и ингаляционный КДБА. Однако в течение первых 4 ч лечения не наблюдалось достаточного клинического эффекта, что потребовало стратегического пересмотра тактики лечения. Экстренно созданная ВК, включая консультации ведущих специалистов, пришла к единогласному решению о необходимости парентерального применения ингибитора фосфодиэстеразы по жизненным показаниям. Пациенту однократно введен раствор 2,4% аминофиллина, что значительно улучшило его состояние. Для снижения активности воспалительного процесса и купирования отека слизистой респираторного тракта применялись ИГКС и системные ГКС. Комплексный подход к лечению тяжелого обострения БА позволил стабилизировать состояние пациента и предотвратить развитие жизнеугрожающих осложнений.

Заключение

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует важность организации рациональной медицинской помощи для пациентов с БА на этапе территориальной поликлиники, особенно с тяжелыми формами и имеющих в анамнезе эпизоды АС, поскольку они входят в группу риска по формированию угрожающих жизни состояний. Специалисты амбулаторного звена должны осуществлять своевременные мероприятия по оценке эффективности текущей противовоспалительной терапии, пересмотр ее объема и оформление документов для обеспечения пациентов жизненно необходимыми препаратами в системе ЛЛО граждан. В персонифицированном определении фенотипа и подборе терапии нуждаются пациенты, которые не достигают контроля на средних и высоких дозах ИГКС в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами и имеющие в анамнезе тяжелые обострения. Важно соблюдать преемственность оказания медицинской помощи таким пациентам на стационарном и амбулаторном этапе.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

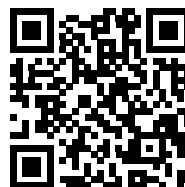
Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей

пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. The authors obtained the written consent of the patient's legal representatives for the analysis and publication of medical data and photographs.

Литература/References

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2024. Available at: www.ginaasthma.org. Accessed: 20.01.2025.
2. Колосова Н.Г., Денисова В.Д., Шаталова С.И. Контролирующая терапия бронхиальной астмы у детей – что нового? *Медицинский Совет*. 2024;(19):52-7 [Kolossova NG, Denisova VD, Shatalina SI. Management of childhood asthma: What is new? *Medicinskiy Sovet*. 2024;(19):52-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2024-416
3. Айсанов З.Р., Курбачева О.М., Емельянов А.В., и др. Бремя заболевания и особенности ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в России: результаты международного наблюдательного исследования. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):212-7 [Aisanov ZR, Kurbacheva OM, Emelyanov AV, et al. Burden and management of severe asthma in Russia: results from international observational study. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):212-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202625
4. Farinha I, Heaney LG. Barriers to clinical remission in severe asthma. *Respir Res*. 2024;25(1):178. DOI:10.1186/s12931-024-02812-3
5. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Лечение тяжелой бронхиальной астмы: рекомендации Европейского респираторного общества и Американского торакального общества. *Пульмонология*. 2021;31(3):272-95 [Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Pulmonologiya*. 2021;31(3):272-95 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-3-272-295
6. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. М. 2024 [Bronkhialnaia astma. Klinicheskie rekomendacii. Ministerstvo zdravookhraneniia RF. Moscow. 2024 (in Russian)].
7. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 6-е изд., перераб. и доп. М.: МедКом-Про, 2021 [Natsionalnaia programma "Bronkhialnaia astma u detei. Strategia lecheniia i profilaktika". 6-e izd., pererab. i dop. Moscow: MedKom-Pro, 2021 (in Russian)].
8. Авдеев С.Н., Линник С.А., Туменко Е.Е. Анализ лекарственного обеспечения пациентов с бронхообструктивными заболеваниями в Российской Федерации. *Общественное здоровье*. 2023;3(4):25-36 [Avdeev SN, Linnik SA, Tumenko EE. Analysis of drug provision for patients with broncho-obstructive diseases in the Russian Federation. *Public Health*. 2023;3(4):25-36 (in Russian)]. DOI:10.21045/2782-1676-2023-3-4-25-36
9. Елисеева Е.В., Переломова О.В., Манеева Е.С., и др. Интегративная Шкала как инновационный инструмент повышения эффективности Программы обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами. *Качественная клиническая практика*. 2022;3:10-8 [Eliseeva EV, Perelomova OV, Maneeva ES, et al. The Integrative Scale as an innovative method to increase the effectiveness of the Program for Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Medicines. *Good Clinical Practice*. 2022;3(3):10-8 (in Russian)]. DOI:10.37489/2588-0519-2022-3-10-18
10. Bourdin A, Brusselle G, Couillard S, et al. Phenotyping of Severe Asthma in the Era of Broad-Acting Anti-Asthma Biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(4):809-23. DOI:10.1016/j.jaip.2024.01.023
11. Pelaia C, Melhorn J, Hinks TS, et al. Type 2 severe asthma: pathophysiology and treatment with biologics. *Expert Rev Respir Med*. 2024;18(7):485-98. DOI:10.1080/17476348.2024.2380072
12. Нестеренко З.В., Белова А.А., Моисеев Ю.А., и др. Клинический случай тяжелого течения бронхиальной астмы у подростка. *Медицина: теория и практика*. 2022;7(3):30-4 [Nesterenko ZV, Belova AA, Moiseenkova YuA, et al. Clinical case of severe bronchial asthma at a teenager. *Medicina: teoria i praktika*. 2022;7(3):30-4 (in Russian)]. DOI:10.56871/4297.2022.20.60.005
13. Приказ от 15.02.2017 г. №1071 Об утверждении порядка осуществления Фармаконадзора с изменениями от 16.07.2020 Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения РФ. Режим доступа: publication.pravo.gov.ru/document/view/0001201703210040. Ссылка активна на 06.02.2025 [Order No. 1071 of February 15, 2017, on approval of the procedure for implementing Pharmacovigilance, as amended on July 16, 2020, of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation. Available at: publication.pravo.gov.ru/document/view/0001201703210040. Accessed: 06.02.2025 (in Russian)].
14. Mahesh S, Ramamurthy MB. Management of Acute Asthma in Children. *Indian J Pediatr*. 2022;89(4):366-72. DOI:10.1007/s12098-021-04051-6



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received:
07.02.2025
Статья принята к печати /
The article approved for publication:
23.10.2025

Белок Клото и синдром апноэ

И.М. Мадаева✉, А.А. Пыткина

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Аннотация

Сон и белок Клото имеют общие физиологические пути с процессом старения, так как оба играют существенную роль в работе эндокринной и иммунной систем и, следовательно, в процессах окислительного стресса и хронического воспаления, которые, в свою очередь, являются основными патогенетическими звеньями обструктивного апноэ сна и дефицита белка Клото. Улучшение количества и качества сна можно считать терапевтическим подходом против старения для предотвращения, замедления и даже обращения вспять физиологического упадка и дегенеративных патологий.

Ключевые слова: белок Клото, обструктивное апноэ, сон, старение

Для цитирования: Мадаева И.М., Пыткина А.А. Белок Клото и синдром апноэ. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):521–524.

DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203408

REVIEW

Klotho protein and obstructive sleep apnea: A review

Irina M. Madaeva✉, Alena A. Pytkina

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Abstract

Sleep and Klotho share physiological pathways with the aging process, as both play a significant role in the endocrine and immune systems and, consequently, in the processes of oxidative stress and chronic inflammation, which in turn are the main pathogenetic links of obstructive sleep apnea and Klotho deficiency. Improving the quantity and quality of sleep can be considered a therapeutic approach against aging to prevent, slow down and even reverse physiological decline and degenerative pathologies.

Keywords: Klotho protein, obstructive apnea, sleep, aging

For citation: Madaeva IM, Pytkina AA. Klotho protein and obstructive sleep apnea: A review. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):521–524.

DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203408

Введение

Белок Клото

Белок Клото (БК) считается фактором долголетия и привлекает внимание своими нейропротективными и улучшающими когнитивные функции свойствами [1, 2]. БК – это гормон, который секретируется в спинномозговую жидкость, плазму крови, мочу и влияет на возникновение нескольких преждевременных старческих фенотипов у мышей и людей, включая атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, инсульт и остеопороз [3]. Во многих исследованиях показано, что его повышенная экспрессия увеличивает, а недостаточный синтез, наоборот, сокращает продолжительность жизни [1]. Так, например, мыши с дефицитом БК демонстрировали почечную дисфункцию, сосудистую кальцификацию, фиброз, остеопению, заболевания легких и короткую продолжительность жизни [4]. У людей также отмечается взаимосвязь низкого уровня растворимого в сыворотке α -Klotho (БК) с более слабой когнитивной функцией [5]. БК существует в нескольких изоформах, каждая из которых кодируется отдельным геном и обладает своими функциями [6]. Наиболее значимой является изоформа α -Klotho [5, 7, 8].

Следует отметить тот факт, что экспериментальные и клинические исследования позволили сделать вывод о потенциальной связи БК как антивозрастного белка с различными возраст-зависимыми заболеваниями [5]. В по-

следние десятилетия из-за увеличения продолжительности жизни стали более распространенными заболевания, которые связаны со старением и снижением когнитивных функций. Механизмы, объясняющие связь между БК и когнитивными функциями, сложны. Показано, что БК изменяет форму синапсов в гиппокампе и коре головного мозга у людей [8]. Так, в эксперименте на мышах с дефицитом БК наблюдали атрофию мозга, трудности в обучении, уменьшение синапсов гиппокампа и его нейродегенерацию, проблемы с аксональным транспортом и демиелинизацию. Повышение же уровня БК улучшает пространственное обучение и память у трансгенных мышей с амилоидным белком-предшественником (hAPP), предотвращая потерю субъединиц рецептора NMDA в гиппокампе. Кроме того, сосудистое сплетение (структура, которая экспрессирует БК и создает цереброспинальную жидкость) участвует в переносе кальция в центральную нервную систему (ЦНС). Движение кальция через мембрану гранулярных пирамидальных клеток важно для долговременной потенциации и познания [5].

Молекулярный механизм, лежащий в основе антиоксидантного и противовоспалительного действия α -Klotho, реализуется путем индукции защитных генов, ингибирования сигнальных путей старения, таких как сигнализация серин-треониновой протеинкиназы (mTOR) или инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) [1]. Дан-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мадаева Ирина Михайловна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. сомнологии и нейрофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: nightchild@mail.ru

Пыткина Алёна Андреевна – лаборант-исследователь лаб. сомнологии и нейрофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

✉ **Irina M. Madaeva** – D. Sci. (Med.), Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. E-mail: nightchild@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3423-7260

Alena A. Pytkina – laboratory research assistant, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. ORCID: 0009-0006-0269-5928

Таблица 1. «Точки приложения» α -Klotho на некоторые патогенетические механизмы СОАС

Патогенетические механизмы СОАС	Механизмы действия
- Периодические эпизоды гипоксии, наблюдаемые при СОАС, связаны с ОС и повышенными уровнями провоспалительных медиаторов, которые в итоге вызывают изменения в системе свертывания крови и увеличивают риск образования тромбов - ОС и хроническое воспаление как основные механизмы СОАС	- Участие в системе гемостаза: корецептор фактора роста фибробластов (FGF23), участие в метаболизме фосфатурического гормона [8], поддержание гомеостаза кальция и фосфатов - Подавление экспрессии секреции воспалительных молекул (молекулы межклеточной адгезии 1-го типа), интерлейкина-6, 8, 33, С-реактивного белка, пентраксина, факторов комплемента, поддержание энергетического метаболизма, ингибирование путей инсулина/ИФР-1 и трансформирующего фактора роста β - В ЦНС предотвращает потерю субъединиц рецептора NMDA, участвует в переносе кальция в ЦНС

ный механизм α -Klotho способствует выживанию клеток и пролиферации эмбриональных нейральных стволовых клеток [1].

Соответственно, дефицит БК способствует:

- неспособности защищаться от окислительного стресса (ОС) в ЦНС и на периферии;
- сниженной способности генерировать оксид азота для поддержания нормальной эндотелиальной реактивности;
- дефектному опосредованию гликозилирования и регуляции ионных каналов;
- повышенной сигнализации инсулина/ИФР и нарушенному гомеостазу кальция и фосфата, что сопровождается измененными уровнями витамина D и эктопической кальцификацией [3].

Y. Yamazaki и соавт. (2010 г.) описали нормальные уровни БК у людей. Так, значения варьируются от 239 до 1266 пг/мл⁻¹ (среднее $\pm$ sd; 562 $\pm$ 146 пг/мл⁻¹) и положительно коррелируют с фосфатом, а отрицательно – с возрастом, уровнями кальция, фактора роста фибробластов 23 (FGF23), азота мочевины крови (BUN) и креатинина в крови. Уровни БК у детей (среднее $\pm$ sd; 952 $\pm$ 282 пг/мл⁻¹) почти вдвое больше (среднее $\pm$ sd 562 $\pm$ 146), тогда как в крови из пупочной вены они почти в 5 раз больше, чем у здоровых взрослых [3, 9].

Результаты исследований позволили считать БК белком против старения. Позже выявлена положительная связь БК с мышечной силой, минеральной плотностью костей, долголетием, выносливостью, а отрицательная – с остеопорозом, слабостью, инвалидностью и смертностью [4, 7]. В настоящее время физические упражнения, социальное взаимодействие и ограничение калорий считаются ключевыми факторами здорового старения, которые также связаны с уровнями растворимой формы БК [8]. Идентификация БК как биомаркера может облегчить раннее выявление и вмешательство в заболевания, связанные с его пониженной концентрацией, а в конечном итоге будет способствовать лучшему лечению и ранней диагностике [1].

Нами проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы, посвященный изучению взаимосвязи БК и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Использованы информационные базы данных eLIBRARY. RU, Scopus, PubMed, Google Scholar. Поиск производили по следующим ключевым словам: белок Клото, обструктивное апноэ, сон, старение. Критерии отбора: публикации, период 2014–2025 гг., соответствие теме литературного обзора. В результате детальной проверки достоверности источников непосредственно для цитирования отобраны 23 статьи, включенные в данный обзор.

Взаимосвязь сна и БК

Исследования последних лет достаточно убедительно доказывают роль СОАС в ускоренном и преждевременном старении. Так, известно, что сон и БК имеют общие физиологические пути с процессом старения, так как оба играют существенную роль в работе эндокринной и иммунной систем и, следовательно, в процессах ОС, хронического воспаления [10], которые, в свою очередь, являются основными патогенетическими звеньями ОАС и дефицита БК [10].

«Точки приложения» α -Klotho на некоторые патогенетические механизмы СОАС представлены в табл. 1.

Нарушения сна, безусловно, приводят к огромному количеству различных возрастных заболеваний, таких как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек и психические расстройства [10]. Аналогичным образом воздействует на организм дефицит БК [11]. Несмотря на многочисленные исследования БК зарубежными коллегами, данные о связи между сном и БК, которые мы имеем в настоящее время, очень ограничены [10, 11].

В исследованиях оценивали взаимосвязь концентрации БК и качества сна, как субъективного, что осуществляли с помощью анкет (в основном используя Питтсбургский опросник качества сна PSQI), так и объективного, которое оценивали посредством полисомнографии [10]. Объективные параметры сна (общее время сна – TST, пробуждение после начала сна – WASO, эффективность сна – SE) были статистически значимо связаны с концентрацией БК в плазме крови. В других исследованиях отмечено, что лучшее субъективное качество сна (оцененное с помощью PSQI) было связано с более высоким уровнем БК [10].

В исследованиях у пациентов на гемодиализе выявлена значимая связь между качеством сна и уровнем растворимого БК [11].

Существуют данные о том, что мелатонин, который является регулятором циркадного ритма у людей и других живых организмов, ослабляет ОС и замедляет ухудшение памяти, вызванные дефицитом БК, благодаря сигнальному взаимодействию между рецептором MT2 (разновидностью мелатонинового рецептора), антиоксидантным потенциалом, связанным с ERK (сигнальным путем митоген-активируемой протеинкиназы) и Nrf2 (редокс-чувствительным транскрипционным фактором) [12, 13].

В исследовании, проведенном J. Páko и соавт. (2020 г.) [14], выявлено, что при ОАС уровни БК были снижены по сравнению с контрольной группой, а также снижение концентрации БК было связано с маркерами ночной гипоксемии и гипертонии [10, 13–15].

Повторяющиеся эпизоды нарушенного воздушного потока из-за обструкции во время сна у пациентов с ОАС могут привести к апноэ/гипопноэ и последующим колебаниям оксигенации крови с прерывистой гипоксемией и гиперкапнией. Как следствие, прерывистая гипоксемия и последующая реоксигенация приводят к образованию активных форм кислорода, что способствует системному ОС. Активные формы кислорода могут реагировать с нуклеиновыми кислотами, белками и липидами, что приводит к изменению ДНК, повреждению клеток и воспалению. Более того, прерывистая гипоксемия стимулирует производство провоспалительных факторов и способствует нарушению регуляции метаболизма и агрегации тромбоцитов [16].

Взаимосвязь ОАС и БК

ОАС – это многофакторное, гетерогенное и распространенное заболевание, которое характеризуется повторяющимися эпизодами частичного или полного коллапса верхних дыхательных путей во время сна [17, 18–20].

Наиболее важными факторами риска являются средний возраст, мужской пол, центральное отложение жира в организме, анатомические нарушения верхних дыхательных путей, злоупотребление алкоголем и некоторыми лекарственными препаратами, например снотворными, курение, недостаточная физическая активность и постменопаузальный статус у женщины. Такие симптомы, как повышенная дневная сонливость, засыпание во время повседневной деятельности, хроническая усталость и социальная изоляция, делают ОАС важной социальной проблемой [19–21].

«Золотым стандартом» диагностики является ночная полисомнография, с помощью которой можно оценить тяжесть ОАС благодаря индексу апноэ/гипопноэ в час (Arnea-Hypornea Index – AHI) [21]. Апноэ определяется как 90% снижение потока воздуха через нос, которое продолжается более 10 с, а гипопноэ определяется как по крайней мере 30% снижение потока воздуха, продолжавшееся не менее 10 с, что связано с более чем 3% десатурацией или возбуждением пациента [17]. Тяжесть ОАС делится на легкую, среднюю и тяжелую в зависимости от AHI: легкая степень тяжести – 5–14 эпизодов в час, средняя – 15–29 в час, тяжелая – более 30 эпизодов в час [22].

Повторные эпизоды апноэ/гипопноэ нарушают архитектуру сна, вызывают колебания внутригрудного давления, циклические изменения насыщения артериальной крови кислородом, симпатическую активацию и усиливают ОС, что приводит к повреждению тканей и органной недостаточности [19–22].

Последствия нелеченого ОАС включают ишемическую болезнь сердца, инсульт, аритмию, хроническую сердечную недостаточность и связаны с увеличением сердечно-сосудистой смертности [21]. ОАС является значимым и независимым фактором риска всех цереброваскулярных событий [14, 21]. В недавних открытиях ОАС связали с повышенной уязвимостью к когнитивным снижениям, ранним стадиям деменции и нейродегенеративным заболеваниями, таким как болезнь Альцгеймера или Паркинсона [14, 18]. Более того, в нескольких исследованиях предполагают более высокий риск остеопороза у взрослых пациентов с ОАС по сравнению со здоровыми субъектами. Соответственно, некоторые изменения, вызванные ОАС, напоминают изменения, вызванные старением [14, 18].

В то же время физиологическое старение способствует структурным и функциональным изменениям в верхних дыхательных путях, вызывая повышенный коллапс дыхательных путей во время сна [18]. С возрастом увеличивается тенденция к отложению жира в глотке, мягкое небо удлиняется, мышечный тонус и сенсорная дифференциация глотки нарушаются, в результате чего пожилые люди становятся более уязвимыми к возникновению и сохранению эпизодов обструкции во время сна [18].

Клеточное старение – это остановка нормального деления клеток, в том числе в ответ на многопричинный ОС, что приводит к перепроизводству активных форм кислорода. Активные формы кислорода вызывают повреждение ДНК и провоспалительную реакцию. Все эти изменения нарушают внутриклеточные процессы и способствуют необратимому ремоделированию тканей. Клеточное старение, вероятно, является основной причиной развития возрастных заболеваний, которые широко распространены среди пациентов с ОАС. Соответственно, процесс клеточного старения тесно связан с механизмом прерывистой гипоксии у пациентов с ОАС [13, 16].

Молекулярные механизмы, связывающие ОАС и ускоренное старение, крайне сложны и многогранны. Одним из основных механизмов считается ОС, индуцируемый прерывистой гипоксией и воспалением. Данные механизмы создают положительную обратную связь, которая ускоряет окислительное повреждение теломер с последующим преждевременным клеточным старением [16].

Согласно исследованиям короткий сон и хроническая прерывистая гипоксия, характерная для СОАС, тесно связаны с энергетическим дисбалансом, ожирением, неблагоприятными гормональными изменениями, изменениями микробиоты кишечника, дефицитом витамина D и, следовательно, с системным воспалением и ОС. Приведенные физиологические последствия в свою очередь могут привести к снижению уровня БК, так как они подавляют его синтез в почках. Впоследствии снижение экспрессии БК может привести к эндотелиальной дисфункции, избыточной продукции альдостерона, гипертонии, повреждению почечной структуры и функциональному ухудшению, усугубляя, соответственно, повышенное системное воспаление и ОС [10, 14, 15, 17]. Блокирование БК привело к увеличению продукции альдостерона и последующей гипертонии у мышей. Гиперальдостеронизм наблюдали при ОАС, и он играет роль в гипертонии, связанной с ОАС [14].

БК подавляет экспрессию и секрецию воспалительных молекул, например молекулы межклеточной адгезии 1-го типа, интерлейкина-6, 8, 33, С-реактивного белка, пентраксина, факторов комплемента, которые повышены при ОАС. БК также может предотвращать ОС. Следовательно, снижение экспрессии БК может способствовать ускоренному системному воспалению и ОС [14, 23].

«Золотым стандартом» лечения ОАС является постоянное положительное давление в дыхательных путях (СРАР), которое может быть обеспечено с помощью широкого спектра устройств [22]. СРАР поддерживает верхние дыхательные пути открытыми во время сна и, как следствие, уменьшает апноэ и гипопноэ [22].

Показано, что СРАР обладает противовоспалительными свойствами и снижает ОС [19, 20, 22].

Обсуждение

Согласно исследованиям, проведенным на людях и животных, БК может оказывать нейропротекторное действие при нескольких заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, ОАС, болезнь Паркинсона, депрессия, аутоиммунный энцефаломиелит и множественная системная атрофия [24].

Заключение

Улучшение количества и качества сна можно считать терапевтическим подходом против старения для предотвращения, замедления и даже обращения вспять физиологического упадка и дегенеративных патологий, которые, безусловно, связаны с процессом старения [9].

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Kim B, Kim T, Im H, et al. α -Klotho regulates mouse embryonic neural stem cell proliferation and differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2025;742:151157. DOI:10.1016/j.bbrc.2024.151157
- Khan P, Saha N, Nidhi. Neuroprotective effect of naringin by modulation of klotho and HMGB1-TLR4 axis in PTZ-induced kindling in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2025;742:151080. DOI:10.1016/j.bbrc.2024.151080
- Pavlatou MG, Remaley AT, Gold PW. Klotho: a humeral mediator in CSF and plasma that influences longevity and susceptibility to multiple complex disorders, including depression. *Transl Psychiatry.* 2016;6(8):e876. DOI:10.1038/tp.2016.135
- Rodríguez-Ortiz ME, Jurado-Montoya D, Valdés-Díaz K, et al. Cognitive Impairment Related to Chronic Kidney Disease Is Associated with a Decreased Abundance of Membrane-Bound Klotho in the Cerebral Cortex. *Int J Mol Sci.* 2024;25(8):4194. DOI:10.3390/ijms25084194
- Ge S, Dong F, Tian C, et al. Serum soluble α -klotho and cognitive functioning in older adults aged 60 and 79: an analysis of cross-sectional data of the National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2014. *BMC Geriatr.* 2024;24(1):245. DOI:10.1186/s12877-024-04661-7
- Tang J, Xu Z, Ren L, et al. Association of serum Klotho with the severity and mortality among adults with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):408. DOI:10.1186/s12944-024-02400-w
- Veronesi F, Borsari V, Cherubini A, Fini M. Association of Klotho with physical performance and frailty in middle-aged and older adults: A systematic review. *Exp Gerontol.* 2021;154:111518. DOI:10.1016/j.exger.2021.111518
- Martín-Virgala J, Martín-Carro B, Fernández-Villabrille S, et al. Soluble klotho, a potential biomarker of chronic kidney disease-mineral bone disorders involved in healthy ageing: lights and shadows. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1843. DOI:10.3390/ijms25031843
- Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, et al. Establishment of sandwich ELISA for soluble α -Klotho measurement: Age-dependent change of soluble α -Klotho levels in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;398(3):513-8. DOI:10.1016/j.bbrc.2010.06.110
- Mochón-Benguigui S, Carneiro-Barrera A, Castillo MJ, Amaro-Gahete FJ. Is sleep associated with the s-klotho anti-aging protein in sedentary middle-aged adults? The FIT-AGEING study. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(8):738. DOI:10.3390/antiox9080738
- Topal M, Erkus E. Improving sleep quality is essential for enhancing soluble Klotho levels in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2023;55(12):3275-320. DOI:10.1007/s11255-023-03693-z
- Shin EJ, Chung YH, Le HL, et al. Melatonin attenuates memory impairment induced by Klotho gene deficiency via interactive signaling between MT2 receptor, ERK, and Nrf2-related antioxidant potential. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;18(6):pyu105. DOI:10.1093/ijnp/pyu105
- Мадаева И.М., Курашова Н.А., Ухинов Э.Б., и др. Изменение относительной длины теломер у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна на фоне СИПАП-терапии: пилотное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2022;122(5-2):52-7 [Madaeva IM, Kurashova NA, Ukhinov EB, et al. Changes in the telomeres length in patients with obstructive sleep apnea after continuous positive airway pressure therapy: a pilot study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(5-2):52-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202212205252
- Pákó J, Kunos L, Mészáros M, et al. Decreased levels of anti-aging klotho in obstructive sleep apnea. *Rejuvenation Res.* 2020;23(3):256-61. DOI:10.1089/rej.2019.2183
- Tempaku PF, D'Almeida V, da Silva SMA, et al. Klotho genetic variants mediate the association between obstructive sleep apnea and short telomere length. *Sleep Med.* 2021;83:210-1. DOI:10.1016/j.sleep.2021.01.015
- Turkiewicz S, Dittmer M, Sochal M, et al. Obstructive sleep apnea as an acceleration trigger of cellular senescence processes through telomere shortening. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12536. DOI:10.3390/ijms222212536
- Tarnoki AD, Tarnoki DL, Oláh C, et al. Lumbar spine abnormalities in patients with obstructive sleep apnoea. *Sci Rep.* 2021;11(1):16233. DOI:10.1038/s41598-021-95667-3
- Gaspar LS, Álvaro AR, Moita J, Cavadas C. Obstructive sleep apnea and hallmarks of aging. *Trends Mol Med.* 2017;23(8):675-92. DOI:10.1016/j.molmed.2017.06.006
- Madaeva IM, Kurashova NA, Berdina ON, et al. The state of the IPO-AOD system and the relative length of telomeric repeats in the chromosomes of blood leukocytes in obstructive sleep apnea syndrome. *Bull Exp Biol Med.* 2023;176(1):30-3. DOI:10.1007/s10517-023-05961-5
- Madaeva IM, Kurashova NA, Titova EV, et al. Growth Differentiation Factor GDF 15 ("Protein of Senility") under Conditions of Oxidative Stress and Intermittent Nocturnal Hypoxia in Patients with Sleep Apnea Syndrome. *Adv Gerontol.* 2024;14(2):61-7. DOI:10.1134/s2079057024600447
- Cofta S, Winiarska HM, Plóciniczak A, et al. Oxidative stress markers and severity of obstructive sleep apnea. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1222:27-35. DOI:10.1007/5584_2019_433
- Stanek A, Brożyna-Tkaczyk K, Myśliński W. Oxidative stress markers among obstructive sleep apnea patients. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;9681595. DOI:10.1155/2021/9681595
- Kunos L, Horvath P, Kis A, et al. Circulating survivin levels in obstructive sleep apnoea. *Lung.* 2018;196(4):417-24. DOI:10.1007/s00408-018-0120-z
- da Paz Oliveira G, Elias RM, Peres Fernandes GB, et al. Decreased concentration of klotho and increased concentration of FGF23 in the cerebrospinal fluid of patients with narcolepsy. *Sleep Med.* 2021;78:57-62. DOI:10.1016/j.sleep.2020.11.037

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.03.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.10.2025



OMNIDOCTOR.RU

Возрастные особенности больных туберкулезом и раком легкого: клинико-рентгенологическая характеристика и возможности хирургического лечения

Г.М. Агафонов^{✉1}, Г.Г. Кудряшов¹, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Рак легкого и туберкулез являются самыми распространенными социально значимыми заболеваниями и, по данным Росстата, характеризуются наиболее высокой заболеваемостью и смертностью

Цель. Определить влияние возраста на клинические проявления сочетания рака и туберкулеза, особенности их диагностики и хирургического лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 69 пациентов от 44 до 70 лет и старше с сочетанной патологией рака легкого и туберкулеза, находившихся на лечении в клинике с 2002 по 2024 г.

Результаты. Возраст не влиял на клинические симптомы заболевания, частоту и выраженность сопутствующих заболеваний (индекс Чарльсона), выраженность нарушений показателей функции внешнего дыхания, характер туберкулезного процесса. Частота выявления лекарственно устойчивой *Mycobacterium tuberculosis* также оказалась сопоставима. При этом у пациентов молодого и среднего возраста чаще выявлялась лимфаденопатия средостения по данным компьютерной томографии, центральный плоскоклеточный рак с опухолевым поражением медиастинальных лимфоузлов в сочетании с активным туберкулезным процессом, выше частота послеоперационных осложнений. У пациентов пожилого возраста, напротив, чаще по данным компьютерной томографии выявлялись интактные или кальцинированные внутригрудные лимфатические узлы, периферические аденокарциномы на ранней стадии злокачественного процесса, нередко на фоне посттуберкулезных изменений, а объем оперативного вмешательства, длительность послеоперационного периода, частота послеоперационных осложнений достоверно не отличались среди групп пациентов.

Заключение. Течение рака и туберкулез легкого имеют свои особенности в зависимости от возраста манифестации. Более молодым пациентам с активным туберкулезным процессом целесообразно в обязательном порядке проводить бронхоскопическое исследование с биопсией подозрительных участков трахеобронхиального дерева. Пациенты старшей возрастной группы подлежат мини-инвазивной верификации изменений, особенно в участках легких с признаками ранее перенесенного туберкулеза.

Ключевые слова: рак легкого, туберкулез, сочетание рака легкого и туберкулеза

Для цитирования: Агафонов Г.М., Кудряшов Г.Г., Яблонский П.К. Возрастные особенности больных туберкулезом и раком легкого: клинико-рентгенологическая характеристика и возможности хирургического лечения. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):525–530.

DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203458

Введение

Рак легкого (РЛ) и туберкулез (ТБ) остается достаточно редким и трудно диагностируемым сочетанием двух жизнеугрожающих заболеваний у одного больного. Механизмы взаимодействия опухолевого и инфекционного процессов все еще мало изучены. По данным исследований, ТБ легких повышает риск развития РЛ в 2,7 раза [1]. При этом риск развития ТБ у больных со злокачественным новообразованием (ЗНО) легкого в 6–9 раз выше, чем в популяции [2]. Существует ряд публикаций, высказывающих предположение о возможных механизмах взаимодействия патологических процессов: независимое течение заболеваний, развитие РЛ на фоне инфекционного процесса и ТБ легких на фоне опухолевого процесса [3].

Известно, что ЗНО (в том числе и бронхолегочной системы) чаще встречаются у лиц пожилого возраста [4, 5], тогда как отдельные клинические случаи демонстрируют особенности течения сочетанной патологии в более молодом возрасте [6, 7]. В настоящее время отсутствуют публикации, описывающие особенности течения заболевания у больных РЛ и ТБ в зависимости от возраста. Известно, что в популяции в целом РЛ выявляется на стадии рас-

пространенного опухолевого процесса, не подлежащего радикальному хирургическому лечению. Более молодые пациенты позднее обращаются за медицинской помощью, реже проходят профилактические исследования, что в сочетании с малосимптомным течением РЛ приводит к выявлению опухолевого заболевания на продвинутой стадии. Старшая возрастная группа представляет собой особую категорию пациентов, которые зачастую имеют тяжелую сопутствующую патологию, сниженные функциональные резервы, высокий риск развития интра- и послеоперационных осложнений. Сочетанная патология в подобных ситуациях ставит перед лечащим врачом нестандартные задачи: подбор оптимальной терапии двух нозологий (как с точки зрения выбора схемы лечения, так и в вопросе очередности проводимой терапии), выбор объема и характера проводимого лечения, в том числе хирургического.

Таким образом, представляло интерес изучение особенностей клинических проявлений, диагностики и лечения РЛ и ТБ в различных возрастных группах.

Цель исследования – изучить клинические формы рака и ТБ у обследованных больных, выявить особенности их клинических проявлений, стадирования РЛ и определения

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Агафонов Георгий Михайлович** – врач – торакальный хирург, стажер-исследователь ФГБУ СПб НИИФ.
E-mail: gm.agafonov@spbniif.ru

Кудряшов Григорий Геннадьевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., рук. отд. пульмонологии и торакальной хирургии ФГБУ СПб НИИФ

Яблонский Петр Каземирович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ СПб НИИФ, зав. каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СПбГУ

✉ **Georgiy M. Agafonov** – thoracic surgeon, trainee-researcher, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology.
E-mail: gm.agafonov@spbniif.ru; ORCID: 0000-0002-1701-4180

Grigori G. Kudriashov – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology. ORCID: 0000-0002-2810-8852

Petr K. Yablonskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg State University. ORCID: 0000-0003-4385-9643

Age-related features of concurrent lung cancer and tuberculosis

Georgiy M. Agafonov^{✉1}, Grigori G. Kudriashov¹, Petr K. Yablonskiy^{1,2}

¹Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Lung cancer and tuberculosis are among the leading causes of morbidity and mortality, both within the categories of oncological and infectious diseases and among all pathological conditions of the human.

Aim. To show the features of the clinical course, preoperative diagnosis, and surgical treatment in patients with concurrent lung cancer and tuberculosis across different age groups.

Materials and methods. A retrospective analysis of data from 69 patients with concurrent lung cancer and tuberculosis observed between 2002 and 2024, divided into 7 age groups (<44 years, 45–49 years, 50–54 years, 55–59 years, 60–64 years, 65–69 years, and ≥70 years).

Results. The time from symptom onset to hospitalization, clinical presentation, comorbidity (Charlson index), pulmonary function test results, characteristics of the tuberculosis process and *M. tuberculosis* susceptibility, extent of surgical intervention, duration of postoperative recovery, and frequency of postoperative complications showed no statistically significant difference. Younger and middle-aged patients more frequently exhibited mediastinal lymphadenopathy on CT scans, central squamous cell carcinoma with mediastinal lymph node involvement in combination with active tuberculosis, and a higher rate of postoperative complications. In contrast, older patients more often had intact or calcified intrathoracic lymph nodes on CT scans, peripheral adenocarcinomas at an early stage of malignancy, frequently against a background of post-tuberculosis changes.

Conclusion. Concurrent lung cancer and tuberculosis manifest, are diagnosed, and have different life expectancy prognoses depending on the age at diagnosis.

Keywords: lung cancer, tuberculosis, concurrent lung cancer and tuberculosis

For citation: Agafonov GM, Kudriashov GG, Yablonskiy PK. Age-related features of concurrent lung cancer and tuberculosis. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):525–530. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203458

клинико-морфологической формы ТБ, оценки функционального статуса и возможностей хирургического лечения у пациентов с сочетанием ЗНО и ТБ легких в различных возрастных группах.

Материалы и методы

За период с 2002 по 2024 г. в Центре торакальной хирургии ФГБУ СПб НИИФ получали лечение 69 пациентов с сочетанием ТБ и РЛ. Для анализа возрастных особенностей течения сочетанной патологии пациенты распределены на следующие группы: младше 44 лет, 45–49 лет, 50–54 года, 55–59 лет, 60–64 года, 65–69 лет, старше 70 лет.

Изучены клинические характеристики пациентов (пол, возраст, индекс массы тела, стаж курения, жалобы на момент госпитализации, индекс коморбидности Чарльсона, показатели функции внешнего дыхания, форма туберкулезного процесса и его активность, данные гистологического исследования опухоли, стадия опухолевого процесса по классификации TNM 8-го издания), результаты диагностических исследований (данные компьютерных томограмм – признаки внутригрудной лимфаденопатии, наличие кальцинатов в лимфатических узлах – ЛУ, предположение об этиологии изменений, локализация двух патологических процессов относительно друг друга, тест лекарственной чувствительности *M. tuberculosis*), особенности хирургического лечения (длительность оперативного вмешательства, вид хирургического доступа, объем оперативного вмешательства, особенности интраплеврального спаечного процесса, объем интраоперационной кровопотери, характеристика послеоперационных осложнений по классификации ОТММ в торакальной хирургии, длительность послеоперационного койко-дня).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры ре-

презентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий) и Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма в зависимости от нормальности распределения. Сравнение процентных долей при анализе таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

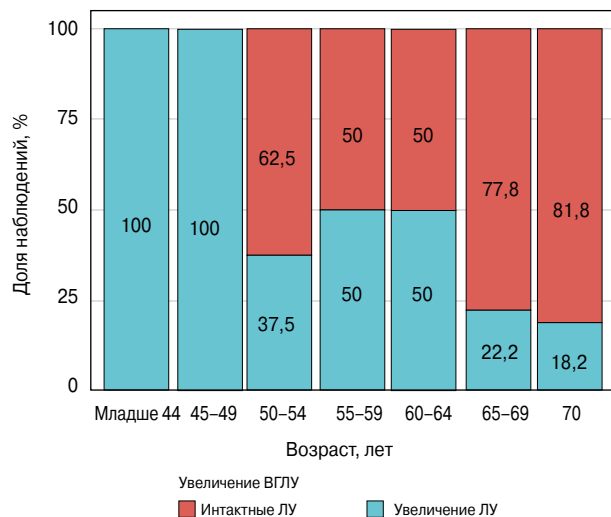
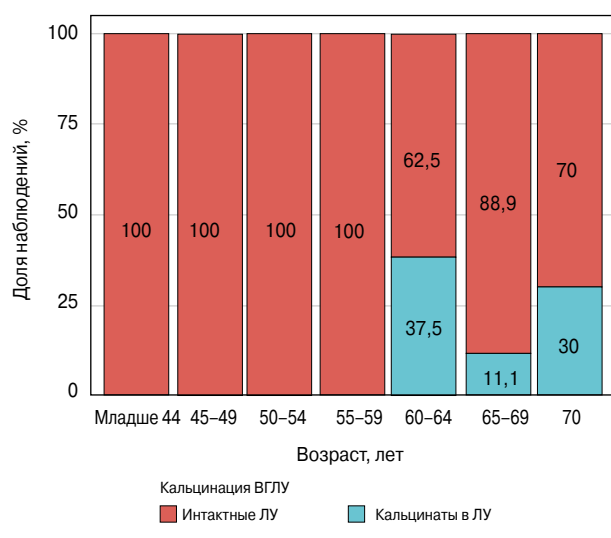
Результаты

Средний возраст пациентов составил $59,32 \pm 10,35$ года (минимальный – 21, максимальный – 76), 79,7% составили мужчины. Мужской полкратно преобладал над женским во всех возрастных группах, кроме группы 65–69 лет (54,5% мужчин). Треть (34,7%) пациентов относились к категории пожилого возраста по данным Всемирной организации здравоохранения (старше 64 лет). Индекс массы тела почти не имел различия между группами.

Время от появления клинической симптоматики или выявления рентгенологических изменений до госпитализации в стационар статистически не отличалось между группами. В группах 55–59 лет и 60–64 года медиана показателя составила 3 мес, в остальных – 5 мес и более. Курящие пациенты составляли 3/4 выборки, медиана стажа курения – 40 пачка-лет. При анализе групп различий по этим параметрам не выявлено.

Клинические симптомы (одышка, кашель, эпизоды кровохарканья, снижение массы тела) статистически значимо не отличались при сравнении групп, однако стоит отметить, что с возрастом наблюдается повышение выявляемости жалоб на одышку при физической нагрузке.

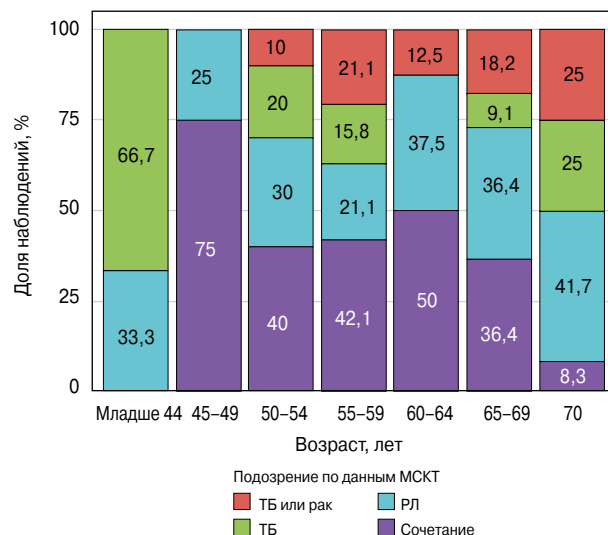
При анализе индекса коморбидности Чарльсона без учета баллов по возрастной характеристике в группе пациентов старше 70 лет наблюдался наивысший показатель (Me – 4,0, интерквартильный размах 3,75–5,0; $p = 0,022$), что статистически значимо выше, чем в группах 50–64 года.

Рис. 1. Внутригрудная лимфаденопатия по данным КТ.**Рис. 2. Признаки кальцинации ВГЛУ.**

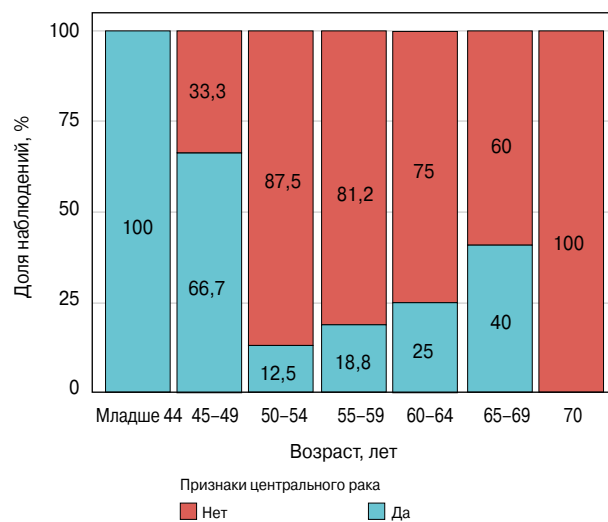
При анализе функции внешнего дыхания показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и жизненной емкости легких не имели статистически значимых различий. Стоит отметить, что в абсолютных значениях в литрах данные показатели демонстрировали обратную зависимость от возраста, в то время как в относительных (%) – прямую. Индекс Тиффно также не отличался между группами.

При анализе сканов компьютерной томографии (КТ) пациентов с сочетанной патологией выявлены следующие тенденции (рис. 1–4): с возрастом снижалась частота выявления лимфаденопатии средостения, с одной стороны, и росла частота выявления кальцинатов внутригрудных ЛУ (ВГЛУ), с другой; при попытке дифференциальной диагностики специалисты КТ реже подозревали сочетанную патологию у более старших пациентов и все чаще подозревали ЗНО или не могли четко дифференцировать описываемые изменения. Кроме того, для более возрастных пациентов характерно подозрение на центральную локализацию опухоли легкого.

В 86,5% случаев инфекционный и онкологический процессы наблюдались в одном и том же легком, в 50,7% – в пределах одной доли легкого. При анализе данного показателя в зависимости от возраста различия практически не наблюдались. Стоит отметить, что процессы в разных легких определялись в лишь в группах пациентов старше 55 лет.

Рис. 3. Предполагаемая этиология изменений по данным КТ.

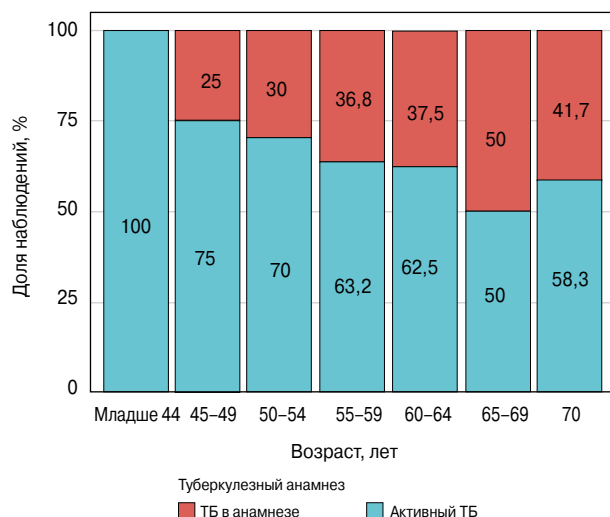
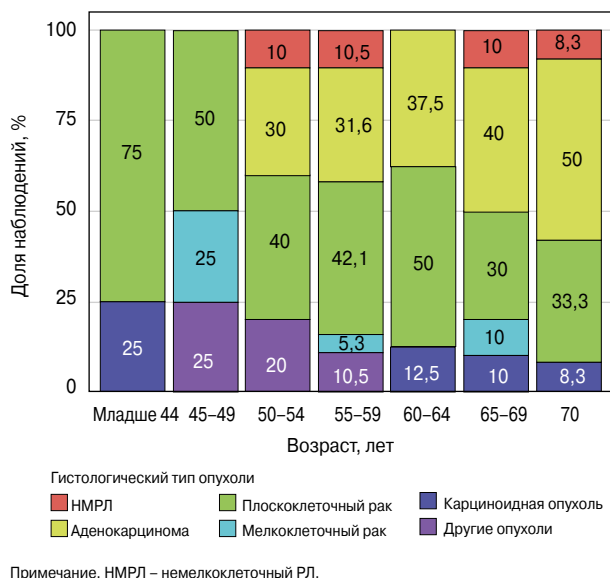
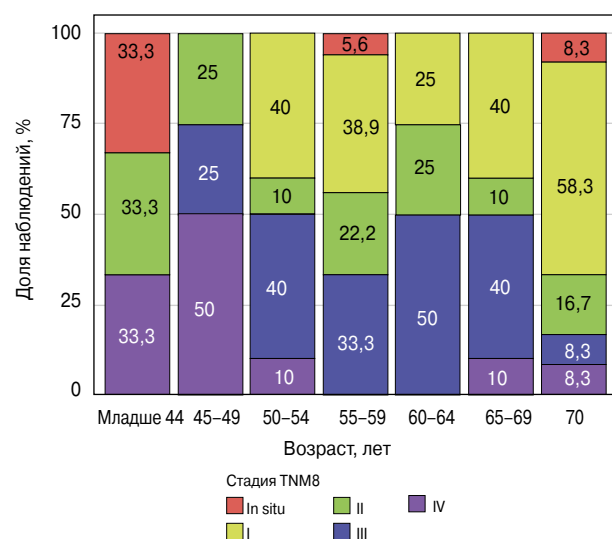
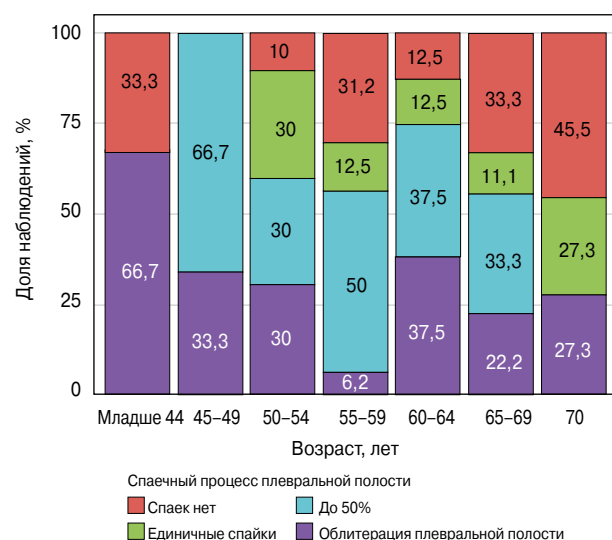
Примечание. МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

Рис. 4. Наличие признаков центрального новообразования по данным КТ.

Во всех возрастных группах преобладал (61%) лекарственно чувствительный ТБ. По форме туберкулезного процесса статистически значимых различий в возрастных группах не отмечено. У 1/3 пациентов выявлена туберкулема легкого, у 1/4 – инфильтративный ТБ, также почти 25% пациентов имели кавернозный или фиброзно-кавернозный ТБ. В 65% случаев регистрировался активный туберкулезный процесс на момент резекции легкого, при анализе возрастных групп наблюдалась тенденция к снижению данного показателя с возрастом (рис. 5).

Гистологический подтип опухоли также статистически значимо не отличался между группами. Плоскоклеточный рак преобладал в группе пациентов до 65 лет, в то время как в старшей возрастной группе преобладали аденокарциномы легкого, выявлялись карциноидные опухоли (рис. 6). Преобладающий гистотип опухоли коррелировал с локализацией ЗНО: с возрастом уменьшалась частота центрального и росла частота периферического РЛ. Стоит отметить, что у 2 пациентов наблюдались синхронные центральная и периферическая опухоли в контралатеральных легких.

При анализе стадии онкологического процесса по классификации IJCC TNM (8-е издание; рис. 7) 40% пациентов

Рис. 5. Активность туберкулезного процесса на момент хирургического вмешательства.**Рис. 6. Результаты гистологического исследования опухоли.****Рис. 7. Стадии опухолевого процесса по классификации IJCS TNM 8-е издание.****Рис. 8. Характеристика спаечного процесса.**

имели III и IV стадии; в более младшем возрасте наблюдались более распространенные стадии болезни как за счет увеличенного размера опухолевого узла, так и за счет большей частоты поражения ЛУ средостения.

Средняя длительность операции составила 189 ± 71 мин. Статистически незначимо дольше длились операции у пациентов старше 60 лет (Me в среднем 200 мин в сравнении с Me 150 мин у более молодых пациентов). Наиболее частым видом оперативного доступа стала торакотомия (75%), что связано как с выраженностью спаечного процесса у пациентов нашей выборки [более чем в 1/2 случаев наблюдалась субтотальная или тотальная облитерация плевральной полости (рис. 8)], так и с временным промежутком наблюдения (активное применение видеоторакоскопических операций при ТБ легких с 2013–2014 г.). Наиболее распространенным объемом операции во всех возрастных группах стала лобэктомия (почти 65%). Во всех возрастных группах имелись пациенты, перенесшие пневмонэктомию или билобэктомию, что свидетельствует об отсутствии решающего влияния возраста на выбор объема оперативного вмешательства. Объем интраоперационной кровопотери (табл. 1) оказался выше в более молодом возрасте, что свя-

зано с большей выраженностью спаечного процесса у данных пациентов, однако статистически значимые различия не наблюдались.

Осложнения в послеоперационном периоде наблюдались в 48,5% случаев, наиболее частым (23,3%) стал продленный сброс воздуха (Me 11 дней, интерквартильный размах 7–16 дней), большие осложнения (IIIA и IIIB) наблюдались в 48,5% всех осложнений. Распределение осложнений по классификации ОТММ в разных возрастных группах представлено на рис. 9.

Медиана длительности послеоперационного периода составила 20 дней, возраст не оказывал статистически значимого влияния на данный показатель.

Обсуждение

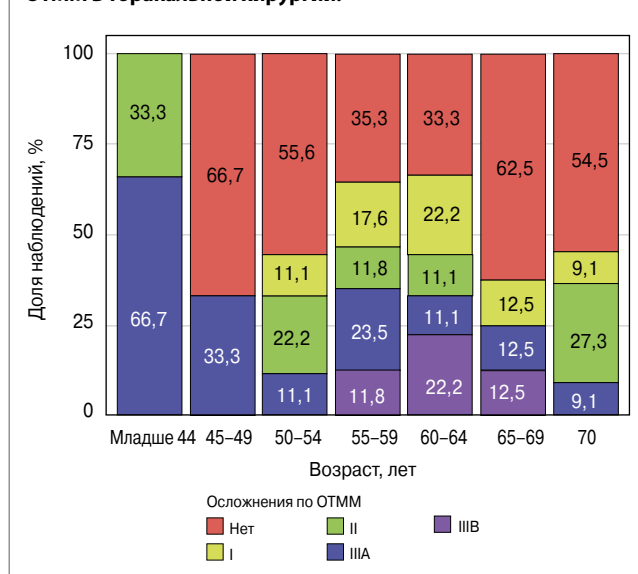
Пациенты с сочетанной патологией РЛ и ТБ легких представляют сложность с точки зрения как диагностики, так и лечения.

Наиболее часто это мужчины старше 60–65 лет [8–10], что, по данным некоторых авторов, является достоверным фактором риска развития ТБ на фоне злокачественного процесса в легких [8]. По данным Южнокорейского стра-

Таблица 1. Объем интраоперационной кровопотери

Возраст, лет	Кровопотеря			p
	Me	Q1–Q3	n	
Младше 44	500	340–750	3	0,077
45–49	500	365–530	3	
50–54	345	125–392,5	10	
55–59	210	115–262,5	16	
60–64	450	237,5–655	8	
65–69	100	50–200	9	
Старше 70	150	75–230	11	

Рис. 9. Послеоперационные осложнения по классификации ОТММ в торакальной хирургии.



хового регистра [11], риск развития РЛ у пациентов с активной туберкулезной инфекцией с возрастом снижается с 9,85 для пациентов младше 50 лет до 2,57 для пациентов старше 70 лет. Эти данные сопоставимы с преобладанием в нашей когорте пациентов младше 60 лет с медианой возраста 56 лет.

В подавляющем большинстве случаев выявление РЛ и ТБ происходило при развитии распространенного онкологического процесса – 60–90% пациентов имели III и IV стадию РЛ на момент установки диагноза [8, 12–14]. Однако в нашей выборке выявлено достаточно много ранних форм рака, что может объясняться случайной находкой при хирургическом лечении ТБ легкого.

РЛ развивается в 11–12 раз чаще в течение первого года и более чем в 3 раза чаще в период с 1 по 3-й годы после установки диагноза активного ТБ в сравнении с «здоровой» популяцией [11, 15]. Это можно объяснить более активным обследованием пациентов во время противотуберкулезной терапии – при отсутствии должного эффекта от проводимого лечения одним из первых аспектов дифференциальной диагностики становится РЛ. Длительность анамнеза, по нашим данным, статистически не отличалась между группами, указывая, что возраст в данном случае не влиял на скрытое течение болезни или более позднее обращение за помощью среди пациентов пожилого возраста.

Дифференциальная диагностика РЛ и ТБ легких представляет собой сложную задачу из-за схожести их клинических проявлений. Для обоих заболеваний характерны: кашель с отхождением мокроты, лихорадка, легочное кровотечение, потеря аппетита и массы тела, одышка. По данным метаанализа W. Sun и соавт. [16], персистирующий непродуктивный кашель в 2,43 раза чаще встречался при

сочетании ТБ+РЛ по сравнению с пациентами только с ТБ, при этом ночная потливость наоборот – почти в 2 раза реже. Значимо чаще в группе ТБ+РЛ по сравнению с изолированным ТБ выявлялись одышка (отношение шансов – ОШ 3,58), наличие крови в мокроте (ОШ 1,46), гемоторакс (ОШ 5,73). Схожие результаты демонстрируют L. Zheng и соавт. [12]. Отсюда также следует, что появление стойкого кашля и кровохарканья у пациентов, пролеченных от ТБ, должно настораживать в отношении не только рецидива инфекции, но и первичного рака. При этом также не стоит забывать и о манифестации ТБ под маской рецидива онкологического заболевания [17].

По данным отечественных исследований, центральная локализация рака чаще выявлялась у пациентов с хроническим неактивным ТБ на фоне преобладания фиброзных процессов в области корня легкого. Кавернозный и фиброзно-кавернозный ТБ также ассоциированы с центральным опухолевым поражением. Периферический рак встречался преимущественно в сочетании с туберкулемами и очагами инфильтративного ТБ [18], что также совпадает с частотой выявления туберкулемы и инфильтративного ТБ (более 55% наблюдений) и периферического новообразования (2/3 случаев).

Возраст пациентов всегда играет роль в выборе метода лечения в связи с постепенным снижением функциональных резервов с течением жизни. Диагностика сочетанного диагноза характерна для пациентов с низким функциональным статусом (ECOG 3 и более), пожилого возраста и с наличием метастатического поражения [9], что значительно сокращает возможности лечения данной категории больных. По нашим данным, медиана индекса Чарльсона без учета возрастной характеристики почти во всех возрастных группах составила 3 балла (3,5 балла в группе 45–49 лет и 4 балла – в группе старше 70 лет). Несмотря на отсутствие значимых различий в показателях функции дыхания, по нашим данным наблюдалось расхождение кривых в абсолютных (снижение) и относительных значениях (рост) для более возрастных пациентов, что может делать последние более актуальными данными для оценки функционального статуса пациентов.

Хирургическое вмешательство является зачастую единственным способом значимо повлиять на излечение и выживаемость пациентов с сочетанной патологией РЛ и ТБ. Однако в этой когорте пациентов чаще требуются большой объем резекции и характерна высокая частота развития послеоперационных осложнений. Так, по данным S. Cienas и соавт. [19], 40% операций составляли пневмонэктомии и на все операции пришлось 61% осложнений, из которых 19,5% – хирургические осложнения. По данным A. Sharipov и соавт. [20], коллектив авторов выполнил пневмонэктомию почти 70% пациентов, что во многом связано с распространенным характером онкологического процесса. При этом они описывают лишь 1 случай осложнения – тромболию легочной артерии, приведшую к летальному исходу. В нашей когорте пневмонэктомия выполнена лишь в 25% случаев, и операций выбора у большинства пациентов стала лобэктомия. Послеоперационный период протекал с осложнениями в 55% случаев, при этом чуть менее 1/2 из них относились к категории больших осложнений, в большинстве своем за счет необходимости повторного дренирования плевральной полости по поводу продленного сброса воздуха и пневмоторакса.

Закключение

Проблема РЛ и ТБ остается актуальной и не до конца изученной. Выявлены особенности в зависимости возраста манифестации и лечения сочетанной патологии: сочетанная патология на догоспитальном этапе в основном выявляется у лиц более молодого и среднего возраста, для которых характерны поражение ЛУ средостения, плоскоклеточный

гистотип опухоли и ее центральная локализация, повышенная активность туберкулезного процесса в легких и, как следствие, большая выраженность спаечного процесса в плевральной полости, большая частота и степень послеоперационных осложнений. У пожилых пациентов на догоспитальном этапе чаще подозревается наличие злокачественного процесса в легком, преобладающим типом опухоли является периферическая аденокарцинома с меньшей степенью распространенности процесса, развивающаяся на фоне посттуберкулезных изменений (рак в рубце).

Более молодым пациентам с активным туберкулезным процессом целесообразно в обязательном порядке проводить бронхоскопическое исследование с биопсией подозрительных участков трахеобронхиального дерева. Пациенты старшей возрастной группы подлежат мини-инвазивной верификации изменений, особенно в участках легких с признаками ранее перенесенного ТБ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Abdeahad M, Salehi A, Yaghoubi A, et al. Previous pulmonary tuberculosis enhances the risk of lung cancer: systematic reviews and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(4):255-68. DOI:10.1080/23744235.2021.2006772
- Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, et al. Risk of active tuberculosis in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(7):ciw838. DOI:10.1093/cid/ciw838
- Агафонов Г.М., Кудряшов Г.Г., Крылова Ю.С., и др. Рак и туберкулез легких: обзор ключевых особенностей молекулярных механизмов сочетанной патологии. *Успехи физиологических наук*. 2024;55(3):58-74 [Agafonov GM, Kudriashov GG, Krylova YuS, et al. Lung cancer and pulmonary tuberculosis: key features of molecular mechanisms of concomitant disease. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 2024;55(3):58-74 (in Russian)].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М., 2023; с. 239 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2022 godu. Moscow: 2023; p. 239 (in Russian)].
- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63. DOI:10.3322/caac.21834
- Яблонский П.К., Аветисян А.О., Кудряшов Г.Г., и др. Хирургическое лечение пациента с сочетанием типичного карциноида и активного туберкулеза легких. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2014;173(2):77-9 [Yablonskii PK, Avetisyan AO, Kudriashov GG, et al. Surgical treatment of a patient with a combination of typical carcinoid and active pulmonary tuberculosis. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2014;173(2):77-9 (in Russian)].
- Яблонский П.К., Аветисян А.О., Чаусов А.В., и др. Случай успешного хирургического лечения сочетания центрального плоскоклеточного рака легкого с прорастанием в предсердие и активного деструктивного туберкулеза легких с применением аппарата искусственного кровообращения. *Медицинский Альянс*. 2012;2(6):77-83 [Yablonskii PK, Avetisyan AO, Chausov AV, et al. A case of successful surgical treatment of central squamous cell lung cancer with invasion into the atrium and active destructive pulmonary tuberculosis using cardiopulmonary bypass. *Meditsinskiy Alians*. 2012;2(6):77-83 (in Russian)].
- Liao KM, Shu CC, Liang FW, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with lung cancer: A retrospective cohort study. *J Cancer*. 2023;14(4):657-64. DOI:10.7150/jca.81616
- Xiong M, Xie S, Wang Y, et al. The diagnosis interval influences risk factors of mortality in patients with co-existent active tuberculosis and lung cancer: a retrospective study. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):26. DOI:10.1186/s12890-023-02674-3
- Kuo CH, Lo CY, Chung FT, et al. Concomitant active tuberculosis prolongs survival in non-small cell lung cancer: A study in a tuberculosis-endemic country. *PLoS One*. 2012;7(3):e33226. DOI:10.1371/journal.pone.0033226
- An SJ, Kim YJ, Han SS, Heo J. Effects of age on the association between pulmonary tuberculosis and lung cancer in a South Korean cohort. *J Thorac Dis*. 2020;12(3):375-82. DOI:10.21037/jtd.2020.01.38
- Zheng L, Yin J, Wang S, et al. Associated factors of co-existent pulmonary tuberculosis and lung cancer: A case-control study. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(4):e13432. DOI:10.1111/eci.13432
- Lee HY, Kang HS, Kang JY, et al. Clinical characteristics and survival of patients concurrently diagnosed with lung cancer and active pulmonary tuberculosis. *Transl Cancer Res*. 2022;11(8):2671-80. DOI:10.21037/tcr-22-272
- Григоренко С.А. Рак легких в сочетании с туберкулезом органов дыхания: кластерный анализ клинико-морфологических особенностей заболевания и оценка факторов, влияющих на выживаемость: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2009 [Grigorenko SA. Rak legkikh v sochetanii s tuberkulezom organov dykhaniya: klasternyi analiz kliniko-morfologicheskikh osobennostei zabolevaniya i otsenka faktorov, vliyayushchikh na vyzhivaemost: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Voronezh, 2009 (in Russian)].
- Simonsen DF, Farkas DK, Søgaard M, et al. Tuberculosis and risk of cancer: A Danish nationwide cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(10):1211-9. DOI:10.5588/ijtld.14.0161
- Sun W, Zhang L, Liang J, et al. Comparison of clinical and imaging features between pulmonary tuberculosis complicated with lung cancer and simple pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2022;150:e17. DOI:10.1017/S0950268822000176
- Chen C, Zhu YH, Qian HY, Huang JA. Pulmonary tuberculosis with false positive 18F-FDG PET mimicking recurrent lung cancer: A case report. *Exp Ther Med*. 2015;9(1):159-61. DOI:10.3892/etm.2014.2054
- Novitskaia TA, Ariel BM, Dvorakovskaia IV, et al. Morphological characteristics of pulmonary tuberculosis concurrent with lung cancer. *Arkh Patol*. 2021;83(2):19-24. DOI:10.17116/patol20218302119
- Cicenas S, Vencevicius V. Lung cancer in patients with tuberculosis. *World J Surg Oncol*. 2007;5:22. DOI:10.1186/1477-7819-5-22
- Sharipov A, Tillyashaykhov M, Nematov O, et al. Lung cancer and lung tuberculosis: Our results of treatment in the combined lung disease. *Eur Respir J*. 2016;48(Suppl. 60):PA4625.

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.06.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.10.2025



OMNIDOCTOR.RU

Анализ влияния синего лазерного излучения на структуру слуховых косточек и аудиологические результаты стапедопластики

В.М. Свиштушкин✉, Т.А. Демура, С.Т. Авраамова, Э.В. Синьков, В.П. Соболев, А.Р. Текоев, И.А. Зинченко

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Известно, что от 0,1 до 1% населения страдает отосклерозом, проявляющимся тугоухостью и ушным шумом. При тимпанальной и смешанной формах отосклероза проводится хирургическое лечение. Стапедопластика – эффективный способ хирургического лечения тугоухости при отосклерозе, но всегда есть риск нейросенсорной потери слуха, развития вестибулярных нарушений и паралича лицевого нерва. Использование излучения хирургических лазеров при проведении стапедопластики может значительно снизить риск осложнений или нежелательных явлений, однако не всякая длина волны лазерного излучения подходит для проведения стапедопластики. Наше исследование направлено на анализ гистологических изменений слуховых косточек после воздействия диодного синего лазера с длиной волны 445 нм.

Цель. Оценка микроструктурных (гистологических) изменений в слуховых косточках (в частности, основания стремени) при проведении стапедопластики с использованием диодного синего лазера, анализ размеров перфоративных отверстий в костной ткани, выявление эффектов термического воздействия на соседние интактные структуры и сравнение лазерной стапедопластики (ЛС) с поршневой методикой с использованием ручного микроперфоратора на основании тональной пороговой аудиометрии.

Материалы и методы. Для гистологической оценки безопасности использования диодного лазера с длиной волны 445 нм проведено экспериментальное исследование на замороженных слуховых косточках человека, изъятых у трупа. Лазером воздействовали на разные области косточек с различными параметрами мощности и времени, выбранными на основе предыдущих исследований. После воздействия образцы зафиксированы в растворе формалина и отправлены на гистологический анализ. Клиническое исследование спланировано как гибридное когортное с элементами проспективного и ретроспективного анализа. В группу ЛС входили пациенты, которым проводилась операция с использованием лазера с длиной волны 445 нм, – 52 пациента (36 женщин – 69,23%, 16 мужчин – 30,77%), в группу «Классическая стапедопластика» (КС) – пациенты, которых оперировали традиционным методом с использованием холодного инструментария, – 57 пациентов (42 женщины – 73,68%, 15 мужчин – 26,32%). Сравнение двух групп происходило по результатам тональной пороговой аудиометрии.

Результаты. Эффект термического воздействия, представленный участками некроза в окружении перфоративных отверстий, демонстрировал значения от 487 до 727 мкм, со средним значением $608,6 \pm 91,5$ мкм. Эти данные подчеркивают фокусированный характер теплового воздействия, при этом сохраненные участки вокруг костных дефектов не выявили морфологических различий с костями стремени в группе контроля. В позднем послеоперационном периоде (6 мес после операции) для костной проводимости в речевом диапазоне ($p=0,529$) и костной проводимости на высоких частотах ($p=0,894$) статистически значимых различий между группами не отмечено. Средние значения показывают значительное уменьшение коэффициента воздушно-костного интервала через 6 мес после операции, что подтверждается результатами парного t-теста.

Заключение. Микроструктурные измерения дали важную информацию о размерах перфоративных отверстий и тепловых эффектах, а гистологический анализ слуховых косточек подтвердил их относительную стойкость к лазерному излучению и тем самым безопасность воздействия на структуры среднего и внутреннего уха. По результатам тональной пороговой аудиометрии ЛС показывает высокую эффективность в улучшении слуха пациентов, сопоставимую с результатами КС. Полученные данные будут полезны для дальнейшего совершенствования методики стапедопластики с использованием лазерного излучения с длиной волны 445 нм и повышения ее безопасности.

Ключевые слова: отосклероз, стапедопластика, синий лазер, гистология, слуховые косточки

Для цитирования: Свиштушкин В.М., Демура Т.А., Авраамова С.Т., Синьков Э.В., Соболев В.П., Текоев А.Р., Зинченко И.А. Анализ влияния синего лазерного излучения на структуру слуховых косточек и аудиологические результаты стапедопластики. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):531–537. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203207

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Свиштушкин Валерий Михайлович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svvm3@yandex.ru

Демура Татьяна Александровна – д-р мед. наук, проф., дир. Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Авраамова София Таризловна – канд. мед. наук, доц. Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Синьков Эдуард Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Соболев Василий Петрович – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Текоев Артур Русланович – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Зинченко Игорь Андреевич – стажер-исследователь каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉ **Valery M. Svistushkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7414-1293

Tatiana A. Demura – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6946-6146

Sofya T. Avraamova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-9704-5915

Eduard V. Sinkov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-4870-5977

Vasilii P. Sobolev – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-7372-3299

Artur R. Tekoev – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-9511-9212

Igor A. Zinchenko – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0007-6499-5659

Analysis of the effect of blue laser radiation on the structure of the auditory ossicles and audiological results of stapedoplasty

Valery M. Svistushkin✉, Tatiana A. Demura, Sofya T. Avraamova, Eduard V. Sinkov, Vasilii P. Sobolev, Artur R. Tekoev, Igor A. Zinchenko

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Studies show that from 0.1 to 1% of the population suffers from otosclerosis, manifested by hearing loss and ear noise. Surgical treatment is performed using stapedoplasty, but there is always a risk of sensorineural hearing loss, dizziness and facial nerve paralysis. The laser method of stapedoplasty can reduce the risks, but it is also associated with potential negative consequences. Our study is aimed at analyzing the histological changes in the auditory ossicles after exposure to a diode blue laser with a wavelength of 445 nm.

Aim. To evaluate microstructural (histological) changes in the auditory bones (in particular the base of the stirrup) during stapedoplasty using a diode blue laser; to analyze the size of perforations in bone tissue and identify the effects of thermal effects on neighboring intact structures.

Materials and methods. To histologically assess the safety of using a diode laser with a wavelength of 445 nm, an experimental study was conducted on frozen human auditory bones. Laser exposure was performed on different areas of the bones with different parameters of power and exposure time, selected on the basis of previous studies. After exposure, the samples were fixed in a formalin solution and sent for histological analysis.

Results. The effect of thermal exposure, represented by areas of necrosis surrounded by perforated holes, showed values from 487 to 727 μm , with an average value of $608.6 \pm 91.5 \mu\text{m}$. These data emphasize the focused nature of thermal exposure, while the preserved areas around bone defects did not reveal morphological differences with stirrup bones in the control group.

Conclusion. Microstructural measurements provided important information about the size of perforations and thermal effects, and histological analysis of the auditory ossicles confirmed their relative resistance to laser exposure, and thus the safety of exposure to the structures of the middle and inner ear. These results will be useful for further improvement of laser stapedoplasty techniques and increase its safety.

Keywords: otosclerosis, stapedoplasty, blue laser, histology, auditory ossicles

For citation: Svistushkin VM, Demura TA, Avraamova ST, Sinkov EV, Sobolev VP, Tekoev AR, Zinchenko IA. Analysis of the effect of blue laser radiation on the structure of the auditory ossicles and audiological results of stapedoplasty. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):531–537.

DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203207

Введение

По данным литературы, клинически выраженным отосклерозом страдает от 0,1 до 1% населения во всем мире, в то время как гистологический отосклероз выявляется у 10–12% населения [1–3]. Данные Бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения г. Москвы показывают, что в структуре заболеваний уха в ЛОР-стационарах 5–8% составляют пациенты с отосклерозом. В то же время по данным сурдологических отделений за последнее десятилетие этот показатель составляет от 10 до 16%. Заболевание чаще всего встречается у социально активной части населения в возрасте от 15 до 45 лет и проявляется двусторонней тугоухостью и низкочастотным ушным шумом [4–6].

Впервые метод хирургического лечения отосклероза представлен в конце XIX в., после чего предложено множество модификаций этого хирургического вмешательства [7, 8]. На сегодняшний день основной метод лечения тимпанальной и смешанной форм отосклероза – хирургическое вмешательство, известное как стапедопластика [9, 10]. Основной и самый важный этап этой операции – перфорация основания стремени с последующей установкой протеза и изоляцией открытого преддверия, что традиционно выполняется с использованием специальных микроборов или ручного микроперфоратора [11].

Однако методика сопровождается значительной механической вибрацией и шумом, несет определенные риски в виде попадания костных фрагментов в ушной лабиринт, что, в свою очередь, может привести к нейросенсорной потере слуха и вестибулярным нарушениям [12, 13]. Для снижения таких рисков предложены и разработаны методики с использованием энергии лазера с различной длиной волны [14, 15]. Перкинс в 1980 г. впервые использовал аргонный лазер для точного формирования отверстия в подножной пластинке стремени [16, 17]. В настоящее время для этой операции применяются лазеры с различной длиной волны. Каждый из них обладает своими уникальными

особенностями, однако существует потенциал негативных последствий для внутреннего уха [18, 19].

Несмотря на доступность современных технологий, таких как микробор или различные виды лазеров, стапедопластика остается достаточно рискованной операцией [20, 21]. Неосторожные манипуляции во время хирургического вмешательства, а также неправильный выбор протеза стремени – наиболее распространенные причины кохлеовестибулярных нарушений в раннем послеоперационном периоде [22–24]. Поэтому современные хирургические лазеры активно внедряются в клиническую практику и становятся все более эффективным и безопасным инструментом для решения широкого спектра задач, в том числе и в отохирургии [25, 26].

Тем не менее при использовании хирургических лазеров существуют определенные риски, связанные с чрезмерным нагревом окружающих тканей, что потенциально опасно для структур среднего и внутреннего уха [27, 28].

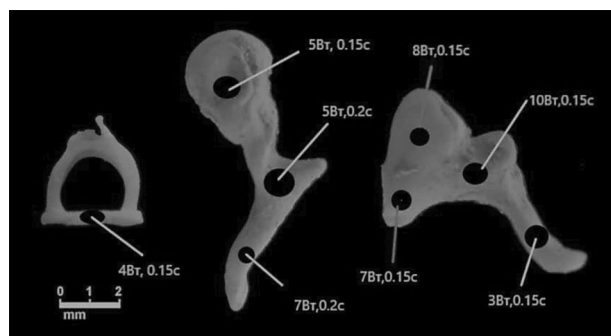
В нашей работе мы представляем результаты гистологического исследования слуховых косточек после воздействия диодного синего лазера с длиной волны 445 нм в различных режимах и разной мощности.

Цель исследования – оценка микроструктурных (гистологических) изменений в слуховых косточках (в частности, основания стремени) при проведении стапедопластики с использованием диодного синего лазера; анализ размеров перфоративных отверстий в костной ткани, выявление эффектов термического воздействия на соседние интактные структуры и сравнение лазерной стапедопластики (ЛС) с поршневой методикой с использованием ручного микроперфоратора на основании тональной пороговой аудиометрии.

Материалы и методы

Для гистологической оценки безопасности использования диодного лазера с длиной волны 445 нм («Лазер-мед-10-03») проведено исследование с использованием

Рис. 1. Точки воздействия лазерного луча на слуховые косточки с различными параметрами.



замороженных человеческих слуховых косточек, предоставленных кафедрой анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Эксперимент рассмотрен и разрешен локальным этическим комитетом (протокол №19-22 от 06.10.2022).

Лучом синего лазера воздействовали на разные области слуховых косточек (молоточек, наковальню, стремя) с различными параметрами мощности и времени: 4 Вт, 0,15 с; 5 Вт, 0,15 с; 5 Вт, 0,2 с; 7 Вт, 0,2 с; 8 Вт, 0,15 с; 7 Вт, 0,15 с; 10 Вт, 0,15 с; 3 Вт, 0,15 с (рис. 1).

Такие значения выбраны исходя из результатов предыдущего экспериментального исследования по определению оптимальных параметров воздействия лазера с длиной волны 445 нм.

Точки воздействия определены исходя из симуляции этапов стапедопластики (рассечение сухожилия стремени, испарение наковальне-стремени сочленения, испарение задней ножки стремени, перфорация подножной пластины стремени).

После контактного воздействия лазера с длиной волны 445 нм образцы, фиксированные в 10% растворе нейтрального формалина, направлялись в Централизованное патологическое отделение ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Далее препараты костной ткани декальцинировали раствором «СофтиДек» в концентрации 25 ммоль/дм³ на протяжении 3–6 ч. После декальцинации препараты промывали проточной водой, обезживали и заливали в блоки с парафином. Получали срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином. С помощью светового микроскопа Nikon анализировали изменения в костной ткани под воздействием лазерного луча. В группу контроля включили сохраненные кости стремени, полученные от пациентов без сопутствующей патологии внутреннего уха.

Стремя образовано пластинчатой костной тканью, снаружи выстлано однослойным плоским эпителием, а на суставной поверхности покрыто гиалиновым хрящом. После воздействия лазера с длиной волны 445 нм в области перфорации в костной ткани определялись скопления детрита, местами с отщеплением обугленных фрагментов кортикальной пластинки. Структура кортикальной пластинки не изменялась – сохранялись пустые клеточные лакуны (рис. 2).

Для сравнения представлен гистологический срез из контрольной группы без воздействия лазерного излучения (рис. 3).

Размер перфоративного отверстия в костной ткани варьировал, среднее значение составило 248,38±64,17 мкм, а эффект термического воздействия в виде участков некроза определялся в значениях 487–727 мкм (среднее значение составило 608,6±91,5 мкм). Сохранные участки, локализованные непосредственно вокруг костных дефектов, сформированных лазерным воздействием, не показали мор-

Рис. 2. Вид костной ткани стремени после лазерного воздействия: а – область перфорации; б – пустые клеточные лакуны; с – некротический детрит в очагах воздействия. Окрашивание гематоксилин-эозином. ×200.

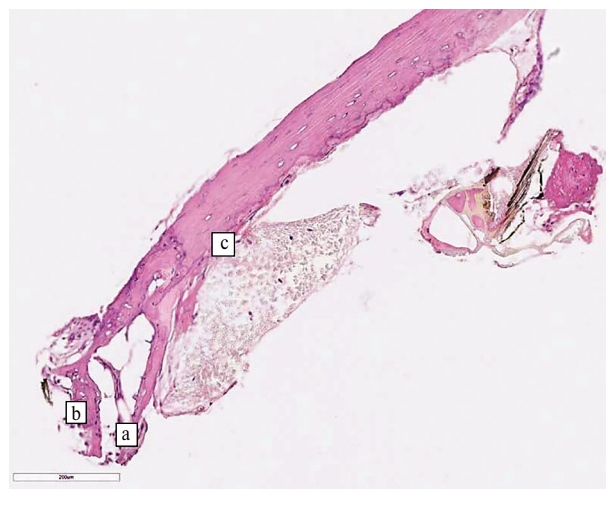
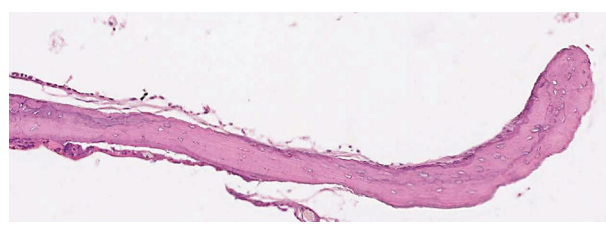


Рис. 3. Вид костной ткани стремени пациента группы контроля. Окрашивание гематоксилин-эозином. ×200.

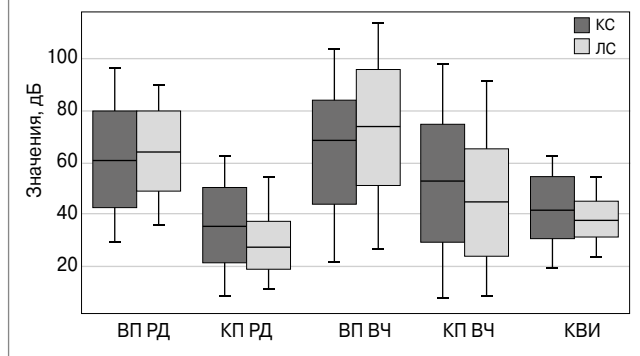


фологических различий с костями стремени пациентов группы контроля (см. рис. 3).

Клиническое исследование проводилось на базе Клиники болезней уха, горла и носа, в оториноларингологическом отделении Университетской клинической больницы №1 Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в период с июня 2021 по июль 2023 г., спланировано как гибридное когортное клиническое исследование с элементами проспективного и ретроспективного анализа. В группу «Лазерная стапедопластика» (ЛС) входили пациенты, которым проводилась операция с использованием лазера с длиной волны 445 нм, – 52 пациента (36 женщин – 69,23%, 16 мужчин – 30,77%), в группу «Классическая стапедопластика» (КС) – пациенты, которых оперировали традиционным методом с использованием холодного инструментария, – 57 пациентов (42 женщины – 73,68%, 15 мужчин – 26,32%).

В течение первых 10 дней после операции пациенты находились под наблюдением в оториноларингологическом отделении. Слуховую функцию у пациентов оценивали методом тональной пороговой аудиометрии на приборе GSI/Grason-Stadler, после стапедопластики выполняли анализ порогов костной проводимости – КП (оценивали степень повреждения внутреннего уха) на 2–3-и сутки и 7–10-й день после операции. Перед этим на 7 или 8-й день послеоперационного периода из наружного слухового прохода удаляли гемостатическую губку и полоски медицинского силикона. Через 3 и 6 мес после операции пациентов приглашали на повторный осмотр, в ходе которого проводили контрольную тональную пороговую аудиометрию.

Аудиторную функцию оценивали через измерение коэффициента воздушно-костного интервала (КВИ) и определения порогов слуха по воздушной проводимости (ВП) на частотах 0,5, 1, 2 и 4 кГц. Для определения степени по-

Рис. 4. Сравнение аудиологических показателей в группах до стапедопластики.

ражения внутреннего уха анализировали пороги слуха по КП на частотах 4 и 8 кГц. Расчет среднего значения порогов производился по методу среднего арифметического в указанном частотном диапазоне.

Результаты

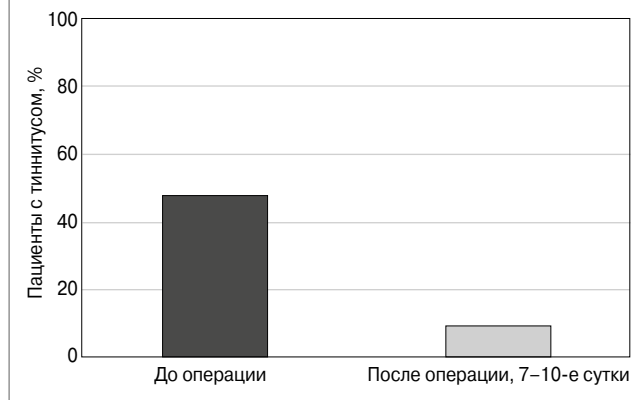
Результаты макро- и микроскопического лазерного воздействия в условиях *ex vivo*. Анализ размеров точек лазерной абляции в костной ткани, образованных в результате воздействия лазерного луча на слуховые кости, выявил их вариабельность в зависимости от мощности и времени воздействия излучения. Среднее значение составило $248,38 \pm 64,17$ мкм. Стоит отметить важность взаимодействия лазерного излучения с мукопериостом подножной пластины стремени, который подвергается перфорации лазерным лучом, что подчеркивает значимость гемостаза в этом процессе, поскольку мукопериост имеет активное кровоснабжение [14–17]. Еще один значимый с клинической точки зрения аспект – неполная перфорация подножной пластины стремени позволяет не делать второй импульс (выстрел) лазерного воздействия (риск перегрева перилимфы), так как созданную «насечку» (участок неполной перфорации) можно перфорировать ручным холодным микроинструментом без опасности возникновения интраоперационных осложнений (кровотечения мукопериоста, мобилизации и трещин подножной пластины стремени). Размер полученной перфорации подножной пластины стремени при оптимальных параметрах (4 Вт, 0,15 с) составил 0,6 мм, что позволяет установить стандартный титановый протез типа «К-пистон» с диаметром 0,4 мм.

Термическое воздействие проявлялось в виде зон коагуляционного некроза, окружающих перфоративные отверстия, в диапазоне 487–727 мкм (среднее $608,6 \pm 91,5$ мкм). Эти данные подчеркивают фокусированный характер теплового воздействия, при этом сохраненные участки вокруг костных дефектов не выявили морфологических различий с костями стремени в группе контроля (см. рис. 3).

Результаты исследования подтверждают, что лентиккулярный отросток наковальни остается сохранным после воздействия лазера при проведении стапедопластики. Морфологические анализы не выявили значительных изменений в структуре лентиккулярного отростка после лазерного воздействия, что подчеркивает его устойчивость к негативным эффектам.

Гистологическое исследование слуховых косточек после действия диодного лазера выявило, что деструкция костной ткани имеет очаговый характер и ограничивается участком пятна воздействия лазерного луча. Наблюдаемые изменения не затрагивают сохраненные участки структур барабанной полости, что подтверждает безопасность процедуры и сохранность тканевой целостности.

Полученные макро- и микроморфологические данные подтверждают, что контактное воздействие диодного син-

Рис. 5. Процентное соотношение пациентов с тиннитусом до и после операции на 7–10-е сутки.

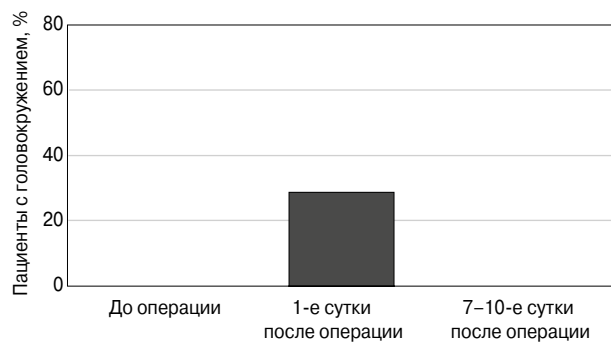
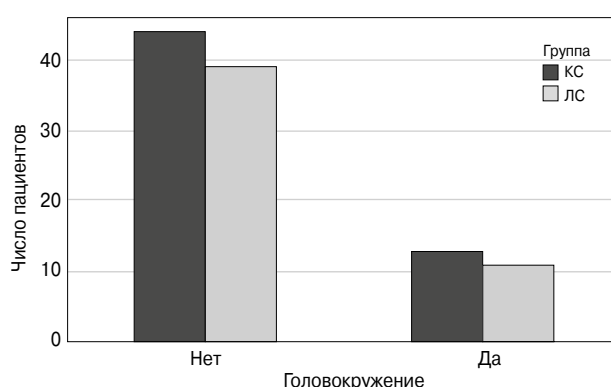
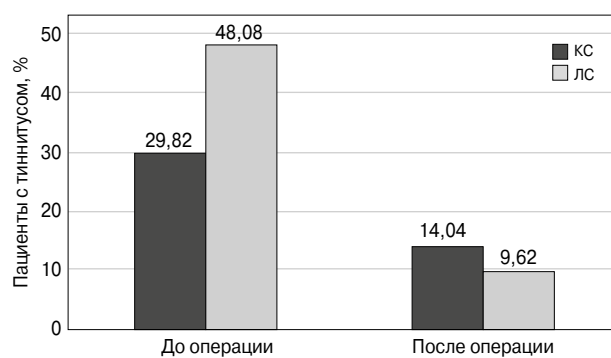
го лазера 445 нм формирует контролируемую перфорацию подножной пластины с воспроизводимым диаметром (при 4 Вт, 0,15 с $\approx 0,6$ мм) и ограниченной термозоной коагуляционного некроза 487–727 мкм (в среднем $608,6 \pm 91,5$ мкм), без морфологических изменений в сохранных участках, прилежащих к дефекту, и при сохранности лентиккулярного отростка. С практической точки зрения сочетание 4 Вт, 0,15 с обеспечивает целевую перфорацию, при неполной перфорации ее безопасно завершать холодным инструментом, избегая повторного импульса (минимизация перегрева перилимфы). Эти результаты послужили основанием для выбора параметров и перехода к клинической оценке эффективности и безопасности лазерной стапедопластики.

Результаты клинической части исследования. Дооперационные аудиологические показатели сопоставимы в обеих группах, что позволило оценить исходные условия для каждого метода операции. Пороги слуха как по ВП, так и по КП находились примерно на одинаковом уровне, что обеспечило надежную базу для последующего сравнения результатов операций (рис. 4). Данные о порогах КП до операции показывают среднее значение на уровне 24 дБ для частот от 250 до 4000 Гц и 25 дБ на 8000 Гц. Пороги ВП значительно выше – среднее составляет 58 дБ на тех же частотах и 65 дБ на частоте 8000 Гц. Это указывает на наличие смешанной тугоухости у исследуемых пациентов, что подтверждается воздушно-костным интервалом со средним значением 35 дБ.

В группе ЛС мы сравнили долю пациентов с ушным шумом (переменная бинарная, код 1/0, среднее значение интерпретируется как доля) до операции и на 7–10-е сутки. Парный t-тест показал статистически значимое снижение доли пациентов с тиннитусом: до операции – 0,480769, на 7–10-е сутки – 0,096154, $t=4,27$, $p=0,000045$. На рис. 5 приведено процентное соотношение пациентов с тиннитусом до и после операции, что визуально подтверждает выраженное снижение симптома.

На столбчатой диаграмме (рис. 6) показан процент пациентов, испытывающих головокружение в разные периоды до и после операции: до операции – 0 пациентов, на 1-е сутки после операции 28,85% пациентов пожаловались на субъективное ощущение головокружения (подтверждено определением нистагма), на 7–10-е сутки после операции – 0 пациентов. Эти результаты указывают на значимое увеличение головокружения в 1-е сутки после операции с последующим его исчезновением к 7–10-м суткам после операции. Это может быть связано с непосредственными последствиями хирургического вмешательства, которые быстро регрессируют в течение первой послеоперационной недели.

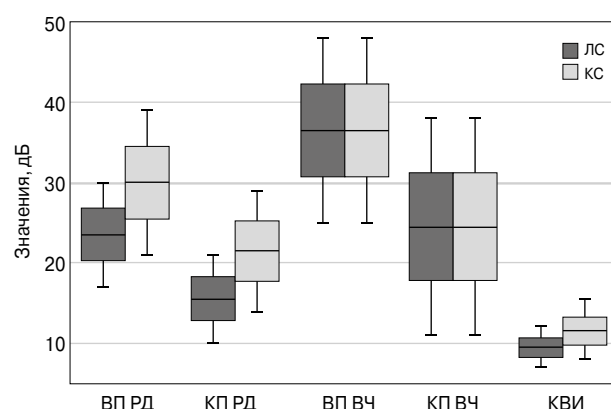
На основе статистического анализа данных о головокружении на 1-е сутки после операции по КС и ЛС не обнаружено значимых различий в частоте этого побочного эф-

Рис. 6. Процент пациентов с головокружением в различные периоды.**Рис. 7. Частота головокружения на 1-е сутки после операции для двух групп.****Рис. 8. Сравнение показателя шума в ушах по группам.**

фекта между 2 группами пациентов (рис. 7). Результат теста Манна–Уитни показывает, что статистически значимых различий в интенсивности головокружения на 1-е сутки после операции между группами ЛС и КС нет ($p=0,712$).

Процентное уменьшение тиннитуса после операции на 1-е сутки в группе КС составило 52,94%, в то время как в группе ЛС это уменьшение достигло 81,48% (рис. 8). Однако результаты Z-теста для сравнения пропорций показали, что статистически значимых различий между двумя группами нет (Z -статистика=0,884, $p=0,377$), т. е. различие в процентных показателях уменьшения тиннитуса между КС и ЛС статистически не подтверждается.

Краткосрочные результаты (7–10-е сутки после операции) показали улучшение слуха в обеих группах, что демонстрирует эффективность описанных методов стапедопластики. В позднем послеоперационном периоде для КП речевого диапазона – РД ($p=0,529$) и КП высоких частот – ВЧ ($p=0,894$) статистически значимых различий не обнару-

Рис. 9. Распределение аудиологических показателей через 6 мес после операции в группах ЛС и КС.**Таблица 1. Ключевые аудиологические и статистические показатели для каждой из групп в послеоперационном периоде на 7–10-е сутки**

Параметр	КС		ЛС	
	Медиана [Q1; Q3]	Мин. – Макс.	Медиана [Q1; Q3]	Мин. – Макс.
ВП РД	36 [29; 44]	15–85	32 [26; 39]	18–85
КП РД	26 [17; 34]	6–74	23 [15; 30]	7–75
ВП ВЧ	32 [34; 55]	15–70	49 [35; 48]	18–95
КП ВЧ	29 [16; 41]	9–86	29 [16; 45]	11–82
КВИ	17 [13; 20]	5–41	15 [12; 18]	6–36

Таблица 2. Ключевые аудиологические и статистические показатели для каждой из групп в послеоперационном периоде через 6 мес

Параметр	ЛС				КС			
	Медиана	Q1; Q3	Мин.	Макс.	Медиана	Q1; Q3	Мин.	Макс.
ВП РД	24	17; 30	15	75	30	21; 39	12	79
КП РД	14	10; 21	7	71	21	14; 29	5	71
ВП ВЧ	32	25; 48	14	89	27	25; 48	12	63
КП ВЧ	22	11; 38	9	78	25	11; 38	9	76
КВИ	9	7; 12	4	22	10	8; 15	4	27

жено, что указывает на сопоставимые результаты между группами в этих параметрах (табл. 1).

Сравнение аудиологических данных через 6 мес после операции отражено в табл. 2 и на рис. 9. Результаты статистического теста Манна–Уитни показывают следующее: ВП РД – значимые различия между группами ($p=0,0026$); КП РД – значимые различия между группами ($p=0,0032$); ВП ВЧ – различия статистически незначимы ($p=1,0$); КП ВЧ – различия статистически незначимы ($p=1,0$); КВИ – различия статистически незначимы ($p=0,1533$).

Это означает, что на уровне слуховых порогов в РД (как для ВП, так и для КП) наблюдаются статистически значимые различия между ЛС и КС через 6 мес после операции. Для других параметров значимых различий не обнаружено.

В позднем послеоперационном периоде (6 мес после операции) для КП РД ($p=0,529$) и КП ВЧ ($p=0,894$) статистически значимых различий не обнаружено (см. рис. 9). Средние значения показывают значительное уменьшение КВИ через 6 мес после операции, что подтверждается результатами парного t-теста.

Обсуждение

В ходе исследования, направленного на оценку микроструктурных изменений в слуховых косточках при стапедопластике с использованием диодного синего лазера, получены результаты, которые заслуживают внимания и дальнейшего обсуждения. Размеры перфоративных отверстий в костной ткани оказались переменными в зависимости от мощности и времени воздействия излучения, а эффект термического воздействия проявился в форме участков некроза с разнообразием размеров.

Выявлено отсутствие морфологических различий в сохранных участках, окружающих костные дефекты, между костями стремени после лазерного воздействия (*ex vivo*) и костями контрольной группы без воздействия (см. рис. 3). Это указывает на высокую фокусировку воздействия лазера на целевые структуры, минимальное воздействие на соседние ткани и потенциальную безопасность процедуры.

Анализ теплового воздействия на перилимфу, несмотря на свою значимость, остается недостаточно освещенным в литературе. Результаты нашего предыдущего исследования с физическими параметрами вычисления нагревания жидкости подчеркивают влияние тепловых эффектов на перилимфу: это может привести к оптимизации лазерных методов и повышению безопасности лазерной отоларингологии.

Результаты нашей статьи представляют важность для развития методов стапедопластики с использованием диодного лазера и подчеркивают необходимость дополнительных исследований в области воздействия лазера на структуры внутреннего уха с учетом их физиологических и оптических особенностей.

Стоит отметить еще один значимый аспект работы – исследование некроза лентикулярного отростка наковальни (наковальне-стремени сочленение) после воздействия лазера. Лентикулярный отросток – ключевая структура в механизме передачи звуковых колебаний, так как стапедальный протез типа «К-пистон» впоследствии навешивается именно в этой области. Воздействие лазерного излучения на эту структуру может вызвать различные изменения, включая тепловой стресс, денатурацию белков и в итоге некротические процессы. Наблюдаемый некроз лентикулярного отростка может быть обусловлен не столько прямым воздействием лазера, сколько непосредственной связью с пережатым стапедальным протезом типа «К-пистон».

Аудиологические результаты представляют собой ключевой компонент оценки эффективности и безопасности стапедопластики. Исследование охватывает комплексное аудиологическое обследование пациентов, которое включало пороги слуха по КП и ВП на различных частотах. Дооперационные аудиологические показатели сопоставимы в обеих группах, что позволило оценить исходные условия для каждого метода операции. Пороги слуха как по ВП, так и по КП находились примерно на одинаковом уровне, что обеспечило надежную базу для последующего сравнения результатов операций.

Данные о порогах КП до операции показывают среднее значение на уровне 24 дБ для частот от 250 до 4000 Гц и 25 дБ на 8000 Гц. Пороги воздушной проводимости значительно выше – среднее составляет 58 дБ на тех же частотах и 65 дБ на частоте 8000 Гц. Это указывает на наличие смешанной тугоухости у исследуемых пациентов, что подтверждается воздушно-костным интервалом со средним значением 35 дБ. Краткосрочные результаты (7–10 дней после операции) показали улучшение слуха в обеих группах, что демонстрирует эффективность описанных методов стапедопластики. В позднем послеоперационном периоде для КП РД ($p=0,529$) и КП ВЧ ($p=0,894$) статистически значимых различий не обнаружено, что указывает на сопоставимые результаты между группами в этих параметрах. Особенно заметно улучшение слуховой функции на сроке 6 мес после операции, где пороги КП снижаются до 14 дБ,

что на 13 дБ ниже начальных значений. Пороги ВП также улучшились, достигнув 24 дБ против исходных 65 дБ. Следовательно, процедура ЛС способствует значительному улучшению слуха, что подтверждается статистическим анализом с использованием *t*-критерия Стьюдента и теста Манна–Уитни.

Таким образом, обобщая представленные данные, можно констатировать значительное улучшение слуховой функции у пациентов после проведения КС и ЛС. Улучшение порогов слуха подтверждается не только статистически значимыми данными, но и отсутствием серьезных послеоперационных осложнений, что также говорит в пользу метода ЛС.

Заключение

Проведенное исследование гистологических изменений в слуховых косточках в результате ЛС с использованием диодного синего лазера с длиной волны 445 нм расширило наши знания о воздействии лазерного излучения на ткани среднего и внутреннего уха. Микроструктурные измерения дали важную информацию о размерах перфоративных отверстий и тепловых эффектах, а гистологический анализ слуховых косточек подтвердил их относительную стойкость к лазерному излучению и тем самым безопасность воздействия на структуры среднего уха. Важно также отсутствие морфологических различий в лентикулярном отростке наковальни, за исключением случаев, связанных с пережатием протеза. По результатам тональной пороговой аудиометрии ЛС показывает высокую эффективность в улучшении слуха пациентов, сопоставимую с результатами КС с использованием холодных инструментов. Это подчеркивает функциональную эффективность использования лазера с длиной волны 445 нм. Полученные данные будут полезны для дальнейшего совершенствования методики ЛС и повышения ее безопасности.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом [ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №19-22 от 06.10.2022]. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee (No. 19-22 dated 06.10.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Литература/References

- Преображенский Н.А., Пятакина О.К. Тугоухость при отосклерозе. В кн.: Тугоухость. М.: Медицина, 1978; с. 221-36 [Preobrazhenskii NA, Ptiakina OK. Tugoukhost pri otoskleroze. In: Tugoukhost. Moscow: Meditsina, 1978. P. 221-36 (in Russian)].
- Pauli N, Strömbäck K, Lundman L, Dahlin-Redfors Y. Surgical technique in stapedotomy hearing outcome and complications. *Laryngoscope*. 2020;130(3):790-6. DOI:10.1002/lary.28072
- Гадян А.Т., Янов Ю.К., Левина М.В., Аникин И.А. Анализ результатов стапедопластики, выполненной традиционным способом и с помощью лазера, при отосклерозе и адгезивном отите. *Российская оториноларингология*. 2008;(2):216-20 [Gadian AT, Yanov IuK, Levinina MV, Anikin IA. Analiz rezultatov stapedoplastiki, vypolnennoi traditsionnom sposobom i s pomoshchiu lazera, pri otoskleroze i adgezivnom otite. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2008;(2):216-20 (in Russian)].
- Garin P, Van Prooyen-Keyser S, Jamart J. Hearing outcome following laser-assisted stapes surgery. *J Otolaryngol*. 2002;31(1):31-4. DOI:10.2310/7070.2002.19196
- Parida PK, Kalaiarasi R, Gopalakrishnan S. Diode Laser Stapedotomy vs Conventional Stapedotomy in Otosclerosis: A Double-Blinded Randomized Clinical Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(6):1099-105. DOI:10.1177/0194599816635132
- Malafonte G, Filosa B, Barillari MR. Stapedotomy: is the color of the footplate important in the choice of the type of perforator? *Otol Neurotol*. 2011;32(7):1047-9. DOI:10.1097/MAO.0b013e31822a1ccc
- Boyev KP. Use of Lasers in Otosclerosis Surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(2):405-13. DOI:10.1016/j.otc.2017.11.009
- Haberkamp TJ, Harvey SA, Khafagy Y. Revision stapedectomy with and without the CO₂ laser: an analysis of results. *Am J Otol*. 1996;17(2):225-9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8723952/> Assessed: 01.03.2025.
- Buchman CA, Fucci MJ, Roberson JB, De La Cruz A. Comparison of argon and CO₂ laser stapedotomy in primary otosclerosis surgery. *Am J Otolaryngol*. 2000;21(4):227-30. DOI:10.1053/ajot.2000.8380
- Motta G, Moschillo L. Functional results in stapedotomy with and without CO(2) laser. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2002;64(5):307-10. DOI:10.1159/000066079
- Shabana Y, Allam H, Pedersen C. Laser stapedotomy. *J Laryngol Otol*. 1999;113(5):413-6. DOI:10.1017/S0022215100144111
- Barbara M, Lazzarino AI, Murè C, et al. Laser Versus Drill-Assisted Stapedotomy for the Treatment of Otosclerosis: A Randomized-Controlled Trial. *Journal of International Advanced Otolaryngology*. 2011;7:283-8. Available at: <https://www.advancedotology.org/en/laser-versus-drill-assisted-stapedotomy-for-the-treatment-of-otosclerosis-a-randomized-controlled-trial-161193>. Assessed: 01.03.2025.
- Vincent R, Bittermann AJN, Oates J, et al. KTP Versus CO₂ Laser Fiber Stapedotomy for Primary Otosclerosis. *Otol Neurotol*. 2012;33(6):928-33. DOI:10.1097/MAO.0b013e31825f24ff
- Fang L, Lin H, Zhang TY, Tan J. Laser versus non-laser stapedotomy in otosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(4):337-42. DOI:10.1016/j.anl.2013.12.014
- Yavuz H, Caylakli F, Ozer F, Ozluoglu LN. Reliability of microdrill stapedotomy: comparison with pick stapedotomy. *Otol Neurotol*. 2007;28:998-1001. DOI:10.1097/MAO.0b013e31815a3548
- Young E, Mitchell-Innes A, Jindal M. Lasers in stapes surgery: a review. *J Laryngol Otol*. 2015;129(7):627-33. DOI:10.1017/s0022215115001280
- Perkins RC. Laser stapedotomy for otosclerosis. *Laryngoscope*. 1980;90(2):228-40. DOI:10.1288/00005537-198002000-00007
- Casazza GC, Thomas AJ, Dewey J, et al. Variations in stapes surgery cost within a multihospital network. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;161(5):835-41. DOI:10.1177/0194599819855055
- Frenz M. Physical characteristics of various lasers used in stapes surgery. *Adv Otorhinolaryngol*. 2007;65:237-49. DOI:10.1159/000098838
- Young E, Mitchell-Innes A, Jindal M. Lasers in stapes surgery: a review. *J Laryngol Otol*. 2015;129(7):627-33. DOI:10.1017/s0022215115001280
- Wegner I, Kamalski DM, Tange RA, et al. Laser versus conventional fenestration in stapedotomy for otosclerosis: a systematic review. *Laryngoscope*. 2014;124(7):1687-93. DOI:10.1002/lary.24514
- Fang L, Lin H, Zhang TY, Tan J. Laser versus non-laser stapedotomy in otosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(4):337-42. DOI:10.1016/j.anl.2013.12.014
- Bartel R, Huguet G, Cruellas F, et al. Laser vs drill for footplate fenestration during stapedotomy: a systematic review and meta-analysis of hearing results. *Eur Arch Otolaryngol*. 2021;278:9-14. DOI:10.1007/s00405-020-06117-1
- Smyth G, Hassard T. Eighteen years of experience with stapedotomy, the case of small fenestra operation. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1978;49:87-92. DOI:10.1177/00034894780870s301
- Langman A, Lindeman R. Revision stapedectomy. *Laryngoscope*. 1993;103(9):954-8. DOI:10.1288/00005537-199309000-00002
- Вишняков В.В., Свистушкин В.М., Синьков Э.В. Современные высокоэнергетические лазерные технологии при хирургическом лечении больных отосклерозом. *Вестник Оториноларингологии*. 2017;82(1):56-8 [Vishniakov VV, Svistushkin VM, Sinkov EV. The application of the modern high-energy laser technologies for the surgical treatment of the patients presenting with otosclerosis. *Vestn Otorinolaringol*. 2017;82(1):56-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino201782156-58
- Arnoldner C, Schwab B, Lenarz T. Clinical results after stapedotomy: a comparison between the erbium: yttrium-aluminum-garnet laser and the conventional technique. *Otol Neurotol*. 2006;27:458-65. DOI:10.1097/01.mao.0000217355.96334.ba
- Свистушкин В.М., Синьков Э.В., Стожкова И.В. Этиопатогенетические аспекты отосклероза. *Российская оториноларингология*. 2021;20(5):68-74 [Svistushkin VM, Sinkov EV, Stozhkova IV. Etiopathogenetic aspects of otosclerosis. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2021;20(5):68-74 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2021-5-68-74

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.03.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.10.2025



OMNIDOCTOR.RU

Новые вопросы в фокусе применения биологической терапии при лечении полипозного риносинусита и Т2-ассоциированных воспалительных заболеваний

М.А. Будкова^{✉1,2}, С.А. Реброва¹, С.В. Рязанцев¹, В.В. Дворянчиков¹, П.М. Дахадаева¹, Е.В. Тырнова¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В настоящее время эозинофилы периферической крови рассматриваются в качестве важного маркера при определении ведущего эндотипа воспалительной реакции у пациентов с тяжелым неконтролируемым полипозным риносинуситом. При этом отмечаются выраженное превалирование Т2-эндотипа воспаления среди данной группы больных и частое сочетание с другими Т2-иммуноопосредованными заболеваниями. В соответствии с современной стратегией лечения тяжелого неконтролируемого полипозного риносинусита расчет абсолютного количества эозинофилов в крови является необходимым условием при принятии решения о назначении генно-инженерной биологической терапии. Однако наряду с высокой эффективностью данного лечения по результатам клинических исследований и в условиях реальной клинической практики некоторые авторы отмечают развитие преходящей эозинофилии в крови, вплоть до развития гиперэозинофильного синдрома у отдельных пациентов, получающих лечение дупилумабом. Данная ситуация требует детального мониторинга за изменением уровня эозинофилов в периферической крови в связи с возможными рисками токсического действия на эпителиальные клетки дыхательных путей, клетки сердечной мышцы и эндотелий сосудов.

Ключевые слова: эозинофилия, хронический полипозный риносинусит, дупилумаб, гиперэозинофильный синдром, биологическая терапия

Для цитирования: Будкова М.А., Реброва С.А., Рязанцев С.В., Дворянчиков В.В., Дахадаева П.М., Тырнова Е.В. Новые вопросы в фокусе применения биологической терапии при лечении полипозного риносинусита и Т2-ассоциированных воспалительных заболеваний. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):538–542. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203350

REVIEW

New issues in the focus of biological therapy in the treatment of rhinosinusitis with nasal polyps and T2-associated inflammatory diseases: A review

Marina A. Budkovaia^{✉1,2}, Svetlana A. Rebrova¹, Sergey V. Ryazantsev¹, Vladimir V. Dvorianchikov¹, Patimat M. Dakhadaeva¹, Elena V. Tyrnova¹

¹Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Peripheral blood eosinophils are now seen as an important marker in determining the leading endotype of the inflammatory response in patients with severe uncontrolled rhinosinusitis polyposa. The T2-endotype of inflammation is dominant in this group of patients, frequently associated with other T2-immunomediated diseases. In accordance with the current strategy for treating severe, uncontrolled rhinosinusitis polyposa, the absolute eosinophil count is a prerequisite for deciding on the use of genetically engineered biological therapy. However, despite the high efficacy of these treatments as demonstrated by the results of clinical studies and real-world clinical practice, transient blood eosinophilia has been reported, sometimes with the development of hypereosinophilic syndrome in individual patients receiving dupilumab treatment. This situation requires detailed monitoring of changes in the peripheral blood eosinophil count due to the potential risks of toxic effects on the epithelial cells of the respiratory tract, cardiac muscle cells, and vascular endothelium.

Keywords: eosinophilia, rhinosinusitis with nasal polyp, dupilumab, hypereosinophilic syndrome, biological therapy

For citation: Budkovaia MA, Rebrova SA, Ryazantsev SV, Dvorianchikov VV, Dakhadaeva PM, Tyrnova EV. New issues in the focus of biological therapy in the treatment of rhinosinusitis with nasal polyps and T2-associated inflammatory diseases: A review. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):538–542. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203350

Информация об авторах / Information about the authors

Будкова Марина Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патологии верхних дыхательных путей ФГБУ СПб НИИ ЛОР, ассистент каф. оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: marina-laptijova@yandex.ru

Реброва Светлана Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. лабораторно-диагностического отд. ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Рязанцев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФГБУ СПб НИИ ЛОР, засл. врач РФ

Дворянчиков Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ СПб НИИ ЛОР, засл. врач РФ

Дахадаева Патимат Махачевна – клин. ординатор ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Тырнова Елена Валентиновна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лабораторно-диагностического отд. ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Marina A. Budkovaia – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg State University. E-mail: marina-laptijova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0219-1413

Svetlana A. Rebrova – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0000-0003-0451-8635

Sergey V. Ryazantsev – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0000-0003-1710-3092

Vladimir V. Dvorianchikov – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0000-0002-0925-7596

Patimat M. Dakhadaeva – Clinical Resident, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0009-0002-6701-6157

Elena V. Tyrnova – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0000-0002-8421-0499

Введение

В настоящее время выбор оптимальной тактики лечения пациентов, страдающих полипозным риносинуситом (ПРС), продолжает оставаться актуальным и широко обсуждаемым направлением в оториноларингологии. Приведенная ситуация обусловлена как медицинскими, так и социальными аспектами. Последние выражаются в высокой распространенности субклинических форм заболевания, рецидивах полипозного процесса, несмотря на проводимое консервативное или оперативное лечение. Отсутствие возможности долгосрочного контроля над течением ПРС, особенно при активации гнойного воспаления, часто становится причиной временной нетрудоспособности, а в ряде случаев требует госпитализации в стационар в связи с риском развития внутричерепных осложнений посредством риносинусогенного инфицирования. Данное заболевание встречается практически во всех возрастных группах населения, однако наибольшую долю составляют лица трудоспособного возраста, у которых временные рамки дебюта полипозного процесса достаточно широки и охватывают в среднем период 18–46 лет [1–4].

Хроническое течение воспалительного процесса при ПРС приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, особенно при наличии сопутствующей бронхолегочной патологии, аспириин-индуцированных респираторных заболеваний, атопии и т.д. [5]. Для выбора оптимальной тактики лечения таких коморбидных пациентов требуются организация, скоординированная работа целой команды специалистов, включающей оториноларингологов, аллергологов-иммунологов, пульмонологов, а также ревматологов, когда необходима дифференциальная диагностика эозинофильного гранулематозного полиангиита (ЭГПА).

В настоящее время приведенный мультидисциплинарный подход приобрел наиболее важное значение, поскольку существенно изменились представления о патофизиологических основах развития ПРС и, как следствие, пересмотрена стратегия лечения данного заболевания.

Особенности воспалительных реакций при ПРС

В соответствии с последней редакцией Европейского меморандума по риносинуситу и назальным полипам (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS) 2020 г. ПРС выступает в качестве одного из фенотипов первичного хронического риносинусита. В основе развития данного заболевания лежит целый каскад воспалительных механизмов, происходящих на уровне тканей слизистой оболочки полости носа, околоносовых пазух и организма в целом, результатом которого выступает иммуноопосредованное ремоделирование слизистой оболочки, сопровождаемое ростом полипов.

Отдельное внимание уделяется определению эндотипа воспаления при ПРС, который классифицируется на T2- и не-T2-эндотип воспаления, объединяющий воспалительные реакции 1 и 3-го типа.

Основными участниками воспаления 1-го типа выступают Т-хелперные лимфоциты 1-го типа (Th1), врожденные лимфоидные клетки 1-го типа (ILC-1), цитотоксические лимфоциты (Tc1), натуральные киллеры (NK), Т1-эффекторные цитокины: интерферон γ (ИФН- γ), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ)-12, 2, 6. Основными клетками-участниками выступают макрофаги. Этот иммунный ответ связан с вирусной, внутриклеточной бактериальной инфекциями, а также важен при опухолевых и аутоиммунных процессах.

Развитие T2-эндотипа воспаления ассоциировано с цитокинами 2-го типа. Согласно ряду исследований у пациентов с хроническим ПРС (ХПРС) T2-эндотип воспаления встречается наиболее часто – по последним данным, у 87% человек [6, 7]. Анализ территориального распространения T2-эндотипа воспаления среди населения, проведен-

ный в отдельных городах, странах и континентах, показал, что течение данного воспалительного процесса выявляется у 85% больных, проживающих в Бельгии, Нидерландах и Люксембурге, а также высоко выявление T2-воспаления у жителей Австралии (до 73%), Пекина (61%) [8].

На клеточном уровне в T2-воспалительном ответе задействованы различные клетки, такие как базофилы, эозинофилы, которые являются основными участниками T2-ответа, В-лимфоциты, естественные Т-киллеры (NK-Т-клетки), ILC-2, Th2, Т-цитотоксические клетки (Tc2) и ключевые цитокины: ИЛ-4, 5, 9, 13, 31. Этот тип иммунного ответа развивается на аллергены, яды, irritants, паразитарную и глистную инвазию.

Многие авторы отмечают плохой контроль над течением ПРС при проведении стандартного консервативного или хирургического лечения примерно у 30% пациентов, имеющих именно Th2-эндотип [9].

Третий тип воспалительной реакции наименее характерен для пациентов с ПРС. В иммунном ответе 3-го типа задействованы Th17, ILC-3, Tc17, цитокины ИЛ-17, 22, 23, 6, 8, трансформирующий фактор роста β , а основные клетки-участники – нейтрофилы. Этот иммунный ответ связан с ответом на внеклеточные бактериальные, грибковые инфекции и имеет значение при аутоиммунной патологии.

В отдельных публикациях сообщается о наличии сочетания нескольких типов воспаления, отличающихся активностью течения процесса, потенциалом разрушения эпителиальных клеток, глубиной поражения субэпителиального слоя и снижением уровня противовирусной или противомикробной активности [10]. Кроме того, Th2-лимфоциты могут менять свой фенотип, продуцируя цитокины T1-профиля: ИФН- γ , ФНО- α , например у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и атопическим дерматитом (АтД) [11, 12].

Не исключается влияние на воспалительный профиль полипов носа и формирование эндотипа у пациентов с ПРС различных сопутствующих заболеваний. Согласно последним данным совместно с ПРС в комплекс взаимосвязанных T2-иммуноопосредованных заболеваний входят БА, аллергический ринит, АтД и эозинофильный эзофагит (ЭоЭ). По статистике, у 69% пациентов, страдающих ПРС, имеется по крайней мере одно сопутствующее воспалительное заболевание 2-го типа, а у 36% человек с хроническим риносинуситом с полипами носа диагностируется не менее двух сопутствующих воспалительных состояний 2-го типа [13].

При ПРС, ассоциированном с T2-воспалительным ответом, отмечаются неэффективность или непродолжительный ответ на применение топических и системных кортикостероидов, рост полипов в короткие сроки после проведенного оперативного лечения [14].

В соответствии с последней редакцией EPOS 2020 г. пациенты, исчерпавшие возможности стандартного лечения ПРС, нуждаются в идентификации основного эндотипа воспаления. Применительно к больным ПРС наличие T2-типа воспаления определяется в качестве ведущего механизма на основе жалоб на нарушения носового дыхания, снижение/отсутствие обоняния, наличие сопутствующей патологии в виде БА, атопии, аллергии, аспириин-индуцированного заболевания, повышение уровня эозинофилов в периферической крови и/или иммуноглобулина E (IgE), определяемого в ходе видеоэндоскопического исследования двустороннего полипозного процесса в полости носа, сопровождаемого продукцией эозинофильного муцина.

Новые возможности лечения ПРС, ассоциированного с T2-эндотипом

Только комплексный анализ состояния пациента и, в случае коморбидной патологии, обсуждение больного в рамках мультидисциплинарной команды, включающей аллерголо-

га-иммунолога, пульмонолога и других специалистов, позволяют наиболее точно определиться с показаниями для назначения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). При этом особого внимания заслуживает оценка эозинофилов в крови, которая включает определение как процентного, так и абсолютного количества эозинофилов (АКЭ). Расчет последнего производят, исходя из содержания в общем анализе крови лейкоцитов и эозинофилов в процентах по формуле: $АКЭ = \text{лейкоциты} (10^9/\text{л}) \times \text{эозинофилы} (\%) \times 10$.

Экспертами EPOS в коммуникации с членами Европейского форума по исследованиям и образованию в области аллергии и заболеваний дыхательных путей (The European Forum for Research and Education in Allergy and Airway diseases – EUFOREA) в качестве одного из критериев для назначения БТ обозначено количество эозинофилов в тканях ≥ 10 в поле зрения или АКЭ в крови ≥ 150 клеток/мкл [15]. При этом оценка АКЭ в крови представляет особый интерес не только на этапе подбора кандидатов для проведения ГИБТ, но и при непосредственном лечении пациентов с использованием моноклональных антител в условиях реальной клинической практики.

В настоящее время основными препаратами для проведения ГИБТ у пациентов с ПРС являются: омализумаб – гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на IgE, меполизумаб – гуманизированное моноклональное антитело против ИЛ-5, дупилумаб – человеческое моноклональное антитело, связывающееся с компонентом рецептора, ИЛ-4Rα (альфа-субъединица рецептора ИЛ-4), подавляющее, соответственно, двойную передачу сигналов ИЛ-4 и 13 [16]. При этом наибольшее количество работ как среди зарубежных, так и среди отечественных публикаций посвящено изучению эффективности и безопасности применения препарата дупилумаб при лечении ПРС, в том числе и у коморбидных пациентов. Повышенное внимание к данной молекуле обусловлено перспективными возможностями препарата таргетно блокировать пути передачи сигналов с ИЛ-4 и 13, что приводит к уменьшению концентрации большинства маркеров воспаления 2-го типа, включая IgE, периостин, множественные провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, TARC – хемокин, регулируемый тимусом и активацией), а также снижает уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), что особо актуально для коморбидных в отношении БА пациентов. В результате прицельного воздействия на механизмы Т2-воспаления применение препарата дупилумаб уже на этапе III фазы клинических исследований SINUS-24 и SINUS-52 показало высокую эффективность в отношении купирования основных назальных симптомов тяжелого неконтролируемого ПРС и стабилизации БА.

Основные вопросы, связанные с развитием эозинофилии на фоне ГИБТ

Одними из первых сообщений о развитии эозинофилии периферической крови на фоне применения биологической терапии у пациентов с ПРС стали наблюдения, опубликованные по результатам III фазы клинических исследований SINUS-24 и SINUS-52. По итогам исследований авторами отмечено, что у некоторых пациентов, получавших дупилумаб, наблюдалась преходящая эозинофилия, не сопровождающаяся развитием каких-либо клинических проявлений. В обоих исследованиях описано временное, но незначительное увеличение среднего (не медианного) количества эозинофилов в крови у пациентов, получавших дупилумаб. При этом, согласно результатам SINUS-52, уже к концу 52-недельного периода лечения количество эозинофилов возвращалось к исходному уровню, установленному на этапе рандомизации. По мнению авторов, выявленная транзиторная эозинофилия в периферической крови во время применения дупилумаба обусловлена снижением уровня эотаксина-3, который предотвращает ми-

грацию эозинофилов из крови в ткани без ингибирования выработки эозинофилов или выхода их из костного мозга.

Заслуживает внимания и сообщение о выявлении у 4 пациентов серьезных нежелательных явлений (НЯ) во время клинических исследований препарата дупилумаб, сопровождающихся развитием эозинофилии: у одного больного установлен ЭГПА во время периода лечения, у другого зафиксирована эозинофилия, ассоциированная с артралгией, обострением БА и бессонницей. Еще один случай ЭГПА выявлен через 300 дней после однократного приема дупилумаба, а случай ЭГПА зарегистрирован у одного пациента из группы плацебо. При этом авторами не выявлено причинно-следственной связи между развитием ЭГПА и лечением дупилумабом [17].

Последующие долгосрочные наблюдения за изменением уровня абсолютного количества эозинофилов в цельной крови на фоне терапии дупилумабом у пациентов с тяжелым неконтролируемым ПРС в реальной клинической практике показали также постепенное, но не линейное увеличение АКЭ в цельной крови, начиная с 1-го месяца лечения и вплоть до 13-го месяца применения ГИБТ. Через 1 мес лечения средний уровень эозинофилов составил 300 клеток/мкл, через 4 мес – 700 клеток/мкл, через 7 мес – 500 клеток/мкл, через 10 мес – 700 клеток/мкл, через 13 мес – 400 клеток/мкл. При этом авторами отмечено, что уровень повышения абсолютного количества эозинофилов в крови варьировал в зависимости от наличия сопутствующего Т2-ассоциированного заболевания. Так, при сочетании ХПРС с АтД изменения АКЭ носили минимальный характер, а преходящее повышение эозинофилов с последующим их снижением зафиксировано у пациентов, страдающих сопутствующей БА. Наиболее значимые изменения в сторону снижения АКЭ установлены при ассоциации ПРС с ЭоЭ. При этом за весь период данного одноцентрового ретроспективного одномоментного продольного исследования серьезных НЯ не выявлено [18].

Анализ доступных источников выявил сообщения о значительном повышении эозинофилов крови более 5000 клеток/мкл на фоне применения препарата дупилумаб у пациентов с БА. Однако авторами не зафиксировано развития каких-либо клинических последствий [19, 20]. Сопоставимые данные получены в нашем наблюдательном исследовании, где у 5,1% больных в процессе лечения препаратом дупилумаб выявлена эозинофилия периферической крови 1500 клеток/мкл и выше к 4-му месяцу применения ГИБТ. Однако во время терапии отмечалось постепенное возвращение указанного показателя к исходным значениям с одновременным улучшением назальных симптомов ПРС и отсутствием значимых побочных эффектов в отношении эозинофилии [21].

В литературе появляются отчеты, где терапия дупилумабом вызывала острую эозинофильную пневмонию (ЭП) или рецидив хронической [22]. Проанализировав базу данных Системы отчетности о НЯ (The FDA Adverse Event Reporting System – FAERS) Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) за 2017–2023 гг., получили 110 сообщений о возникновении ЭП на фоне терапии дупилумабом. ЭП развивалась в среднем от 5 нед до 7 мес от начала терапии дупилумабом [23]. По некоторым данным, ЭП может развиваться через 6 дней после начала приема дупилумаба [21]. У этих пациентов часто наблюдалась тяжелая БА с необходимостью приема системных кортикостероидов. В ряде случаев БА сочеталась с ПРС. Описаны случаи развития ЭП у пациентов с БА и ПРС после перехода с терапии моноклональными антителами против ИЛ-5 или рецепторов ИЛ-5 (ИЛ-5R) на терапию дупилумабом из-за недостаточного контроля ХПРС [24, 25]. Связь терапии дупилумабом с развитием ЭП и возможные механизмы продолжают изучаться.

Появились сообщения о появлении ЭГПА-подобных симптомов в ходе лечения дупилумабом. Сообщалось, что это пациенты с тяжелой БА и ПРС, получавшие системные глюкокортикостероиды и переведенные с терапии против ИЛ-5 на терапию против ИЛ-4/13. Возможно, у данных пациентов имел место несвоевременно диагностированный (латентный) ЭГПА [26–28].

Отсутствие описанных НЯ у пациентов, получавших дупилумаб по поводу АгД и ЭоЭ, представляет интерес и требует дальнейшего изучения [19]. Возможно, это связано с еще недостаточным количеством данных.

Проводя анализ возможных причин развития эозинофилии в периферической крови, нельзя не коснуться вопросов нормальной физиологии. Эозинофилы – это клетки врожденного иммунитета. Они являются лейкоцитами, обитающими в тканях, а в кровеносном русле содержание эозинофилов составляет менее 5%. Данные клетки развиваются из предшественников CD34+ИЛ5Rα+, которые, в свою очередь, возникают из общих миелоидных клеток-предшественников в костном мозге.

В физиологических условиях эозинофилы обнаруживаются в тимусе, селезенке, лимфатических узлах, легких, молочной железе, Пейеровых бляшках кишечника, молочной железе, матке, жировой ткани, поддерживая иммунный гомеостаз и целостность тканей. Эозинофильная инфильтрация сердца, кишечника, пищевода, дыхательных путей, кожи, печени и желчных протоков, центральных и периферических нервов наблюдается при воспалительных заболеваниях. Выделяют активированный фенотип эозинофилов, который формируется под действием ИЛ-5, 3, 33, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и регуляторный фенотип, который наблюдается в тканях (резидентные эозинофилы). В тканях период жизни эозинофильных гранулоцитов зависит от локального воздействия медиаторов воспаления – ИЛ-4, 5, простагландина E2, фактора активации тромбоцитов и других, выделяемых элементами микроокружения и самими эозинофилами [29]. Эозинофилы являются одной из наиболее агрессивных эффекторных клеток воспаления, обладающих высоким цитотоксическим потенциалом, при этом формирование различных эффекторных функций эозинофилов происходит также с участием различных цитокинов, среди которых применительно к ГИБТ представлял особый интерес ИЛ-4, 5 и 13 [30].

В структуре зрелых эозинофильных лейкоцитов содержится множество сформированных гранул, внутри которых присутствуют различные предварительно сформированные факторы роста, хемокины и цитокины (ИЛ-2, 4, 5 и 13). Отложение данных специфических гранул в тканях может приводить к развитию ряда патологических состояний, связанных с эозинофильной инфильтрацией [31].

Различные виды белков, содержащихся в гранулах зрелых эозинофилов, обладают высокой токсичностью по отношению к эпителиальным клеткам дыхательных путей, клеткам сердечной мышцы и эндотелию. В этой связи массивная эозинофильная инфильтрация может стать причиной развития респираторной дисфункции и повреждения целых систем органов [32]. По данной причине контроль за изменением уровня эозинофилов в крови как на этапе планирования назначения ГИБТ у пациентов с ПРС, так и при ее непосредственном проведении приобретает принципиально важное значение.

В настоящее время под термином «эозинофилия» понимается увеличение АКЭ > 500 клеток/мкл. Данное состояние классифицируется по степеням, где легкая эозинофилия определяется как 500–1500 эозинофилов/мкл, умеренная – 1500–5000 клеток/мкл, а тяжелая – > 5000 эозинофилов/мкл. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития эозинофилии, разнообразны. Первичная эозинофилия имеет клональный характер, развивается при опу-

холях миелоидного ряда и ассоциирована с патогенными вариантами генов. Вторичная, реактивная эозинофилия возникает вследствие паразитарных заболеваний, инфекции, аутоиммунных заболеваний, заболеваний легких, желудочно-кишечного тракта, аллергических заболеваний, реакций в ответ на применение различных препаратов или при наличии злокачественных новообразований.

О развитии гиперэозинофильного синдрома говорят при АКЭ > 1500 клеток/мкл. Данный термин целесообразнее применять при отсутствии верифицированных причин развития эозинофилии тканей, но при наличии сохраняющейся эозинофилии в течение не менее 6 мес и признаков повреждения органов [33]. Данное патологическое состояние чаще всего сопровождается повреждением кожи, дыхательных путей, сердца и центральной нервной системы.

Соответственно, выявляемая эозинофилия периферической крови на фоне применения ГИБТ у пациентов с Т2-ассоциированными заболеваниями, в том числе и с ПРС, требует повышенного внимания и создания комплексных мер по контролю и возможности своевременной коррекции установленных нарушений. Случаи гиперэозинофилии, описанные при лечении дупилумабом, чаще являются транзиторными, не связанными с клиническими проявлениями. Данная клиническая ситуация требует тщательного наблюдения и исключения заболеваний, связанных с гиперэозинофилией.

Заключение

Подходы к лечению ПРС существенно изменились и носят дифференцированный характер. В современных условиях эозинофилы периферической крови стоит рассматривать не только в качестве важного маркера при определении ведущего эндотипа воспалительной реакции при планировании ГИБТ у пациентов с тяжелым неконтролируемым ПРС и другими Т2-ассоциированными заболеваниями, но и как важный, доступный в повседневной клинической практике маркер развития различных патологических состояний или формирования временных транзиторных реакций в ответ на БТ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

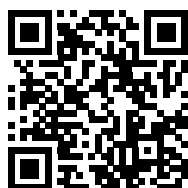
Литература/References

1. Рязанцев С.В. Тактика лечения полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2017;2(87):162-9 [Ryazantsev SV. Tactics of treatment of polyposis rhinosinusitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2017;2(87):162-9 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2017-2-162-169
2. Будкова М.А., Рязанцев С.В. Комплексная оценка эффективности и безопасности консервативной терапии хронического риносинусита. *Российская ринология*.

- 2020;28(3):125-31 [Budkovaia MA, Ryazantsev SV. Comprehensive assessment of the effectiveness and safety of conservative treatment of chronic rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2020;28(3):125-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosrino202028031125
3. Савлевич Е.Л., Черенкова В.А., Молодницкая А.Ю. Принципы базисной терапии полипозного риносинусита. *Медицинский Совет*. 2020;(16):73-8 [Savlevich EL, Cherenkova VA, Molodnitskaia AY. Basic principles for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):73-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701x-2020-16-73-78
 4. Павлуш Д.Г., Гилифанов Е.А., Дюйзен И.В., и др. Анализ заболеваемости пациентов полипозным риносинуситом разных возрастных групп в Приморском крае за период 2015–2019 гг. *Российская оториноларингология*. 2022;21(1):51-6 [Pavlush DG, Gilifanov EA, Dyuzen IV, et al. Analysis of incidence of patients with polypous rhinosinusitis of different age groups in Primorsky Krai for period of 2015–2019. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(1):51-6 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2022-1-51-56
 5. Муллол Дж., Азар А., Буххайт К.М., и др. Хронический риносинусит с полипами носа: качество жизни в эпоху биологических препаратов. *Клиника аллергии. Иммунология. Практика*. 2022;10(9):1434-53 [Mullol Dz, Azar A, Bukhkhait KM, et al. Khronicheskii rinosinusit s polipami nosa: kachestvo zhizni v epokhu biologicheskikh preparatov. *Klinika allergii. Immunologiya. Praktika*. 2022;10(9):1434-53 (in Russian)].
 6. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2812-2820.e3. DOI:10.1016/j.jaip.2019.05.009
 7. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(3):213-739. DOI:10.1002/alr.22741
 8. Staudacher AG, Peters AT, Kato A, Stevens WW. Use of endotypes, phenotypes, and inflammatory markers to guide treatment decisions in chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(4):318-25. DOI:10.1016/j.janai.2020.01.013
 9. Ларин Р.А., Мокеева П.П., Гришин А.С. Опыт биологической терапии при тяжелых формах хронического полипозного риносинусита в условиях регионального здравоохранения. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(2):51-8 [Larin RA, Mokeeva PP, Grishin AS. Experience of biological therapy in severe forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the conditions of regional healthcare. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2023;88(2):51-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20228802151
 10. Viksne RJ, Sumeraga G, Pilmane M. Endotypes of Chronic Rhinosinusitis with Primary and Recurring Nasal Polyps in the Latvian Population. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5159. DOI:10.3390/ijms25105159
 11. Trautmann A, Akdis M, Kleemann D, et al. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest*. 2000;106(1):25-35. DOI:10.1172/JCI9199
 12. Trautmann A, Schmid-Grendelmeier P, Krüger K, et al. T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):329-37. DOI:10.1067/mai.2002.121460
 13. Koennecke M, Klimek L, Mullol J, et al. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo J Int*. 2018;27(2):56-65. DOI:10.1007/s40629-017-0048-5
 14. Khan A, Gouia I, Kamat S, et al. Type 2 inflammation-related comorbidities among patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, and atopic dermatitis. *Eur Respir J*. 2020;56:232. DOI:10.1183/13993003.congress-2020.23
 15. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology*. 2023;61(3):194-202. DOI:10.4193/Rhin22.489
 16. Будкова М.А., Рязанцев С.В., Дворянчиков В.В., и др. Перспективы применения биологической терапии при полипозном риносинусите и других Т2-ассоциированных иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(18):16-20 [Budkovaia MA, Ryazantsev SV, Dvoryanchikov VV, et al. Prospects for the Use of Biological Therapy in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Other T2-Associated Immuno-Mediated Inflammatory Diseases. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(18):16-20 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-18-16-20
 17. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638-60. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31881-1
 18. Jansen F, Becker B, Eden JK, et al. Dupilumab (Dupixent®) tends to be an effective therapy for uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: real data of a single-centered, retrospective single-arm longitudinal study from a university hospital in Germany. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023;280(4):1741-75. DOI:10.1007/s00405-022-07679-y
 19. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(10):2695-709. DOI:10.1016/j.jaip.2022.05.019
 20. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85. DOI:10.1056/NEJMoa1804093
 21. Zhou X, Yang G, Zeng X, et al. Dupilumab and the potential risk of eosinophilic pneumonia: case report, literature review, and FAERS database analysis. *Front Immunol*. 2023;14:1277734. DOI:10.3389/fimmu.2023.1277734
 22. Реброва С.А., Будкова М.А., Рязанцев С.В. Гиперэозинофилия при лечении дупилумабом у пациентов с тяжелым неконтролируемым полипозным риносинуситом. *Российская оториноларингология*. 2025;24(1):21-9 [Rebrova SA, Budkovaia MA, Ryazantsev SV. Hypereosinophilia during dupilumab treatment in patients with severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Otorhinolaryngology*. 2025;24(1):21-9 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2025-1-21-29
 23. Nakashima D, Mori E, Otori N. A case of recurrent chronic eosinophilic pneumonia after switching from benralizumab to dupilumab. *Respir Med Case Rep*. 2024;47:101968. DOI:10.1016/j.rmcr.2023.101968
 24. Eger L, Pet L, Weersink EJM, Bel EH. Complications of switching from anti-IL-5 or anti-IL-5R1 to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2913-95. DOI:10.1016/j.jaip.2021.02.042
 25. Nishiyama Y, Koya T, Nagano K, et al. Two cases of dupilumab-associated eosinophilic pneumonia in asthma with eosinophilic chronic rhinosinusitis: IL-5-driven pathology? *Allergol Int*. 2022;71(4):548-51. DOI:10.1016/j.alit.2022.03.005
 26. Rogers L, Jesenak M, Bjerner L, et al. Biologics in severe asthma: A pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. *Respir Med*. 2023;218:107414-S0954-6111(23)00302-5. DOI:10.1016/j.rmed.2023.107414
 27. Kai M, Vion PA, Boussovar S, et al. Eosinophilic granulomatosis polyangiitis (EGPA) complicated with periaortitis, precipitating role of dupilumab? A case report a review of the literature. *RMD Open*. 2023;9(3):e003300. DOI:10.1136/rmdopen-2023-003300
 28. Yamazaki K, Nomizo T, Hatanaka K, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis after treatment with dupilumab. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2022;1(3):180-8. DOI:10.1016/j.jacig.2022.03.006
 29. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol*. 2009;101:81-121. DOI:10.1016/S0065-2776(08)01003-1
 30. Прилуцкий А.С., Сорокина О.В., Прилуцкая О.А., Баранова О.В. Эозинофилы в норме и патологии. Структура, медиаторы, развитие. *Аллергология и Иммунология в Педиатрии*. 2023;(1):5-15 [Prilutskij AS, Sorokina OV, Prilutskaia OA, Baranova OV. Eosinophils in normal and pathological conditions. Structure, mediators, development. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2023;(1):5-15 (in Russian)]. DOI:10.53529/2500-1175-2023-1-5-15
 31. Tajima K, Katagiri T. Deposits of eosinophil granule proteins in eosinophilic cholecystitis and eosinophilic colitis associated with hypereosinophilic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1996;41(2):282-8. DOI:10.1007/BF02093816
 32. Slungaard A, Mahoney JR Jr. Bromide-dependent toxicity of eosinophil peroxidase for endothelium and isolated working rat hearts: a model for eosinophilic endocarditis. *J Exp Med*. 1991;173(1):117-26. DOI:10.1084/jem.173.1.117
 33. Dispenza MC, Bochner BS. Diagnosis and Novel Approaches to the Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(3):191-201. DOI:10.1007/s11899-018-0448-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.04.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.10.2025



OMNIDOCTOR.RU

Реконструктивная хирургия носа. Перспективы тканевой инженерии и трехмерной печати в ринопластике

Р.И. Кокаев^{1,2}, И.И. Мусаева^{✉2}, А.А. Наказова², А.С. Абатаева²

¹Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

Аннотация

Хирургическое вмешательство на носу представляет собой комплекс операций, направленных на восстановление анатомической и физиологической структуры носа. Традиционно в хирургии носа применяются различные методы: использование собственных тканей пациента (аутопластические операции), имплантация биоматериалов, взятых у других людей (аллопластические операции), или синтетических или искусственных материалов для устранения дефектов. Однако количество аутогенных хрящей ограничено, не говоря уже о том, что при извлечении как ушных, так и реберных хрящей неизбежно возникают дополнительные разрезы, которые могут привести к осложнениям в донорской зоне. Тканевая инженерия, которая на протяжении многих лет активно развивается, представляет собой многообещающий подход к реконструкции тканей и органов, включая нос. В последнее время наблюдается повышенный интерес к созданию новых тканей и каркасов для органов с помощью технологии 3D-печати. Эта технология позволяет точно контролировать микроархитектуру и внутреннюю структуру, что создает идеальные условия для заселения клеток. Существует лишь несколько исследований, посвященных тканевой инженерии хрящевой ткани, применению стволовых клеток и факторов роста для этой цели. В этом обзоре представлены основные сведения о доступных исследованиях, посвященных стандартным хирургическим подходам, а также применению стволовых клеток, биоматериалов и трехмерной печати для реконструкции носа.

Ключевые слова: ринопластика, тканевая инженерия, биоматериалы, стволовые клетки, трехмерная биопечать, хрящевые трансплантаты, факторы роста

Для цитирования: Кокаев Р.И., Мусаева И.И., Наказова А.А., Абатаева А.С. Реконструктивная хирургия носа. Перспективы тканевой инженерии и трехмерной печати в ринопластике. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):543–548. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203291

REVIEW

Reconstructive surgery of the nose. Prospects of tissue engineering and three-dimensional printing in rhinosurgery: A review

Romesh I. Kokaev^{1,2}, Iman I. Musaeva^{✉2}, Amina A. Nakazova², Aliat S. Abataeva²

¹Institute of Biomedical Investigations – branch of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia;

²North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Abstract

Surgical intervention on the nose is a complex of operations aimed at restoring the anatomical and physiological structure of the nose. Traditionally, various methods are used in nasal surgery: the use of the patient's own tissues (autoplastic operations), implantation of biomaterials taken from other people (alloplastic operations), or synthetic or artificial materials to eliminate defects. However, the number of autogenous cartilages is limited, not to mention that additional incisions inevitably occur during the extraction of ear cartilage and rib cartilage, which can lead to complications in the donor area. Tissue engineering, which has been actively developing for many years, represents a promising approach to the reconstruction of tissues and organs, including the nose. Recently, there has been increased interest in creating new tissues and skeletons for organs using 3D printing technology. This technology allows precise control of the microarchitecture and internal structure, which creates ideal conditions for cell population. There are only a few studies devoted to tissue engineering of cartilage tissue, the use of stem cells and growth factors for this purpose. This review provides basic information about available research on standard surgical approaches, as well as the use of stem cells, biomaterials and three-dimensional printing for nasal reconstruction.

Keywords: rhinosurgery, tissue engineering, biomaterials, stem cells, three-dimensional bioprinting, cartilage grafts, growth factors

For citation: Kokaev RI, Musaeva II, Nakazova AA, Abataeva AS. Reconstructive surgery of the nose. Prospects of tissue engineering and three-dimensional printing in rhinosurgery: A review. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):543–548. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203291

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мусаева Иман Исламовна** – студентка VI курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО СОГМА. E-mail: musaevaiman2002@mail.ru

✉ **Iman I. Musaeva** – Student, North Ossetian State Medical Academy. E-mail: musaevaiman2002@mail.ru; ORCID: 0009-0007-7846-8163

Кокаев Ромеш Иванович – канд. мед. наук, зав. лаб. Института биомедицинских исследований – филиала ФГБУН ФНЦ ВЦ РАН, доц. каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО СОГМА

Romesh I. Kokaev – Cand. Sci. (Med.), Institute of Biomedical Investigations – branch of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, North Ossetian State Medical Academy. ORCID: 0000-0002-2326-1348

Наказова Амина Арсановна – студентка VI курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СОГМА

Amina A. Nakazova – Student, North Ossetian State Medical Academy. ORCID: 0009-0006-0108-0219

Абатаева Алят Саидсалаховна – студентка VI курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СОГМА

Aliat S. Abataeva – Student, North Ossetian State Medical Academy. ORCID: 0009-0001-0286-6217

Введение

Основная цель реконструкции носа – устранить деформацию без ущерба для его структуры и физиологии. Хирургическое вмешательство на носу включает в себя ряд операций, направленных на восстановление анатомии и физиологии носа. Необходимый объем или степень реконструкции зависят от требований пациентов к внешнему виду и процедуры, используемой для сохранения проходимости носовых ходов. Первое упоминание о трансплантации дополнительных биологических тканей в область носа относится к 1861 г. В то время L. Ollier использовал фрагмент лобной кости в качестве части лобного лоскута для восстановления обширного дефекта наружного носа. В 1875 г. J. Hardy и в 1886 г. L. Quigley использовали трансплантацию кости для коррекции седловидной деформации носа. В России свободную костную пластику начали применять такие врачи, как М.М. Кузнецов (1900 г.), П.И. Дьяконов (1902 г.), В.Н. Павлов-Сильванский (1912 г.), В.А. Перимов (1913 г.), Н.Д. Мареев (1914 г.), Н.Н. Петров (1922 г.), В.А. Гусынин (1927 г.) и др. Однако костные трансплантаты подвергались критике из-за их рассасывания, непредсказуемости отдаленных результатов и дополнительной травмы в донорской зоне [см. подробнее: 1, 2].

Современный стандартный хирургический подход включает использование аутологических тканей или имплантацию аллопластических, био- или синтетических/искусственных материалов для устранения дефектов. Нежизнеспособность тканей и осложнения, связанные с их извлечением, повысили потребность в изучении методов тканевой инженерии для реконструкции носа с использованием биоматериалов, стволовых клеток и факторов роста в сочетании с 3D-биопечатью [3].

Тканевая инженерия представляет собой междисциплинарную область, объединяющую биологию, медицину и инженерию. Она использует биологические или синтетические каркасы, а также различные процедуры клеточной дифференцировки для создания функциональных тканей, заменяющих ткани организма. Это позволяет снизить зависимость от донорских тканей и органов и успешно применить ее в ринопластике. Тканевая инженерия хряща включает в себя 3 основных компонента: каркас, биосовместимый синтетический или натуральный материал, способный поддерживать трехмерную структурную целостность и биоинтеграцию, а также рост клеток, таких как хондроциты. В последнее время наблюдается повышенный интерес к созданию новых тканей и каркасов органов с использованием технологии 3D-печати, позволяющей хорошо контролировать микроархитектуру и внутреннюю структуру, подходящую для заселения клеток. Подходы к тканевой инженерии сосредоточены на изменении формы и функциональности хрящей через воздействие на их основные клетки – хондроциты [4].

Современные подходы к искусственному производству органов и тканей человека сосредоточены на технологии 3D-печати для создания каркасов с превосходной микроархитектурой [5]. 3D-биопечать позволяет печатать клетки непосредственно в потенциальных 3D-структурах интересующих органов.

Данный метод превосходит другие традиционные методы засева клеток благодаря высокой эффективности и хорошему контролю над микроматрицей, создаваемой для биопечатных клеток [6]. Кроме того, важную роль до и после биопечати играет другая новая технология – методы с компьютерной поддержкой, или биокомпьютерное производство (Bio-CAM) [7]. Его основная функция заключается в прогнозировании жизнеспособности изготовления путем моделирования нескольких компьютерных образцов.

Стволовые клетки обеспечивают 3-й необходимый компонент для успешной реализации тканевой инженерии в ринопластике. Как известно, они обладают высокой спо-

собностью к репликации и дифференцировке в различные типы клеток. Хондроциты получают из эмбриональных мезенхимальных стволовых клеток (МСК). МСК обладают меньшей склонностью к образованию опухолей по сравнению с эмбриональными или фетальными стволовыми клетками. Они могут быть легко получены из различных тканей, таких как костный мозг, жировая ткань, синовиальная оболочка и пуповинная кровь с применением различных факторов роста и цитокинов [8–10].

Цель исследования – рассмотреть традиционные подходы в реконструктивной хирургии носа и проанализировать дальнейшие перспективы применения тканевой инженерии в ринопластике на основании данных современной литературы.

Материалы и методы

Поиск проводили в базах данных eLibrary, Google Scholar, PubMed, Web of Science, Scopus. Использованы ключевые слова и словосочетания на русском и английском языках, связанные с темой исследования, такие как «ринопластика», «тканевая инженерия хряща», «стволовые клетки», «аутохрящ», «3D-биопечать», «факторы роста», «хрящевые трансплантаты», «rhinosurgery», «cartilage tissue engineering», «stem cells», «autochondria», «3D bioprinting», «growth factors», «cartilage grafts».

Критериями отбора стали оригинальные научные статьи и обзоры, вышедшие в печать в рецензируемых научных изданиях; исследования, опубликованные на русском или английском языке; обзоры литературы, содержащие важные данные для раскрытия темы настоящего обзора. На этапах поиска и отбора были исключены публикации, не соответствующие указанным критериям, а также тезисы конференций, дубликаты, неполные версии статей и источники, не прошедшие рецензирование.

Применение ауто- и аллогенных биоматериалов

В области вторичной ринопластики традиционными и наиболее распространенными методами реконструкции являются использование трансплантатов из хряща, надхрящницы, фасции и подкожного жира [11, 12].

Хрящевые трансплантаты обладают большей жизнеспособностью благодаря своей аваскулярной структуре и низкому уровню метаболизма. Они также имеют более высокую степень приживляемости [13].

Реберный аллохрящ

По использованию реберного аллохряща в литературе приводится небольшое количество исследований, тем не менее представим результаты некоторых из них. Проведена оценка отдаленных эстетических и функциональных результатов пациентов после вторичной ринопластики.

Первое исследование включает 12 пациентов [14], прооперированных с использованием консервированного реберного аллохряща, воспалительная реакция наблюдалась всего лишь у 1 пациента. У остальных исследуемых отмечен стойкий положительный функциональный и эстетический эффект. Стоит отметить, что воспаление у единственного исследуемого отмечено спустя только 8–10 дней, после применения антибиотиков и вскрытия области инфильтрации нежелательный процесс был полностью ликвидирован. Таким образом, отдаленный эффект у всех 12 пациентов (более года) был исчерпывающим.

Второе исследование схожее с ранее описанным, только уже под наблюдением находились 24 пациента [15] с отсутствием каудального отдела перегородки носа и, соответственно, опущением кончика носа в результате нарушения опорных структур, сужением угла носового клапана, деформацией спинки носа после перенесенной травмы. После наблюдения в длительный срок (более года) также не отмечалось никаких нежелательных эффектов, в том

числе западения либо смещения срединных структур носа, что указывало бы на лизис имплантата. Исключением так же, как и в 1-м исследовании, явился 1 пациент, у которого наблюдался реактивный отек и гнойное воспаление в ближайший послеоперационный период. Отмечены стойкие эстетические и функциональные эффекты у наблюдаемых пациентов.

Реберный аутохрящ

Применение реберного хряща в хирургии дает специалисту доступ к большому объему пластического материала. Однако у этого метода есть и свои недостатки. В частности, это значительная травма донорской зоны, повышенная жесткость трансплантата и риск его искривления в послеоперационный период [16]. Чтобы предотвратить деформацию имплантата из реберного хряща, рекомендуется удалить надхрящницу и поверхностные слои хряща [17].

В литературе приводится множество примеров использования реберного аутохряща при первичной или повторной риносептопластике. В 1-м исследовании [18] среди 16 больных, у которых отмечалось затруднение носового дыхания и которым проведены операции по устранению седловидной деформации носа, отмечалось его полное улучшение. У 45 из этой же группы наблюдавшихся больных также отмечены хорошие эстетические результаты. В единственном случае, спустя 2 года после проведенной операции, пациент столкнулся с серьезной травмой носа, что привело к искривлению его спинки. В ходе повторной операции диагностирован перелом длинной ножки, который был успешно исправлен и укреплен с помощью тонкой спицы. Эстетический результат повторного вмешательства также был удовлетворительным.

В другом исследовании прооперированы 17 пациентов [19]. Всем проводили первичную или повторную риносептопластику для удлинения перегородки носа при помощи реберного аутохряща с фиксацией его к каудальной части носа непрерывным швом. У всех пациентов в ранний и послеоперационный период осложнений не выявили. В итоге достигнут желаемый эстетический результат.

Ушной хрящ

Применение композиционных трансплантатов из ушной раковины – это идеальный способ коррекции краевых дефектов крыльев носа, который позволяет воссоздать естественную форму арки края крыла носа [20]. Забор материала осуществляется следующим образом: на верхнем полюсе ушной раковины, учитывая размеры и форму дефекта крыла носа, чертят схему необходимого трансплантата. После повторной обработки мягких тканей тем же раствором из донорской зоны забирается запланированный трансплантат. Края хряща донорской зоны ушиваются нерассасывающимся шовным материалом (полиэстер 4/0), а на кожу накладываются узловые кожные швы нитью 5/0 нейлона. Трансплантат укладывают на дефект крыла носа и фиксируют к его краям нитью 6/0 пролена.

В одном исследовании приводится анализ использования ушного трансплантата у 6 пациентов [21]. Всем 6 пациентам хирургическое вмешательство было осуществлено под общим наркозом. В зависимости от конфигурации и размеров дефектов места разрезов были соответствующим образом маркированы. Трансплантат получен из ушной раковины и включал в себя хрящевую ткань и кожу, которые точно соответствовали дефекту в области крыла носа. Важнейшим этапом операции было грамотное иссечение лоскута, поскольку точность этой процедуры напрямую влияет на успешное приживание трансплантата. У всех пациентов отмечены положительные функциональный и эстетический эффекты.

В другом зарубежном исследовании проведен ретроспективный анализ за 8-летний период, включающий опе-

рации с использованием ушного хряща [22]. Всего таких случаев описано 101. Донорский хрящ использовали в широком спектре методов трансплантации: трансплантаты кончика носа, дорсальные накладки, замена перегородки и т.д. Средний период наблюдения составил 12 мес. Частота осложнений была низкой. Ни у одного из пациентов не наблюдалось резорбции или инфекции трансплантата, не наблюдалось никаких ушных инфекций или гематом.

Тканевая инженерия

В области хирургии носа и использования биоматериалов особое внимание уделяется созданию биохряща, который должен быть максимально приближен по свойствам к хрящу перегородки носа. Процесс создания тканеинженерного хряща включает 4 ключевых этапа: формирование каркаса, заселение хондроцитов на каркас, использование факторов роста для дифференциации и созревания клеток, а также создание условий окружающей среды, которые имитируют естественную биологическую нишу хряща.

3D-биопечать

3D-биопечать представляет собой разновидность аддитивного производства и технологии тканевой инженерии. Относительно недавнее открытие показало, что эффективная 3D-биопечать сложных хрящевых конструкций может быть успешно реализована с помощью биочернил для печати каркасных органов, таких как ушная раковина и нос [23]. Перед началом процесса печати создается индивидуальная модель органа или ткани пациента [24, 25]. С помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии можно реконструировать форму носа исследуемого и использовать ее в качестве основы для создания модели в соответствии с потребностями пациента. Затем созданная модель импортируется в 3D-биопринтер. После этого биочернила, содержащие МСК, факторы роста (ФР) и другие добавки, наносятся слой за слоем для формирования конструкции. В результате специальной культивации *in vitro* создается персонализированная целевая ткань.

Существуют различные технологии биопечати органов, которые можно классифицировать следующим образом: струйная 3D-биопечать, 3D-биопечать на основе экструзии, лазерная 3D-биопечать и комбинированная 3D-биопечать [26]. В зависимости от задач экспериментального дизайна выбирается материал биочернил в соответствии с их биологическими, биофизическими и биохимическими свойствами. Затем для создания каркаса выбирают соответствующую технологию 3D-биопечати.

Каждый этап 3D-биопечати определяет качество конечной конструкции, и биочернила на основе гидрогеля являются ключевым компонентом. Гидрогели – это трехмерные молекулярные сети, состоящие из гидрофильных полимерных цепочек, которые могут принимать любую форму, размер или конфигурацию и впитывать в тысячу раз больше своего сухого веса в среде с высоким содержанием воды. С развитием технологии 3D-биопечати система на основе гидрогеля стала идеальным носителем для клеток в различных областях тканевой инженерии.

Идеальные биочернила должны обладать хорошей биосовместимостью, способностью к биологическому разложению и достаточными механическими свойствами, чтобы поддерживать морфологию носа и имитировать естественную внеклеточную среду. Кроме того, необходимо учитывать влияние гидрогелевого материала и процесса его сшивания на инкапсулированные стволовые клетки. Поскольку одновременное достижение механических свойств и биосовместимости является сложной задачей, в настоящее время редко используются биочернила с одним составом, и смешанные биочернила постепенно становятся стандартом.

Q. Yao и его коллеги создали каркасы из поликапролактона и гидроксиапатита, которые успешно выдержали фи-

зиологические и механические нагрузки у кроликов [27]. Аналогичным образом M. Wang и соавт. разработали технологию биопечати пористых каркасов из пропиленфумарата, обладающих хорошими свойствами для инженерии костной ткани [28].

В другом исследовании F. Pati и его коллеги засеяли напечатанные на 3D-принтере каркасы из поликапролактона (PCL) / полилактид-ко-гликолида / β -трикальцийфосфата мезенхимальными стромальными клетками ткани нижней носовой раковины человека [29]. Это позволило создать костеподобный внеклеточный матрикс и улучшить его остеогенные свойства. Результаты показали, что децеллюляризованные каркасы обладают улучшенными остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами.

Аналогично J. Kundu и соавт. продемонстрировали возможность биопечати хрящей, используя хондроциты, инкапсулированные в альгинат [30]. В качестве механической опоры выступал PCL, и образование хряща было подтверждено в экспериментах *in vivo*. Показано, что конструкции из PEG (полиэтиленгликоля) и PCL, содержащие хондроциты, являются хорошим биоматериалом для биопечати ушных структур.

В своих исследованиях другие ученые [31, 32] показали, что прямое биопечатавание структур, засеянных хондроцитами человека или МСК, для восстановления дефектов хряща с использованием диметакрилата PEG (PEGDMA) в качестве биочернил приводит к созданию конструкции с более высокой жизнеспособностью клеток и интеграцией в поврежденный хрящ.

Отбор стволовых клеток

Для создания тканевых структур носовых хрящей можно использовать различные типы клеток-предшественников: клетки-предшественники хондроцитов (CPC), МСК (МСК, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, эмбриональные стволовые клетки) [33].

Среди МСК наиболее распространены следующие: стволовые клетки жировой ткани, стволовые клетки костного мозга, МСК из синовиальной оболочки, МСК из пуповинной крови, МСК из периферической крови. В жировой ткани концентрация МСК значительно выше, чем в других источниках, таких как костный мозг, дерма, пуповина, зубная пульпа и плацента, что увеличивает доступность ресурса [34].

Ранее для создания тканевых структур носовых хрящей чаще всего использовали МСК из носовых пазух и костного мозга. В последнее время наиболее доступными являются МСК из жировой ткани.

Жировые МСК (ADSCs) стали одним из самых популярных типов клеток-предшественников и для создания хрящевой ткани с помощью 3D-биопечати благодаря своей распространенности, способности к быстрому размножению, относительной безопасности при извлечении и отсутствию этических ограничений [35].

В исследовании S. Mohamed-Ahmed и соавт. обнаружено, что способность к дифференцировке и тканеспецифичность у BMSCs (костномозговые МСК) и ADSCs различается [36]. BMSCs превосходят ADSCs в остеогенной дифференцировке, в то время как ADSCs обладают более высоким пролиферативным и адипогенным потенциалом.

Однако МСК в жировой ткани более плотно растут, чем в костном мозге. У взрослых людей с полностью сформировавшимся скелетом концентрация МСК в костном мозге составляет от 0,001 до 0,002%, что соответствует нескольким сотням клеток на миллилитр костного мозга. В то же время ADSCs составляют приблизительно 1% клеток стромально-сосудистой фракции (SVF) в полученной путем ферментной диссоциации жировой ткани, что в 500–1000 раз больше, чем в костном мозге [37]. Таким образом, жировые МСК обладают практическими преимуществами

в качестве материала для регенерации хрящевой ткани и способны синтезировать белки хрящевого матрикса при добавлении ФР.

Факторы роста

Зрелые хондроциты, стволовые клетки, полученные из жировой ткани, и стволовые клетки, полученные из костного мозга, а также ФР могут быть использованы для производства хряща при загрузке в каркасы [38]. Для исследований хряща *in vitro* необходимо регулировать параметры микроокружения, чтобы имитировать условия *in vivo*.

Для формирования зрелой ткани клетки должны быть простимулированы ФР, из которых некоторыми наиболее широко используемыми являются трансформирующие ФР (ТФР) β 1, β 2 или β 3, ФР фибробластов и костные морфогенные белки. Все они отвечают за стимулирование процесса хондрогенеза. F. Bagry и соавт. установили, что все 3 семейства ТФР способствуют хондрогенезу, однако ТФР- β 2 и ТФР- β 3 являются наиболее активными [39]. TGF- β 2 и костный морфогенный белок 7 эффективно стимулируют развитие хряща при совместном культивировании со стволовыми клетками, полученными из жировой ткани [40].

В клиническом исследовании у 32 пациентов проведено расширение дорсальной части носа с использованием хондроцитов из ушного хряща в сочетании с аутоцитотоксической, содержащей в большой концентрации ФР [41]. Гель вводили в подкожное пространство на спинке носа и придавали ему форму путем надавливания пальцем. Неделю спустя было замечено образование твердого хряща, гистологический анализ подтвердил созревание хряща с надхрящницей через 6 мес. Кроме того, в отчете отмечается незначительный дефект донорского участка с успешными эстетическими результатами после 17 мес наблюдения. Результатом метода стало увеличение зрелых хондроцитов *in vitro*. Использование стволовых клеток, полученных из жировой ткани, может снизить риск возникновения дефектов хряща у донора.

В другом исследовании J. Planas использовал коллаген и гликозаминогликаны для создания пористой матрицы, наполненной ФР тромбоцитов [42]. Этот имплантат показал хорошие результаты при устранении небольших дефектов костной спинки носа [43]. Авторы предположили, что его можно применять и для более серьезных повреждений.

C. Tiengo и соавт. также продемонстрировали использование коллагена из бычьих сухожилий и гликозаминогликанов в сочетании с перихондриальным лоскутом, хрящевым трансплантатом и кожным трансплантатом для восстановления носовой перегородки [44, 45].

Каркасы

Для создания идеальных каркасов необходимы биоматериалы, которые обладают пористой структурой, способной удерживать хондроциты и стволовые клетки. Такие материалы должны быть гидрофильными, биосовместимыми, биоразлагаемыми и не вызывать иммунного ответа. Исследования показали, что альгинатные гидрогели обладают хорошими хондрогенными свойствами, но не подходят для наложения швов и не могут быть использованы для прямой имплантации [38].

В двух отдельных исследованиях представлен новый каркас, созданный с использованием поли(3-гидроксibuтирата-со-3-гидроксивалерата) – биосовместимого и биоразлагаемого пластика, полученного из бактерий. Этот материал способен формировать новые хрящи и обеспечивать структурную целостность [46, 47]. Однако каркасы из поли(3-гидроксibuтирата-со-3-гидроксивалерата) имеют высокую стоимость и являются достаточно хрупкими. Коллагеновые губки и поливиниловый спирт также показали эффективность в стимулировании роста хрящевой

ткани и могут быть использованы для электроосаждения и 3D-печати каркасов с точным контролем [48].

Заключение

Регенеративная медицина достигла значительных успехов как в общей клинической практике, так и в ринохирургии. Хотя традиционные методы реконструкции носа, которые включают использование аутологичной ткани или имплантацию аллопластических, био- или синтетических/искусственных материалов и имеют в целом неплохие результаты, но все же необходима минимизация осложнений и неудовлетворительных функциональных и эстетических результатов для пациента. Тканевая инженерия и 3D-био-печать в совокупности могут стать в этой сфере незаменимой нишей, хотя имеются некоторые сложности и в том, и в другом направлениях. Например, невозможность послойной печати, которая затрудняет печать сложных полых структур, а также тот фактор, что для создания идеального хряща необходимо тщательно подбирать биочернила, посевные клетки, ФР и другие методы, способствующие хондрогенезу.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

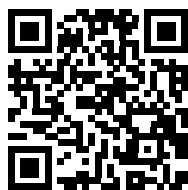
Литература/References

1. Михельсон Н.М. Восстановительные операции челюстно-лицевой области. М.: Медгиз, 1962 [Mikhel'son NM. Vosstanovitel'nye operatsii cheliustno-litsevoi oblasti. Moscow: Medgiz, 1962 (in Russian)].
2. Вальтер К. Эволюция ринопластики. *Российская ринология*. 1996;1:5-15 [Walter C. The evolution of rhinoplasty. *Russian Rhinology = Rossiyskaya Rinologiya*. 1996;1:5-15 (in Russian)].
3. Kaliva M, Chatzinikolaïdou M, Vamvakaki M. Applications of smart multifunctional tissue engineering scaffolds. In: Wang Q, ed. *Smart Materials for Tissue Engineering: Applications*. Royal Society of Chemistry, 2017.
4. Chung C, Burdick JA. Engineering cartilage tissue. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60(2):243-62. DOI:10.1016/j.addr.2007.08.027
5. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. 2014;32(8):773-85. DOI:10.1038/nbt.2958
6. Xu T, Zhao W, Zhu JM, et al. Complex heterogeneous tissue constructs containing multiple cell types prepared by inkjet printing technology. *Biomaterials*. 2013;34(1):130-9. DOI:10.1016/j.biomaterials.2012.09.035
7. Zarei F, Daraee H. Recent progresses in breast reconstruction: Stem cells, biomaterials, and growth factors. *Drug Res (Stuttg)*. 2018;68(6):311-6. DOI:10.1055/s-0043-122490
8. Schmitt B, Ringe J, Häupl T, et al. BMP2 initiates chondrogenic lineage development of adult human mesenchymal stem cells in high-density culture. *Differentiation*. 2003;71(9-10):567-77. DOI:10.1111/j.1432-0436.2003.07109003.x
9. Mehlhorn AT, Niemeyer P, Kaiser S, et al. Differential expression pattern of extracellular matrix molecules during chondro genesis of mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue. *Tissue Eng*. 2006;12(10):2853-62. DOI:10.1089/ten.2006.12.2853
10. Shirasawa S, Sekiya I, Sakaguchi Y, et al. In vitro chondrogenesis of human synovium-derived mesenchymal stem cells: Optimal condition and comparison with bone marrow-derived cells. *J Cell Biochem*. 2006;97(1):84-97. DOI:10.1002/jcb.20546
11. Daniel RK. The conundrum of the depressor septi nasi muscle. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(3):480e-1e. DOI:10.1097/PRS.0000000000000418
12. Çakır B, Öreroğlu AR, Daniel RK. Surface aesthetics in tip rhinoplasty: A step-by-step guide. *Aesthet Surg J*. 2014;34(6):941-55. DOI:10.1177/1090820X14537643
13. Alvert JW, Patel AC, Daniel RK. Reconstructive rhinoplasty: operative revision of patients with previous autologous costal cartilage grafts. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(5):1087-96. DOI:10.1097/PRS.0000000000000119
14. Магомедов М.М., Ибрагимов Ш.И., Дадаев И.М., и др. Отдаленные наблюдения применения консервированного хряща при ринопластике. Актуальные вопросы современной оториноларингологии. Сборник трудов X Республиканской научно-практической конференции оториноларингологов Республики Дагестан, посвященной 100-летию образования Дагестанской АССР, Махачкала, 10–11 июня 2021 г. Махачкала: Дагестанский государственный медицинский университет, 2021 [Magomedov MM, Ibragimov ShI, Dadaev IM, et al. Otdalennyye nabludeniia primeneniia konservirovannogo khriashcha pri rinoplastike. Aktual'nye voprosy sovremennoi otorinolaringologii. Sbornik trudov X Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii otorinolaringologov Respubliki Dagestan, posviashchennoi 100-letiiu obrazovaniia Dagestanskoi ASSR, Makhachkala, 10–11 iunija 2021 g. Makhachkala: Dagestanskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, 2021 (in Russian)].
15. Магомедов М.М., Азизова Х.А., Салаватова К.Б., и др. Применение консервированного аллохряща в реконструктивной хирургии пирамиды носа. Новые технологии в оториноларингологии. Сборник трудов Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов СКФО с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения Расула Гамзатова, Махачкала, 23 июня 2023 г. Махачкала: Дагестанский государственный медицинский университет, 2023 [Magomedov MM, Azizova KhA, Salavatova KB, et al. Primenenie konservirovannogo allokhriashcha v rekonstruktivnoi khirurgii piramidy nosa. Novyye tekhnologii v otorinolaringologii. Sbornik trudov Mezhegional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii otorinolaringologov SKFO s mezhdunarodnym uchastiem, posviashchennoi 100-letiiu so dnia rozhdeniia Rasula Gamzatova, Makhachkala, 23 iunija 2023 g. Makhachkala: Dagestanskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, 2023 (in Russian)].
16. Колядич Ж.В., Порадовский А.А., Корженевич Е.И. Функциональные ринопластики при седловидных деформациях носа. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2018;8(1):90-7 [Kaliadzhich Z, Poradovskii A, Karzhanevich A. Functional rhinoplasty in cases of saddle nose deformity. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2018;8(1):90-7 (in Russian)].
17. Pak MW, Chan ES, van Hasselt CA. Late complications of nasal augmentation using silicone implants. *J Laryngol Otol*. 1998;112(11):1074-7. PMID:10197148
18. Курбанов У.А., Давлатов А.А., Джанобилова С.М., и др. Использование реберного аутохряща в реконструктивно-пластической хирургии. *Вестник Авиценны*. 2011;4(3):7-18 [Kurbanov UA, Davlatov AA, Dzhano bilova SM, et al. The use of costal autologous cartilage in reconstructive and plastic surgery. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin*. 2011;4(3):7-18 (in Russian)]. DOI:10.25005/2074-0581-2011-13-4-7-18
19. Глушко А.В., Гаммадаева С.Ш., Лебедева Ю.В. Хирургическая коррекция короткого носа при дефиците каудальной части носовой перегородки. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2023;3:18-26 [Glushko AV, Gammadaeva SS, Lebedeva YuV. Surgical correction of a short nose with deficiency of the caudal part of the nasal septum. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2023;3:18-26 (in Russian)]. DOI:10.17116/plast.hirurgia20230318
20. Ceratti TA, Neto AS, Vittorazzi A, et al. Use of a composite auricular graft in nasal alar reconstruction. *Rev Bras Cir Plast*. 2012;27(4):640-3. DOI:10.1590/S1983-51752012000400030
21. Курбанов У.А., Давлатов А.А., Джанобилова С.М., Мирзобеков Х.Ф. Использование ушно-го композиционного трансплантата при реконструкции крыла носа. *Вестник Авиценны*. 2016;3(68):22-6 [Kurbanov UA, Davlatov AA, Janobilova SM, Mirzobekov KhF. Using of composite ear graft in reconstruction of wing nose. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin*. 2016;3(68):22-6 (in Russian)].
22. Murrell GL. Auricular cartilage grafts and nasal surgery. *Laryngoscope*. 2004;114(12):2092-102. DOI:10.1097/01.mlg.0000149440.20608.7c
23. Kesti M, Eberhardt C, Pagliccia G, et al. Bioprinting complex cartilaginous structures with clinically compliant biomaterials. *Adv Funct Mater*. 2015;25(48):7406-17. DOI:10.1002/adfm.201503423
24. Аббасов И.Б. Основы трехмерного моделирования в графической системе 3 ds Max 2018. Учебное пособие. М.: ДМК Пресс, 2017 [Abbasov IB. Osnovy trekhmernogo modelirovaniia v graficheskoi sisteme 3 ds Max 2018. Uchebnoe posobie. Moscow: DMK Press, 2017 (in Russian)].
25. Lee JY, Park JH, Ahn MJ, et al. Long-term study on off-the-shelf tracheal graft: A conceptual approach for urgent implantation. *Mater Des*. 2020;185:108-19. DOI:10.1016/j.matdes.2019.10821
26. Xiaohong W. Advanced polymers for three-dimensional (3D) organ bioprinting. *Micromachines (Basel)*. 2019;10(12):814. DOI:10.3390/mi10120814
27. Yao Q, Wei B, Guo Y, et al. Design, construction and mechanical testing of digital 3D anatomical data-based PCL-HA bone tissue engineering scaffold. *J Mater Sci Mater Med*. 2015;26(1):5360. DOI:10.1007/s10856-014-5360-8

28. Wang MO, Piard CM, Melchiorri A, et al. Evaluating changes in structure and cytotoxicity during in vitro degradation of three-dimensional printed scaffolds. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(9-10):1642-53. DOI:10.1089/ten.tea.2014.0495
29. Pati F, Jang J, Ha DH, et al. Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink. *Nat Commun*. 2014;5:3935. DOI:10.1038/ncomms4935
30. Kundu J, Shim JH, Jang J, et al. An additive manufacturing-based PCL-alginate-chondrocyte bioprinted scaffold for cartilage tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015;9(11):1286-97. DOI:10.1002/term.1682
31. Gao G, Schilling AF, Hubbell K, et al. Improved properties of bone and cartilage tissue from 3D inkjet-bioprinted human mesenchymal stem cells by simultaneous deposition and photocrosslinking in PEG-GelMA. *Biotechnol Lett*. 2015;37(11):2349-55. DOI:10.1007/s10529-015-1921-2
32. Cui X, Breitenkamp K, Finn MG, et al. Direct human cartilage repair using three-dimensional bioprinting technology. *Tissue Eng Part A*. 2012;18(11-12):1304-12. DOI:10.1089/ten.TEA.2011.0543
33. Urić I, Ivković A. Cell sources for cartilage repair-biological and clinical perspective. *Cells*. 2021;10(9):2496. DOI:10.3390/cells10092496
34. Câmara DAD, Shibli JA, Müller EA, et al. Adipose tissue-derived stem cells: The biologic basis and future directions for tissue engineering. *Materials (Basel)*. 2020;13(14):3210. DOI:10.3390/ma13143210
35. Orbay H, Tobita M, Mizuno H. Mesenchymal stem cells isolated from adipose and other tissues: Basic biological properties and clinical applications. *Stem Cells Int*. 2012;2012:461718. DOI:10.1155/2012/461718
36. Mohamed-Ahmed S, Frisad I, Lie SA, et al. Adipose-derived and bone marrow mesenchymal stem cells: A donor-matched comparison. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):168. DOI:10.1186/s13287-018-0914-1
37. Tang Y, Pan ZY, Zou Y, et al. A comparative assessment of adipose-derived stem cells from subcutaneous and visceral fat as a potential cell source for knee osteoarthritis treatment. *J Cell Mol Med*. 2017;21(9):2153-62. DOI:10.1111/jcmm.13138
38. Sharma A, Janus JR, Hamilton GS. Regenerative medicine and nasal surgery. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(1):148-58. DOI:10.1016/j.mayocp.2014.10.002
39. Barry F, Boynton RE, Liu B, Murphy JM. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow: Differentiation-dependent gene expression of matrix components. *Exp Cell Res*. 2001;268(2):189-200. DOI:10.1006/excr.2001.5278
40. Zarei F, Abbaszadeh A. Stem cell and skin rejuvenation. *J Cosmet Laser Ther*. 2018;20(3):193-7. DOI:10.1080/14764172.2017.1383615
41. Mendelson A, Ahn JM, Paluch K, et al. Engineered nasal cartilage by cell homing: A model for augmentative and reconstructive rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(6):1344-53. DOI:10.1097/PRS.0000000000000232
42. Planas J. Use of Integra™ in rhinoplasty. In: Shiffman MA, Di Giuseppe A. *Advanced Aesthetic Rhinoplasty: Art, Science, and New Clinical Techniques*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013. DOI:10.1007/978-3-642-28053-5_47
43. Dantzer E, Braye FM. Reconstructive surgery using an artificial dermis (Integra): results with 39 grafts. *Br J Plast Surg*. 2001;54(8):659-64. DOI:10.1054/bjps.2001.3684
44. Tiengo C, Amabile A, Azzena B. The contribution of a dermal substitute in the three-layers reconstruction of a nose tip avulsion. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2012;65(1):114-7. DOI:10.1016/j.bjps.2011.06.030
45. Vahabi S, Rafeian Y, Abbas Zadeh A. The effects of intraoperative esmolol infusion on the postoperative pain and hemodynamic stability after rhinoplasty. *J Invest Surg*. 2018;31(2):82-8. DOI:10.1080/08941939.2016.1278288
46. Liu J, Zhao B, Zhang Y, et al. PHBV and predifferentiated human adipose-derived stem cells for cartilage tissue engineering. *J Biomed Mater Res A*. 2010;94(2):603-10. DOI:10.1002/jbm.a.32730
47. Wu J, Xue K, Li H, et al. Improvement of PHBV scaffolds with bioglass for cartilage tissue engineering. *PLoS One*. 2013;8(8):e71563. DOI:10.1371/journal.pone.0071563
48. Gonzalez JS, Alvarez VA. Mechanical properties of polyvinylalcohol/hydroxyapatite cryogel as potential artificial cartilage. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2014;34:47-56. DOI:10.1016/j.jmbbm.2014.01.019

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.12.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.10.2025



OMNIDOCTOR.RU

Терапевтический потенциал локсопрофена: новые возможности симптоматической терапии болевого и воспалительного синдрома при инфекциях верхних отделов дыхательных путей

В.М. Свистушкин✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Острые респираторные вирусные инфекции являются гетерогенной группой заболеваний, объединяющей поражение как верхних (в большинстве случаев), так и нижних отделов дыхательных путей. Частота развития данной патологии, обращаемости к врачам и экономические потери ежегодно имеют тенденцию к увеличению. Значительную роль в ухудшении эпидемиологической ситуации играют штаммы возбудителей, обладающие выраженной патогенностью и имеющие механизмы «скрытия» от иммунного ответа организма человека. Все чаще наблюдаются стертые и атипичные клинические картины острой респираторной патологии, затрудняющие этиологическую диагностику и, соответственно, проведение адекватного лечения. Сложной и актуальной остается проблема необоснованного назначения антибактериальной терапии в случае вирусной этиологии процесса, в результате чего наблюдается рост антибиотикорезистентности патогенов. У многих пациентов недооценивается значение патогенетической и симптоматической терапии. В статье рассмотрены вопросы современной диагностики и лечения пациентов с острыми заболеваниями верхних отделов дыхательных путей, роль и место системного нестероидного противовоспалительного препарата локсопрофен у таких больных.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, патогенетическая терапия, нестероидный противовоспалительный препарат, локсопрофен, Скоролокс

Для цитирования: Свистушкин В.М. Терапевтический потенциал локсопрофена: новые возможности симптоматической терапии болевого и воспалительного синдрома при инфекциях верхних отделов дыхательных путей. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):549–552.

DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203480

REVIEW

Therapeutic potential of loxoprofen: new possibilities of symptomatic therapy of pain and inflammatory syndrome in upper respiratory tract infections. A review

Valery M. Svistushkin✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Acute respiratory infections are a heterogeneous group of diseases that combine damage to both the upper (in most cases) and lower respiratory tract. The incidence of this pathology and the number of visits to doctors and economic losses tend to increase annually. Strains of pathogens with pronounced pathogenicity and having mechanisms of "hiding" from the immune response of the human body play a significant role in the deterioration of the epidemiological situation. Increasingly, there are blurred and atypical clinical pictures of acute respiratory pathology, which complicate the etiological diagnosis and, accordingly, adequate treatment. The problem of unjustified prescription of antibacterial therapy in the case of viral etiology of the process remains difficult and urgent, as a result of which there is an increase in antibiotic resistance of pathogens. Many patients underestimate the importance of pathogenetic and symptomatic therapy. The article discusses the issues of modern diagnosis and therapy of patients with acute diseases of the upper respiratory tract, the role and place of the systemic nonsteroidal anti-inflammatory drug loxoprofen in such patients.

Keywords: acute respiratory infections, pathogenetic therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drug, loxoprofen, Skorolox

For citation: Svistushkin VM. Therapeutic potential of loxoprofen: new possibilities of symptomatic therapy of pain and inflammatory syndrome in upper respiratory tract infections. A review. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):549–552. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203480

Введение

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) представляют собой актуальную проблему современного здравоохранения, что обусловлено значительными затратами на лечение и экономическими потерями в связи с временной нетрудоспособностью пациентов. Кроме того, при кажущейся «простоте» и «легкости» заболеваний данной груп-

пы высока вероятность развития рецидивов, осложненного течения и хронизации процесса.

ОРЗ вызывают патогены, тропные к эпителию респираторного тракта – как верхних, так и нижних его отделов. Как правило, в большинстве случаев (до 87,5% общего числа острых респираторных вирусных инфекций – ОРВИ) «простуда» протекает с развитием клиники поражения

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Свистушкин Валерий Михайлович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svistushkin_v_m@staff.sechenov.ru

✉ **Valery M. Svistushkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svistushkin_v_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-7414-1293

верхних отделов дыхательных путей, в частности формируются острые риносинусит, назофарингит, тонзиллофарингит, средний отит, ларингит [1]. Острый средний отит нельзя в полной мере назвать ОРЗ в силу анатомии, однако гистологическое строение и наличие прямого контакта полостей среднего уха и носослотки через слуховую трубу позволяют считать данные процессы патогенетически связанными. Респираторные патогены способны колонизировать эпителий всех отделов респираторного тракта, однако благодаря наличию специфических и неспецифических факторов защиты в местах «входных ворот» инфекции, как правило, удается локализовать процесс в области верхних дыхательных путей и предотвратить распространение патологического процесса в трахею, бронхи и легкие.

В абсолютном большинстве случаев ОРЗ вызывают вирусы – данные процессы составляют до 95% общего числа инфекционных заболеваний респираторного тракта [2]. Более 30 млн человек в России ежегодно переносят ОРВИ: у детей число эпизодов может достигать 6–8 случаев в год, а у взрослых пациентов – 2–4. Так, в 2024 г. заболеваемость ОРВИ составила 21 457,88 на 100 тыс. населения всех возрастов [3].

Диагностические сложности и проблема антибиотикорезистентности

Вид возбудителя у каждого конкретного пациента обусловлен текущей эпидемиологической ситуацией. Практически в каждом эпидемиологическом сезоне в человеческой популяции циркулируют вирусы, геном которых представлен РНК – вирусами гриппа (типа А, В и С), пневмовирусами – респираторно-синцитиальным вирусом (Human Respiratory syncytial virus) и метапневмовирусом человека (Human Metapneumovirus), парамиксовирусами – вирусом парагриппа (Human Parainfluenza virus), коронавирусами, пикорнавирусами – риновирусами (Rhinovirus), и вирусами, геном которых представлен молекулой ДНК – аденовирусами (Human mastadenovirus), парвовирусами – бокавирусом человека [2, 4]. Этиологическая диагностика ОРВИ на основе клинической картины во многом затруднительна. Существуют некоторые «типичные» клинические проявления того или иного вирусного процесса, однако ни один из таких признаков не является строго патогномичным. Для выявления конкретного возбудителя вирусной природы используют различные тестовые системы (тест-полоски, полимеразную цепную реакцию, иммуноферментный анализ и другие), однако такого рода диагностика достаточно экономически затратна и не всегда оправдана.

Значительно реже ОРЗ имеют бактериальную природу – 0,5–10% случаев всех заболеваний [5]. С учетом роста глобальной антибиотикорезистентности во всем мире вопрос этиологической диагностики в случае бактериальных инфекций стоит более остро. В каждом конкретном случае необходимо тщательно подходить к решению о назначении антибактериальной терапии, потому что не назначенное вовремя адекватное этиотропное лечение многократно увеличивает риск тяжелого течения заболевания, а также различного рода инфекционных осложнений. В свою очередь необоснованное назначение системных антибиотиков приводит к глобальному росту микробной резистентности, что является «камнем преткновения» современной медицины и затрагивает врачей абсолютно всех специальностей и пациентов [6–8].

Патогенез и клиническая картина ОРЗ

Тяжесть течения заболевания в каждом конкретном случае индивидуальна и зависит от настоящего состояния специфического и неспецифического звеньев иммунитета, общей реактивности организма, факторов патогенности самого возбудителя. Глобально патогенез ОРЗ состоит из нескольких стадий, таких как адгезия возбудителя к эпителию верхних дыхательных путей и инвазия возбудителя в эпителиоциты,

а затем репродукция, колонизация микроорганизмами эпителия верхних дыхательных путей и их распространение. Во время данных процессов как самим возбудителем, так и иммунными клетками организма человека синтезируются различные цитокины и факторы воспаления, оказывающие как местное, так и системное действие, что приводит к развитию классической клинической картины с локальными симптомами и интоксикационным синдромом (ИС). Далее в случае типичного течения заболевания формируется специфический гуморальный и клеточный иммунитет, благодаря чему достигаются элиминация возбудителя и, соответственно, выздоровление человека. Однако в процессе ОРВИ происходит местное и системное снижение иммунитета, что может приводить к активизации эндогенной сапрофитной инфекции или суперинфицированию, быстрому формированию очага инфекции и бактериальным осложнениям [2].

Длительность инкубационного периода при ОРВИ во многом зависит от патогенности инфекционного агента, но в среднем составляет 1–14 сут [2]. После инкубационного периода начинается период с развернутой клинической симптоматикой. Независимо от рода и вида возбудителя существуют общие признаки ОРВИ. Данное заболевание обычно сопровождается ИС: ухудшением общего самочувствия, нарушением аппетита, головной болью, слабостью, утомляемостью, повышением температуры тела (ТТ) – от субфебрильных значений до высоких. Повышение ТТ имеет в основе адаптивное начало: благодаря гипертермии возникает потенцирование реализации специфических и неспецифических факторов системы иммунитета, формируется стресс-реакция, что в конечном итоге приводит к реализации механизма реагирования организма на инвазию патогена. Однако при чрезмерной реактивности организма возникает гиперергическая реакция, ТТ повышается до необоснованно высоких значений, что может представлять опасность для функционирования различных органов и систем. Именно формирование ИС значительно снижает качество жизни (КЖ), нарушает сон и работоспособность [9]. Жалобы на затруднение носового дыхания, отделяемое из полости носа, дискомфорт/боль в области носо- и/или ротоглотки, осиплость, кашель (продуктивный или непродуктивный), затруднение дыхания, одышка и другие симптомы обусловлены локализацией воспалительного процесса и представляют собой проявление местной воспалительной реакции [2]. В большинстве случаев ОРЗ различной этиологии имеют схожую клиническую картину, особенно в самом начале развития. Данное состояние объединяется термином «гриппоподобные инфекции».

Современные подходы к терапии: этиотропная, патогенетическая и симптоматическая

Основная объективная диагностика ОРЗ заключается в проведении физикального обследования, включающего в себя и оториноларингологический осмотр, измерение ТТ, пальпацию регионарных лимфоузлов. Данное комплекса мероприятий, как правило, оказывается достаточно для постановки диагноза. Однако существуют некоторые тонкости. При постановке диагноза ОРЗ принципиально важно понять этиологию процесса (вирусная или бактериальная), чтобы выбрать наиболее верную тактику лечения и избежать необоснованного назначения тех или иных препаратов, в частности антибиотиков. Однако, несмотря на обилие молекулярно-генетических и биологических методов диагностики, их доступность не всегда является достаточной, а назначение – оправданным. Принципиальным фактором является длительность заболевания до момента обращения пациента за медицинской помощью. Перед врачом стоит сложная и ответственная задача – выбор адекватного этиотропного лечения. Данная проблема в современном мире является достаточно острой: в результате широкой доступности лекарственных препаратов, а также наличия различных информационных

ресурсов, не всегда предоставляющих актуальную информацию, многие люди пренебрегают обращением к врачу, выбирая путь самолечения, что в свою очередь приводит к тому, что «классическая» картина заболевания изменяется, возникают стертые, атипичные формы, трудные в отношении диагностики и выбора необходимой тактики лечения.

Несмотря на обилие терапевтических подходов с целью воздействия на этиотропный фактор, только малое их количество показывает свою эффективность. В большинстве случаев патологические процессы имеют самолимитирующее течение, а элиминация возбудителя достигается путем реализации собственных защитных сил организма [5, 10].

Для этиотропной терапии ОРВИ существует целый ряд препаратов, обладающих прямым или опосредованным противовирусным действием. Однако применение этиотропной терапии для большинства препаратов эффективно только в течение 1–2 сут от начала заболевания. Назначение такого лечения, конечно, является желательным, но не всегда возможно вследствие ограничения по времени. Одним из самых актуальных вопросов лечения ОРВИ на современном этапе является необоснованное назначение антибактериальной терапии. Согласно Клиническим рекомендациям по терапии ОРВИ от 2025 г. не рекомендуется назначение антибиотиков в случае неосложненного течения заболевания в течение 10–14 дней. Рассмотреть назначение препаратов с антибактериальной активностью можно при наличии осложненного течения, наличия признаков сопутствующей бактериальной инфекции, а также неэффективности предшествующей консервативной комплексной противовирусной терапии [2].

Важный аспект в лечении больных ОРВИ – патогенетическое и симптоматическое воздействие, которое в том или ином объеме показано всем пациентам вне зависимости от тяжести состояния. Основные общие назначения включают диету, постельный режим, а также соблюдение питьевого режима – обильное питье обеспечивает проведение пероральной детоксикации [2]. Большую роль при назальных симптомах играют элиминационно-ирригационная терапия, применение назальных деконгестантов, комплексных интраназальных средств, что обеспечивает механическое удаление патологического секрета, уменьшение воспаления, восстановление аэрации полости носа и околоносовых пазух для реализации нормальной функции начального отдела респираторного тракта. В настоящее время для лечения боли в горле используют топические препараты с противовоспалительным, антисептическим, антибактериальным и обезболивающим свойствами, что не только позволяет снизить дискомфорт, связанный с болевым симптомом, но и способствует элиминации возбудителя из очага поражения. Для лечения кашля используют мукоактивные отхаркивающие и противокашлевые препараты.

Обоснование применения НПВП в симптоматическом лечении ОРЗ

С точки зрения симптоматического и патогенетического лечения важным и оправданным является назначение системных препаратов, обладающих жаропонижающим, болеутоляющим и противовоспалительным действием – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [2]. Бесспорным преимуществом применения лекарственных веществ из данной группы является не только быстрое наступление комплексного положительного эффекта, приводящего к снижению ТТ, улучшению общего состояния и уменьшению болевых ощущений, но и их широкий терапевтический диапазон. Одним из самых «проблемных» и тяжело переносимых проявлений ОРВИ, отрицательно влияющих на КЖ, является ИС. Повышение ТТ как часть ИС возникает с первых моментов болезни, а начинать бороться

с гиперергической реакцией организма необходимо практически сразу же после начала клинических проявлений.

Наряду с системным ИС большое влияние на состояние пациентов оказывает и болевой синдром (БС), который развивается на фоне воспаления слизистой органов-мишеней, пораженных респираторными возбудителями, а также поражения лимфоидной ткани. Борьба с воспалением, наряду с этиотропной терапией, является одним из основных направлений лечебной тактики при ОРЗ.

Локсопрофен как инновационный представитель НПВП: фармакологические особенности и преимущества

Следовательно, больным ОРВИ оправданным является назначение препаратов из группы НПВП. Недавно в арсенале врачей появился Скоролоск (действующее вещество – локсопрофен) – представитель группы НПВП, который представляет собой уникальную инновационную молекулу, впервые зарегистрированную в Российской Федерации в 2024 г. Препарат вывела на рынок Российской Федерации фармацевтическая компания ООО «Др. Редди's Лабораторис» (Индия), препарат уже давно зарекомендовал себя в качестве эффективного обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего средства в Японии. Локсопрофен – производное пропионовой кислоты, является пролекарством, т.е. обладает более широким профилем безопасности при первичном прохождении через желудочно-кишечный тракт по сравнению с другими препаратами из группы НПВП. После приема внутрь он оказывает слабое стимулирующее действие на слизистую оболочку желудка, всасывается из желудочно-кишечного тракта в неизменном виде, после чего быстро превращается в активный метаболит – транс-ОН-форму, который оказывает сильное ингибирующее действие на биосинтез простагландинов. Локсопрофен проявляет выраженное анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие за счет ингибирующего действия на биосинтез простагландинов в результате блокирования фермента циклооксигеназы-1 и 2. В отличие от широко используемого при ОРЗ, не имеющего противовоспалительного эффекта анальгетика-антипиретика парацетамола, реализующего действие через ингибирование циклооксигеназы-3 на уровне центральной нервной системы, Скоролоск обладает рядом преимуществ, таких как системное (способствует снижению выраженности ИС), местное (в очаге воспаления) противовоспалительное действие и выраженный анальгетический эффект*. Действие Скоролоска сохраняется до 8 ч, что обеспечивает удобство применения, в отличие от более короткого времени действия парацетамола. Как уже упоминалось, терапевтический коридор парацетамола достаточно узкий, в то время как безопасная дозировка препаратов из группы НПВП, а в частности Скоролоска, гораздо более широкая.

Скоролоск показан в качестве противовоспалительного и обезболивающего средства при ревматоидном артрите, остеоартрозе, люмбаго, плече-лопаточном периартрите (плечевом синдроме), шейно-плечевом синдроме, зубной боли (в том числе после экстракции зуба), посттравматическом и послеоперационном БС. При острых инфекциях верхних отделов дыхательных путей, в том числе при остром бронхите, Скоролоск используют с жаропонижающей и обезболивающей целью. Необходимо отметить, что локсопрофен не влияет на прогрессирование заболевания и предназначен для уменьшения боли и воспаления на момент применения. Рекомендуемая разовая доза препарата Скоролоск составляет 60 мг (1 таблетка), кратность – 1–2 раза в сутки, максимальная суточная доза – 180 мг (3 таблетки). Выбор дозы и кратности определяется осо-

*Парацетамол, ЛП-№(005344)-(РГ-РУ)-020524. Инструкция по медицинскому применению препарата; Скоролоск, таблетки, ЛП-№006440 от 26.11.2024. Инструкция по медицинскому применению препарата

бенностями пациента и выраженностью клинических проявлений. Рекомендуется принимать препарат максимально возможным коротким курсом и в минимальной эффективной дозе, необходимой для устранения симптомов.

Эффективность и безопасность применения препарата Скоролокс подтверждена результатами нескольких клинических исследований (КИ). В двойных слепых сравнительных КИ III фазы у пациентов с ревматоидным артритом, остеоартрозом и люмбаго продемонстрированы преимущества применения локсопрофена по сравнению с использованием соответственно индометацина, диклофенака и ибупрофена [11]. Оптимальный противовоспалительный и обезболивающий эффект локсопрофена продемонстрирован в двойном слепом сравнительном КИ III фазы у больных при плече-лопаточном периартрите (плечевом синдроме), шейно-плечевом синдроме и у пациентов с болью после операций и травм, в том числе после экстракции зуба, по сравнению, соответственно, с ибупрофеном и мефенамовой кислотой [11]. Согласно результатам двойных слепых сравнительных КИ III фазы у пациентов с острой инфекцией верхних дыхательных путей локсопрофен продемонстрировал лучшие показатели эффективности и безопасности при использовании в течение 3,5 дней и при однократном применении по сравнению с аналогичными курсами ибупрофена [11].

S. Marone и соавт. (2000 г.) наблюдали 664 пациентов в возрасте 14–76 лет с симптомами тонзиллита и фарингита на фоне ОРВИ. Авторы отметили, что уже на первой неделе лечения локсопрофеном наблюдалась значительная положительная динамика в отношении боли в горле (спонтанной и при глотании) и выраженности таких проявлений, как повышенная ТТ, гиперемия слизистой оболочки, лимфаденопатия [12].

В сравнительном многоцентровом слепом рандомизированном исследовании продемонстрированы множественные эффекты локсопрофена у взрослых пациентов с аксилярной ТТ $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ и симптомами ОРВИ. Через 4 ч после введения дозы препарата ТТ снизилась до $36,77 \pm 0,41^{\circ}\text{C}$. Среднее снижение от исходного значения составило $-1,69 \pm 0,62^{\circ}\text{C}$ и было статистически значимым ($p < 0,0001$). Доля участников, достигших нормализации ТТ, определяемой как ТТ $< 37^{\circ}\text{C}$ в течение 6 ч, достигла 81,16%. Исследователи отметили уменьшение выраженности головной боли через 4 и 6 ч после введения дозы ($p < 0,0001$). Аналогичные тенденции наблюдали в отношении уменьшения боли в глотке/одинофагии и боли в суставах/мышцах [13].

В ретроспективном исследовании T. Ushida и соавт. (2019 г.) при изучении базы данных пациентов выявлено, что наиболее часто назначаемым препаратом при БС был локсопрофен (32,7% из 451 538 пациентов). В 90,6% случаев требовалось назначение только обезболивающего препарата, т.е. в большом количестве клинических случаев монотерапия препаратом с действующей молекулой локсопрофен была достаточной для достижения необходимого уровня анальгезирующего эффекта [14].

В исследовании, проведенном R. Lederman и соавт. (2001 г.), продемонстрированы хорошая переносимость препарата локсопрофен и более низкое число развившихся нежелательных явлений по сравнению с препаратом с действующей молекулой диклофенак [15].

Заключение

Препарат Скоролокс является первым лекарственным веществом с действующей молекулой локсопрофен, зарегистрированным в Российской Федерации для использования у пациентов старше 18 лет. Положительное влияние локсопрофена на течение патологического процесса и КЖ пациентов с ОРЗ, а также его эффективность и безопасность открывают широкие перспективы для применения в клинической практике.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

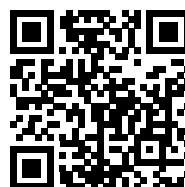
Authors' contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Др. Редди'с Лабораторис».

Funding source. Publication of this article has been supported by Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Литература/References

1. Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections. *Indian J Pediatr*. 2001;68(12):1135-8. DOI:10.1007/BF02722930
2. Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. акад. В.И. Покровского. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России. 2025. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/724_2. Ссылка активна на 16.09.2025 [Ostrye respiratornye virusnye infektsii u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov, Natsional'noi assotsiatsii spetsialistov po infektsionnym bolezniyam im. akademika V.I. Pokrovskogo. Odobreno Nauchno-prakticheskim covetom Minzdrava Rossii. 2025. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/724_2. Accessed: 16.09.2025 (in Russian)].
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2024 г. Государственный доклад Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Режим доступа: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=30171. Ссылка активна на 16.09.2025 [O sostoianii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchii naseleniia Rossiiskoi Federatsii v 2024 g. Gosudarstvennyi doklad Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchii cheloveka. Available at: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=30171. Accessed: 16.09.2025 (in Russian)].
4. Ежедневный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ. 2025. Режим доступа: <https://www.influenza.spb.ru/surveillance/flu-bulletin>. Ссылка активна на 16.09.2025 [Ezhenedel'nyi natsional'nyi biulleten' po grippu i ORVI. 2025. Available at: <https://www.influenza.spb.ru/surveillance/flu-bulletin>. Accessed: 16.09.2025 (in Russian)].
5. Jaume F, Valls-Mateus M, Mullol J. Common Cold and Acute Rhinosinusitis: Up-to-Date Management in 2020. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(7):28. DOI:10.1007/s11882-020-00917-5
6. Pouwels KB, Dolk FCK, Smith DRM, et al. Actual versus 'ideal' antibiotic prescribing for common conditions in English primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(Suppl. 2):19-26. DOI:10.1093/jac/dkx502
7. Sur DKC, Plesa ML. Antibiotic Use in Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Am Fam Physician*. 2022;106(6):628-36. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/1200/antibiotics-upper-respiratory-tract-infections.html>. Accessed: 16.09.2025.
8. Cavallazzi R, Ramirez JA. How and when to manage respiratory infections out of hospital. *Eur Respir Rev*. 2022;31(166):220092. DOI:10.1183/16000617.0092-2022
9. Литвицкий П.Ф. Нарушения теплового баланса организма. Лихорадка. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(6). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-teplovogo-balansa-organizma-lihoradka>. Ссылка активна на 16.09.2025 [Litvitskiy PF. Alteration of thermal balance. A fever. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2009;8(6). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-teplovogo-balansa-organizma-lihoradka>. Accessed: 16.09.2025 (in Russian)].
10. DeGeorge KC, Ring DJ, Dalrymple SN. Treatment of the Common Cold. *Am Fam Physician*. 2019;100(5):281-8.
11. Кнорринг Г.Ю. Локсопрофен – новая молекула нестероидных противовоспалительных препаратов на российском рынке. *ПМЖ*. 2025;6:51-6 [Knorrin GYu. Loxoprofen – a new molecule of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the Russian market. *Russian Medical Inquiry*. 2025;6:51-6 (in Russian)]. DOI:10.32364/2225-2282-2025-6-10
12. Marone S, Engelke F. Loxoprofen sodium as a complementary therapy of acute upper respiratory tract infections. A collaborative study. *Revista Brasileira de Medicina*. 2000;58(3):171-8.
13. Jang AS, Kim SH, Lee SP, et al. The Efficacy and Safety of Pelubipirofen in the Treatment of Acute Upper Respiratory Tract Infection: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Phase III Clinical Trial Compared to Loxoprofen. *J Clin Med*. 2025;14(5):1450. DOI:10.3390/jcm14051450
14. Ushida T, Matsui D, Inoue T, et al. Recent prescription status of oral analgesics in Japan in real-world clinical settings: retrospective study using a large-scale prescription database. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(16):2041-52. DOI:10.1080/14656566.2019.1651840
15. Lederman R, Guimarães S, Verztman JF. Clinical efficacy and safety of Loxoprofen sodium in the treatment of gonarthrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001;60(Suppl. 1):A168-9.



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received:

23.09.2025

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

23.10.2025

Местное применение комбинированных препаратов из натуральных эфирных масел для профилактики острого фарингита*

Diāna Katoviča^{1,2}, Marks Ronis^{1,2}, Beāte Rundāne²

¹Детская клиническая университетская больница, Рига, Латвия;

²Клиническая университетская больница им. Паула Страдина, Рига, Латвия

Аннотация

Цель. Вирусный фарингит, известный как боль в горле, является широко распространенным заболеванием, от которого страдают люди всех возрастов во всем мире. Цель данного исследования – оценить эффективность медицинского изделия, содержащего комбинированный препарат из натуральных эфирных масел (CDNEO), в лечении боли в горле у пациентов с острым вирусным фарингитом. В связи с растущей устойчивостью к традиционным антибактериальным препаратам эфирные масла вызывают интерес благодаря своим потенциальным болеутоляющим, противовоспалительным и антибактериальным свойствам.

Результаты. В исследовании участвовал 81 пациент, которых случайным образом разделили на две группы: принимавших препарат, содержащий комбинированные препараты из натуральных эфирных масел (CDNEO), и тех, кто получал плацебо. Для оценки боли в горле использовали опросник, 45 участников принимали CDNEO, 36 – плацебо. В группе CDNEO наблюдали значительное уменьшение боли в горле: средний балл по Визуальной аналоговой шкале снизился с 5,36 до 1,09, а в группе плацебо – с 4,97 до 2,19. При $p < 0,001$ такое различие свидетельствует о статистической значимости. Кроме того, меньшему числу пациентов в группе CDNEO потребовались нестероидные противовоспалительные препараты, что указывает на существенные различия в обезболивании и сроках восстановления.

Выводы. Двойной слепой метод исследования позволил более объективно оценить эффективность применения масел, поскольку в изучении также участвовала контрольная группа плацебо. Данное исследование показало, что CDNEO значительно уменьшает боль в горле и снижает потребность в дополнительных обезболивающих препаратах у пациентов с острым вирусным фарингитом. Полученные результаты позволяют предположить, что натуральные эфирные масла могут выступать в качестве альтернативного метода лечения фарингита, особенно в рамках усилий по минимизации использования нестероидных противовоспалительных препаратов и борьбы с устойчивостью к антибиотикам.

Данная статья публикуется в журнале *Consilium Medicum* на русском языке с разрешения правообладателей. Исходная статья: Katoviča D, Ronis M, Rundāne B. Local Application of Combined Drugs of Natural Essential Oils for the Prevention of Acute Pharyngitis. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2024;13:311–20. DOI:10.4236/ijohns.2024.135028 распространяется на условиях лицензии CC BY 4.0.

Ключевые слова: боль в горле, эфирные масла, нестероидные противовоспалительные препараты, острый вирусный фарингит, лечение натуральными средствами

Для цитирования: Katoviča D, Ronis M, Rundāne B. Местное применение комбинированных препаратов из натуральных эфирных масел для профилактики острого фарингита. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):553–558. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203429

Введение

Фарингит – это воспаление слизистой оболочки (СО) ротоглотки, вызванное, как правило, вирусной или бактериальной инфекцией. Менее распространенными причинами являются аллергия, травма, рак, рефлюкс и некоторые токсины [1]. Вирусный фарингит, характеризующийся воспалением и раздражением горла, может быть вызван различными вирусами, такими как риновирус (15–20%), аденовирус (6%), коронавирус (>5%), вирус простого герпеса (4%), вирус гриппа (2%), вирус Эпштейна–Барр (<1%) [2, 3]. Несмотря на то что вирусный фарингит часто вызывает временный дискомфорт, он может нарушить по-

вседневную деятельность и значительно снизить качество жизни (КЖ).

Существует несколько способов облегчения симптомов обычного фарингита. Антибиотики неэффективны, поскольку фарингит – это вирусное заболевание. Лечение направлено на облегчение симптомов и включает системные пероральные анальгетики, местную терапию, мероприятия по созданию благоприятных окружающих условий для облегчения боли у взрослых с острым фарингитом [4].

В медицине наблюдается значительный интерес к таким средствам местного применения, как эфирные масла, благодаря их антибактериальным свойствам, особенно важ-

*Katoviča D, Ronis M, Rundāne B. Local Application of Combined Drugs of Natural Essential Oils for the Prevention of Acute Pharyngitis. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2024;13:311–20. DOI:10.4236/ijohns.2024.135028. Авторские права © 2024 закреплены за автором(-ами) и издательством Scientific Research Publishing Inc. Оригинал статьи опубликован в *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, Vol. 13, No. 5, September 2024.

Информация об авторах / Information about the authors

Diāna Katoviča – оториноларинголог клиники «LOR Klīnika», резидент-оториноларинголог Детской клинической университетской больницы, Клинической университетской больницы им. Паула Страдина

Marks Ronis – канд. мед. наук, оториноларинголог клиники «LOR Klīnika», зав. отд.-нием неотложной помощи Детской клинической университетской больницы, Клинической университетской больницы им. Паула Страдина

Beāte Rundāne – студент-оториноларинголог Клинической университетской больницы им. Паула Страдина

Diāna Katoviča – Otorhinolaryngologist, Otolaryngologist resident, Children's Clinical University Hospital, Pauls Stradiņš Clinical University Hospital. ORCID: 0009-0003-3593-1788

Marks Ronis – Cand. Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, Department Head, Children's Clinical University Hospital, Pauls Stradiņš Clinical University Hospital. ORCID: 0000-0002-6436-1396

Beāte Rundāne – Otolaryngology Student, Pauls Stradiņš Clinical University Hospital

Local application of combined drugs of natural essential oils for the prevention of acute pharyngitis (Translation to Russian)

Diāna Katoviča^{1,2}, Marks Ronis^{1,2}, Beāte Rundāne²

¹Children's Clinical University Hospital, Riga, Latvia;

²Pauls Stradiņš Clinical University Hospital, Riga, Latvia

Abstract

Objective. Viral pharyngitis, commonly known as a sore throat, is a widespread condition affecting people of all ages globally. This study aimed to assess the effectiveness of a medical device containing the combined drugs of natural essential oils (CDNEO) formulation in managing throat pain in patients with acute viral pharyngitis. With the growing resistance to traditional antibacterial treatments, essential oils have attracted interest for their potential analgesic, anti-inflammatory, and antibacterial properties.

Results. The study involved 81 patients randomly divided into two groups: those taking a medical device containing combined drugs of natural essential oils (CDNEO) and those taking a placebo. A questionnaire was used to assess throat pain among the participants, with 45 receiving the CDNEO and 36 the placebo. The CDNEO group experienced a significant reduction in throat pain, with the average Visual analogue scale score decreasing from 5.36 to 1.09, compared to the placebo group, which saw a decrease from 4.97 to 2.19. This difference, with $p < 0.001$, indicates statistical significance. Additionally, fewer patients in the CDNEO group required nonsteroidal anti-inflammatory drugs, highlighting significant differences in pain management and recovery times.

Conclusion. By using a double-blind research method, it was possible to evaluate the effectiveness of the oils more objectively, since there was also a control placebo group. The study shows that CDNEO significantly reduces throat pain and decreases the need for additional pain relief medication in patients with acute viral pharyngitis. The findings suggest that natural essential oils could serve as an alternative treatment for pharyngitis, particularly in efforts to minimize nonsteroidal anti-inflammatory drugs use and combat antibiotic resistance.

This article is published in the journal *Consilium Medicum* in Russian with the permission of the copyright holders. The original article: Katoviča D, Ronis M, Rundāne B. Local Application of Combined Drugs of Natural Essential Oils for the Prevention of Acute Pharyngitis. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2024;13:311–20. DOI:10.4236/ijohns.2024.135028 is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

Keywords: sore throat, essential oils, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acute viral pharyngitis, natural treatment

For citation: Katoviča D, Ronis M, Rundāne B. Local application of combined drugs of natural essential oils for the prevention of acute pharyngitis (Translation to Russian). *Consilium Medicum*. 2025;27(9):553–558. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203429

ным в борьбе с широко распространенной бактериальной резистентностью [5]. В частности, исследования показали эффективность применения эфирных масел в ароматерапии для облегчения боли в горле, что подчеркивает их терапевтический потенциал [6].

Большая часть существующей литературы посвящена свойствам эфирных масел отдельных растений. В частности, масло перечной мяты (*Mentha piperita*) известно своими антибактериальными, противогрибковыми и антиоксидантными эффектами [7]. Аналогичным образом масло чайного дерева (*Melaleuca alternifolia*) ценят за его противовоспалительные свойства [8, 9], а масло корицы (*Cinnamomum osmophloeum*) – за его способность подавлять синтез интерлейкина, что указывает на потенциальные противовоспалительные свойства [10]. Масло календулы (*Calendula officinalis*) широко используют благодаря его антисептическим свойствам, особенно при воспалении СО рта и глотки [11].

Учитывая болеутоляющие, противовоспалительные и антибактериальные свойства препаратов на основе эфирных масел, целью исследования стало определение эффективности комбинированных препаратов из натуральных эфирных масел (CDNEO) в снижении боли в горле и улучшении КЖ у пациентов с острым вирусным фарингитом.

Гипотеза исследования заключалась в следующем: комбинированные препараты из натуральных эфирных масел эффективны для уменьшения боли в горле у пациентов с острым вирусным фарингитом.

Материалы и методы

В данном рандомизированном проспективном клиническом исследовании использовали двойной слепой метод. Его проводили в рамках трех практик врачей общей практики в Даугавпилсе (Латвия) в течение 13 мес (с января 2023 г. по февраль 2024 г.). Исследование соответствовало этическим принципам и получило одобрение (№2-ПЕК-4/438/2023) локального этического комитета. Исследование проводили

после получения информированного согласия пациентов, которые участвовали в нем добровольно и чьи личные данные были строго конфиденциальны.

Для изучения лечебных свойств комбинированных препаратов из натуральных эфирных масел (CDNEO) установлено партнерство с латвийской фармацевтической компанией SIA Solepharm. Сотрудничество заключалось в добровольном и бесплатном предоставлении образцов препарата с маслами (Олефар) и плацебо для проведения исследования.

В состав препарата входят облепиховое масло, масла календулы, перечной мяты, чайного дерева и корицы. CDNEO и плацебо были предоставлены в идентичных стеклянных флаконах, маркированных номерами образцов от 1 до 130. В качестве плацебо использовали 0,9% физиологический раствор хлорида натрия. На протяжении всего исследования только указанная латвийская фармацевтическая компания (SIA Solepharm) имела доступ к содержимому каждого образца. Чтобы свести к минимуму предвзятость, врачи и исследователи не знали о содержимом, а образцы доставлялись в двух немаркированных коробках с предвзятительно смешанными флаконами.

Врач извлекал образец из выбранной коробки (№1 или №2), маркированной только номером, указанным в форме согласия. Во время приема препарата пациент не знал, что именно он получил – CDNEO или плацебо. После набора необходимого числа пациентов латвийская фармацевтическая компания SIA Solepharm сообщила, чем является каждый пронумерованный образец – CDNEO или плацебо.

Сбор данных

Пациенты отобраны из трех практик врачей общей практики. Для участия в исследовании приглашены пациенты, обратившиеся к терапевту с острой болью в горле, у которых диагностирован вирусный фарингит.

Критерии включения в исследование:

- согласие пациента на участие в исследовании;
- возраст от 18 лет и старше;

Таблица 1. Характеристики пациентов в исследовании (n=81)

Характеристики, абс. (%)	
Пол	
женщины	42 (51,9)
мужчины	39 (48,1)
Возраст, лет	
минимальный	18
максимальный	91
средний	44,5
Группа	
спрей с натуральным эфирным маслом Олефар	45 (55,6)
плацебо	36 (44,4)

- диагноз «острый вирусный фарингит»;
- случайное распределение среди одного из 130 образцов;
- пациент начинал использовать образец в 1-й день лечения, применяя его 3 раза в день, делая по 3 впрыскивания в горло, в течение как минимум 7 дней.

Критерии исключения:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- неправильное использование пациентом медицинского изделия;
- повышенная чувствительность или аллергия на какие-либо ингредиенты препарата на основе натурального масла.

Первоначальную оценку степени боли проводили с помощью Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) до начала приема препарата. Пациенты сообщали о своем уровне боли во время осмотра терапевта по шкале, где 0 означало отсутствие боли, а 10 – самую сильную боль. Данные о возрасте и поле взяты из медицинских карт пациентов. На 7-й день лечения исследователи связывались с пациентами, чтобы оценить степень боли по 10-балльной шкале, поинтересоваться, применяли ли дополнительные анальгетики, на какой день вернулись к обычному питанию, не испытывая боли, а также узнать о продолжительности и частоте использования препарата.

Статистический анализ

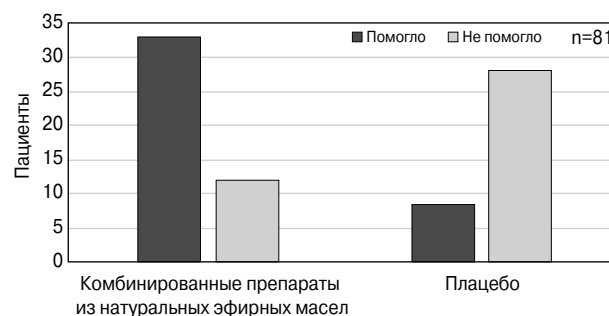
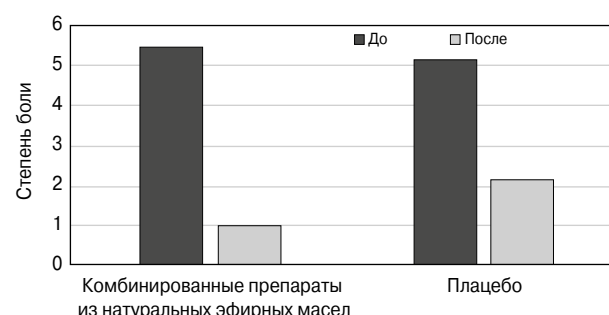
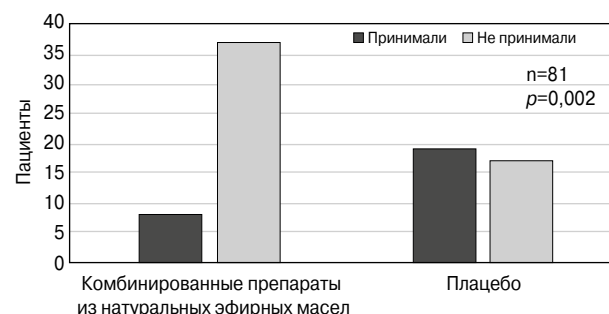
Результаты опроса пациентов занесены в приложение MS Excel. Использовали такие методы статистического анализа, как описательная статистика и непараметрические тесты: критерий Пирсона и U-критерий Манна-Уитни. Для таблиц размером более 2x2 с малой выборкой (более 20,0% ячеек имеют ожидаемое число менее 5) использовали критерий точной вероятности Фишера. В ходе анализа уровень значимости устанавливали при значении $p < 0,05$ с доверительным интервалом 95,0%. Данные анализировали с помощью IBM SPSS Statistics 29.0 (Statistical Package of Social Sciences).

Результаты

Из 101 пациента, включенного в исследование, 20 (19,8%) не соответствовали критериям включения, поскольку использовали комбинированные препараты из натуральных эфирных масел (CDNEO) менее 3 раз в день и менее 7 дней, что привело к их исключению из дальнейшего исследования.

Число пациентов, отвечающих всем критериям отбора, составило 81 человек, из них 42 (51,9%) – женщины, 39 (48,1%) – мужчины. Средний возраст пациентов – 44,47 года, при этом самому младшему было 18 лет, а самому старшему – 91 год. Среди участников 45 (55,56%) включены в группу CDNEO, 36 (44,44%) – в группу плацебо (табл. 1).

Один из вопросов касался того, оказал ли масляный спрей полезное воздействие на пациентов. Из них 33

Рис. 1. Субъективные ощущения пациентов после приема препарата.**Рис. 2. Степень боли до и после приема испытуемого препарата.****Рис. 3. Прием обезболивающих препаратов в дополнение к исследуемому препарату.**

(73,3%) пациента из группы комбинированных препаратов из натуральных эфирных масел (CDNEO) сообщили, что препарат им помог, в то время как 12 (26,7%) не отметили какой-либо пользы от CDNEO. В группе плацебо 8 (22,2%) пациентов отметили, что препарат им помог, а 28 (77,8%) сказали, что не помог. Отмечены статистически значимые различия между типом препарата и его воспринимаемой эффективностью ($p < 0,001$); рис. 1.

Для измерения интенсивности боли мы использовали ВАШ. В обзорной статье представлены доказательства умеренной корреляции ($r = 0,48-0,54$) между ВАШ и индексом ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее (Neck Disability Index) [12]. Таким образом, ВАШ обеспечивает надежные результаты. В обеих группах боль до начала применения препарата была одинаковой: средний балл в группе, принимавшей комбинированное натуральное эфирное масло (CDNEO), составил 5,36, а в группе, принимавшей плацебо, – 4,97 (степень боли – 0–10 баллов). До начала лечения статистически значимых различий между двумя группами не выявлено ($p = 0,470$). Однако после применения препарата 3 раза в день в течение не менее 7 дней

боль уменьшилась в обеих группах. Отмеченный средний уровень боли в группе CDNEO составил 1,09, а в группе плацебо – 2,19. Отмечены статистически значимые различия между типом препарата и степенью снижения боли ($p < 0,001$). CDNEO оказался эффективнее плацебо в снижении уровня боли (рис. 2).

Между двумя группами исследования существует статистически значимая разница в частоте использования нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП ($p = 0,002$). В группе комбинированного натурального эфирного масла (CDNEO) только 8 (17,8%) пациентов принимали дополнительные обезболивающие препараты, в то время как 37 (82,2%) не принимали их. В то же время в группе плацебо 19 (52,8%) пациентов нуждались в НПВП, а 17 (47,2%) сообщили, что не принимали их (рис. 3).

В двух группах исследования существует статистически значимая разница в сроках возвращения пациентов к привычному режиму питания ($p = 0,03$). В группе комбинированного препарата из натуральных эфирных масел (CDNEO) в среднем пациенты начали принимать свою обычную пищу в 2,31 дня по сравнению с 2,83 в группе плацебо. Таким образом, группа CDNEO вернулась к нормальному питанию несколько раньше, чем группа плацебо.

Обсуждение

Результаты показали статистически значимое различие между двумя группами исследования, свидетельствующее о том, что местное применение комбинированных натуральных эфирных масел не только облегчает боль, улучшая КЖ и способствуя возобновлению повседневной деятельности, но и снижает потребность в дополнительных болеутоляющих препаратах. Это особенно важно, учитывая опасения по поводу чрезмерного использования и побочных эффектов НПВП. В состав комбинированных натуральных эфирных масел входят облепиха, календула, корица, чайное дерево и перечная мята, которые обладают обезболивающими, противовоспалительными и антибактериальными свойствами, способными уменьшить бактериальную коинфекцию.

Успех исследования зависит от приверженности пациентов и приемлемости для них схемы лечения. Простой способ применения, а именно спрей для горла, вероятно, способствовал высокому уровню приверженности, что делает его практичным вариантом для ежедневного использования. Кроме того, натуральные средства часто рассматриваются пациентами как более безопасные, что повышает их готовность и желание придерживаться протокола лечения.

Учитывая экономические аспекты, использование комбинированных натуральных эфирных масел может стать экономически выгодной альтернативой традиционным фармацевтическим препаратам, особенно в регионах с ограниченным доступом к услугам здравоохранения или там, где рецептурные лекарства непомерно дороги.

Положительные результаты данного исследования могут повлиять на политику общественного здравоохранения, особенно в лечении таких распространенных вирусных инфекций, как фарингит. Включение препаратов на основе натуральных эфирных масел в национальные руководства по здравоохранению может снизить зависимость от антибиотиков, особенно при лечении заболеваний, при которых антибиотики неэффективны, например вирусных инфекций. Такой подход также может помочь смягчить глобальную проблему устойчивости к антибиотикам.

Ограничения и будущие исследования

К ограничениям данного исследования относятся небольшой размер выборки, короткая продолжительность лечения и использование 0,9% солевого раствора хлорида натрия в качестве плацебо. Увлажняющее действие физраствора на СО полости рта могло частично облегчить

боль при остром фарингите. Кроме того, специфический травяной вкус испытуемого образца мог психологически заставить пациентов поверить в его эффективность, что, возможно, способствовало достижению лучших результатов.

В исследовании не указана причина острого фарингита у пациентов. Выявление причины позволило бы оценить эффективность исследуемого препарата в зависимости от причины фарингита.

Будущие исследования должны быть направлены на воспроизведение данных результатов в более крупных популяциях и в течение длительного периода времени. Кроме того, изучение биохимических механизмов, лежащих в основе обезболивающего и противовоспалительного действия эфирных масел, может дать более глубокое представление об их терапевтическом потенциале. Хотя проведенное исследование дает предварительные данные, подтверждающие эффективность сочетания натуральных эфирных масел, в дальнейших работах необходимо изучить влияние длительного применения на безопасность и провести подробные биохимические исследования эфирных масел.

Заключение

Использование двойного слепого метода исследования позволило более объективно оценить эффективность применения масел, поскольку в исследование также включена контрольная группа плацебо. Многообещающие результаты подчеркивают потенциал терапии на основе эфирных масел в лечении фарингита и других воспалительных заболеваний. По мере развития здравоохранения в направлении более персонализированных и устойчивых практик натуральные средства, такие как комбинированные эфирные масла, могут сыграть решающую роль в формировании будущих терапевтических стратегий. Данный сдвиг в сторону интеграции натуральных методов лечения, основанных на фактических данных, может существенно повлиять на результаты лечения пациентов и общее состояние здоровья населения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were

obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Благодарности. Авторы выражают благодарность латвийской фармацевтической компании SIA Solepharm за добровольное предоставление бесплатных образцов масляного препарата (Олефар) и плацебо, что оказало поддержку исследователям.

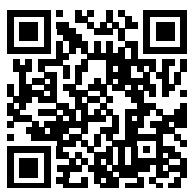
Acknowledgements. The authors would like to thank the Latvian pharmaceutical company SIA Solepharm for a voluntary and free supply of a sample of an oil drug (Olefar) and a placebo, thereby supporting the researchers.

Литература/References

1. Frost HM, McLean HQ, Chow BDW. Variability in Antibiotic Prescribing for Upper Respiratory Illnesses by Provider Specialty. *J Pediatr*. 2018;203:76-85.e8. DOI:10.1016/j.jpeds.2018.07.044
2. Wolford RW, Goyal A, Belgam Syed SY, et al. Pharyngitis. StatPearls Publishing. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519550>. Accessed: 22.08.2024.
3. Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, et al. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9e>Neck and Upper Airway. Table 246-1. Microbial Causes of Acute Pharyngitis. *Access Medicine*. 2020. Available at: <https://login.db.rsu.lv/login?url=https://accessmedicine.mhmedical.com%2FviewLarge.aspx%3Ffigid%3D226631385%26gbosContainerID%3D0%26gbosid%3D0%26groupID%3D0%25C2%25A7ionid%3D221180188>. Accessed: 22.08.2024.
4. Stead W. Symptomatic Treatment of Acute Pharyngitis in Adults. 2023. Available at: https://www-uptodate-com.db.rsu.lv/contents/symptomatic-treatment-of-acute-pharyngitis-in-adults?search=pharyngitis&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2#H2014875. Accessed: 22.08.2024.
5. Faculty of Medicine, Riga Stradiņš University, Riga, Latvia. Local Application of Combined Natural Essential Oils for Pain Relief after Elective Throat Surgery in the Early Postoperative Period. *J Rhinol.-Otol*. 2021;9(1):109-15. DOI:10.12970/2308-7978.2021.09.02
6. Kang HY, Ahn HY, Kang MJ, Hur MH. Effects of aromatherapy on sore throat, nasal symptoms and sleep quality in adults infected with COVID-19: A randomized controlled trial. *Integr Med Res*. 2023;12(4):101001. DOI:10.1016/j.imr.2023.101001
7. Afrin A, Ahmed AU, Zannat KE, et al. Antibacterial Activities of Mint (*Mentha piperita*) Leaf Extracts (Aqueous) Against Two Food Borne infection causing pathogens: *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Mymensingh Med J*. 2023;32(3):659-65.
8. Mertas A, Garbusińska A, Szliszka E, et al. The influence of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) on fluconazole activity against fluconazole-resistant *Candida albicans* strains. *Biomed Res Int*. 2015;2015:590470. DOI:10.1155/2015/590470
9. Preethi KC, Kuttan G, Kuttan R. Anti-inflammatory activity of flower extract of *Calendula officinalis* Linn. and its possible mechanism of action. *Indian J Exp Biol*. 2009;47(2):113-20.
10. Tung YT, Yen PL, Lin CY, Chang ST. Anti-inflammatory activities of essential oils and their constituents from different provenances of indigenous cinnamon (*Cinnamomum osmophloeum*) leaves. *Pharm Biol*. 2010;48(10):1130-6. DOI:10.3109/13880200903527728
11. Faria RL, Cardoso LM, Akisue G, et al. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis* and chlorhexidine against the adherence of microorganisms to sutures after extraction of unerupted third molars. *J Appl Oral Sci*. 2011;19(5):476-82. DOI:10.1590/s1678-77572011000500007
12. Modarresi S, Lukacs MJ, Ghodrati M, et al. A Systematic Review and Synthesis of Psychometric Properties of the Numeric Pain Rating Scale and the Visual Analog Scale for Use in People With Neck Pain. *Clin J Pain*. 2021;38(2):132-48. DOI:10.1097/AJP.0000000000000999

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.09.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.10.2025



OMNIDOCTOR.RU

Особенности ведения пациентов после двусторонней тонзиллэктомии

А.В. Толданов^{✉1}, Г.Н. Никифорова¹, М.В. Свистушкин¹, Е.Д. Куликова², А.В. Гурылева², А.С. Мачихин², В.М. Свистушкин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУН «Научно-технологический центр уникального приборостроения Российской академии наук», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Хронический тонзиллит (ХТ) – хроническое заболевание с местными проявлениями в виде стойкой воспалительной реакции небных миндалин, которое представляет собой достаточно распространенную патологию в человеческой популяции. В ряде случаев таким пациентам показано и проводится хирургическое вмешательство – двусторонняя тонзиллэктомия (ДТ), наиболее грозным осложнением которой является кровотечение из миндаликовых ниш. Современные мероприятия, направленные на профилактику и остановку кровотечения, к сожалению, не всегда адекватно решают данную проблему. Тема контроля послеоперационного течения и ускорения регенеративных процессов после удаления небных миндалин остается актуальной.

Цель. Оценить влияние на течение раневого процесса после ДТ применения топического гемостатического препарата комплексного действия на основе, в том числе, результатов цифровых оптических методов оценки кровенаполнения.

Материалы и методы. Исследование проводили в Клинике болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). В исследование включены 140 (100%) пациентов в возрасте 18–66 лет, из них 60 (42%) – мужчины, 80 (57%) – женщины, которым по медицинским показаниям выполнена ДТ. В качестве комплексного гемостатического препарата использовали 1% водный раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты, содержащий наночастицы серебра. Все наблюдаемые пациенты разделены на 3 группы: группу 1 или контрольную, в которой препарат не применяли, группу 2 с местным применением препарата интраоперационно, группу 3 с местным применением препарата интраоперационно и в послеоперационный период. Всем больным проводили оценку боли по Визуальной аналоговой шкале лицевой боли по Вонгу–Бейкеру, цитологическое исследование с поверхности миндаликовой ниши, цифровую визуальную оценку состояния послеоперационного поля. В качестве цифрового оптического метода оценки кровенаполнения применяли бесконтактную фотоплетизмографию.

Результаты. В ходе исследования показаны уменьшение болевых ощущений в глотке, повышение фагоцитоза бактерий, ускорение отхождения фибрина, появления фибробластов и перехода лейкоцитарной реакции к полиморфноклеточной в обеих группах с местным применением исследуемого препарата. Степень выраженности указанных эффектов была выше у пациентов, которые применяли интраоперационно и в послеоперационный период 1% водный раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты, содержащий наночастицы серебра. Продemonстрирована возможность проведения неинвазивной количественной оценки кровенаполнения тканей слизистой оболочки полости рта, труднодоступных для традиционных методов визуализации, без причинения дискомфорта пациенту. Предложенный подход может дополнить существующие методы ведения пациентов после ДТ в клинической практике.

Заключение. В клинических условиях продемонстрированы эффективность и безопасность нового комплексного подхода к ведению пациентов после ДТ, основанного на применении гемостатического препарата 1% водного раствора неполной серебряной соли полиакриловой кислоты, содержащего наночастицы серебра, для профилактики кровотечений и ускорения регенерации, а также метода фотоплетизмографии для неинвазивной количественной оценки кровенаполнения миндаликовых ниш в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, двусторонняя тонзиллэктомия, фотоплетизмография, неинвазивная диагностика, гемостатический раствор

Для цитирования: Толданов А.В., Никифорова Г.Н., Свистушкин М.В., Куликова Е.Д., Гурылева А.В., Мачихин А.С., Свистушкин В.М. Особенности ведения пациентов после двусторонней тонзиллэктомии. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):561–569. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203486

Информация об авторах / Information about the authors

✉Толданов Алексей Владимирович – врач-оториноларинголог, зав. оперблоком Клиники болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: toldanov_a_v@staff.sechenov.ru

Никифорова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Свистушкин Михаил Валерьевич – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Куликова Евгения Денисовна – инженер-исследователь лаб. биомедицинских приборов ФГБУН НТЦ УП РАН

Гурылева Анастасия Валентиновна – канд. техн. наук, науч. сотр. лаб. биомедицинских приборов ФГБУН НТЦ УП РАН

Мачихин Александр Сергеевич – д-р техн. наук, проф., зав. лаб. биомедицинских приборов ФГБУН НТЦ УП РАН

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉Alexey V. Toldanov – otorhinolaryngologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: toldanov_a_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-6164-8594

Galina N. Nikiforova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-8617-0179

Mikhail V. Svistushkin – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-8552-1395

Evgeniia D. Kulikova – research engineer, Scientific and Technological Center of Unique Instrumentation of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0009-0005-0595-4422

Anastasia V. Guryleva – Cand. Sci. (Techn.), Scientific and Technological Center of Unique Instrumentation of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0003-2239-3725

Alexander S. Machikhin – D. Sci. (Techn.), Prof., Scientific and Technological Center of Unique Instrumentation of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-2864-3214

Valery M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-7414-1293

Postoperative management of patients after bilateral tonsillectomy

Alexey V. Toldanov^{✉1}, Galina N. Nikiforova¹, Mikhail V. Svistushkin¹, Evgeniia D. Kulikova², Anastasia V. Guryleva², Alexander S. Machikhin², Valery M. Svistushkin¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Scientific and Technological Center of Unique Instrumentation of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Background. Chronic tonsillitis is a chronic disease with local manifestations in the form of a persistent inflammatory reaction of the palatine tonsils, a fairly common pathology in the human population. In some cases, such patients are shown and undergoing surgical intervention – bilateral tonsillectomy (BT), the most serious complication of which is bleeding from the amygdala niches. Unfortunately, modern measures aimed at preventing and stopping bleeding do not always adequately solve this problem. The topic of postoperative control and acceleration of regenerative processes after removal of palatine tonsils remains relevant.

Aim. To evaluate the effect on the course of the wound process after BT of the use of a topical complex hemostatic drug based, among other things, on the results of digital optical methods for assessing blood supply.

Materials and methods. The study was conducted at the Clinic of Ear, Throat and Nose Diseases at Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). The study included 140 (100%) patients aged 18 to 66 years, including 60 (42%) men and 80 (57%) women who underwent BT for medical reasons. A 1% aqueous solution of an incomplete silver salt of polyacrylic acid containing silver nanoparticles was used as a complex hemostatic preparation. All observed patients were divided into 3 groups: a control group 1 without the use of the drug, a group 2 with topical intraoperative use of the drug, a group 3 with topical intraoperative and postoperative use of the drug. All patients underwent pain assessment using the Wong–Baker visual analogue facial pain scale, cytological examination from the surface of the amygdala niche, and digital visual assessment of the condition of the postoperative field. Contactless photoplethysmography was used as a digital optical method for assessing blood supply.

Results. The study showed a decrease in pain in the pharynx, an increase in bacterial phagocytosis, an acceleration of fibrin release, the appearance of fibroblasts and the transition of the leukocyte reaction to polymorphocellular in both groups with topical application of the studied drug. The severity of these effects was higher in patients who received intraoperatively and in the postoperative period. The possibility of carrying out a noninvasive quantitative assessment of blood filling of the oral mucosa tissues, which are difficult to access for traditional imaging methods, without causing discomfort to the patient is demonstrated. The proposed approach can complement the existing methods of managing patients after BT in clinical practice.

Conclusion. In clinical conditions, the effectiveness and safety of a new integrated approach to the management of patients after BT, based on the use of the hemostatic drug Hemoblock to prevent bleeding and accelerate regeneration, as well as the photoplethysmography method for noninvasive quantitative assessment of blood filling of amygdala niches in the postoperative period, has been demonstrated.

Keywords: chronic tonsillitis, bilateral tonsillectomy, photoplethysmography, noninvasive diagnostics, hemostatic solution

For citation: Toldanov AV, Nikiforova GN, Svistushkin MV, Kulikova ED, Guryleva AV, Machikhin AS, Svistushkin VM. Postoperative management of patients after bilateral tonsillectomy. *Consilium Medicum*. 2025;27(9):561–569. DOI: 10.26442/20751753.2025.9.203486

Введение

Хронический тонзиллит (ХТ) – это инфекционно-аллергическое заболевание с местными проявлениями в виде стойкой воспалительной реакции небных миндалин, приводящее к угнетению неспецифических факторов естественной резистентности организма, нарушению гуморального и клеточного звеньев иммунитета с общей токсико-аллергической реакцией и периодическими обострениями в виде ангин [1]. ХТ является одним из наиболее распространенных заболеваний ЛОР-органов. В разных странах, согласно данным эпидемиологических исследований, заболеваемость ХТ составляет 5–40% [2–6]. В нашей работе мы использовали классификацию, предложенную Б.С. Преображенским и В.Т. Пальчуном, в которой рассматриваются простая, токсико-аллергическая форма ХТ 1-й степени (ТАФ I) и токсико-аллергическая форма ХТ 2-й степени (ТАФ II). Так, ТАФ II характеризуется стойкими функциональными нарушениями в работе органов, которые проявляются как в момент обострения ХТ, так и вне его. Кроме того, для ТАФ II характерно наличие эпизодов паратонзиллярного абсцесса в анамнезе и/или сопутствующих сопряженных заболеваний (ревматизма, приобретенных пороков сердца, артрита и т.д.). При ТАФ II рекомендуется двусторонняя тонзиллэктомия (ДТ), а в послеоперационном периоде таким больным необходим контроль раневого процесса в глотке до 10 дней [7].

Одно из самых распространенных хирургических вмешательств в мире – ДТ, которое впервые упоминают в документах, датированных более 2 тыс. лет назад [8, 9]. На долю ДТ приходится 20–40% всех хирургических вмешательств на ЛОР-органах. Одним из основных осложнений, разви-

вающихся как во время операции, так и после нее, является кровотечение, которое происходит в 1,5–5% случаев. В структуре смертности, связанной с удалением небных миндалин, кровотечениям также принадлежит ведущее место [10, 11]. А. Stevenson и соавт. (2012 г.) проанализировали данные исходов после ДТ за 26 лет (в 1984–2010 гг. в г. Дэйтоне, США) и выявили, что эпизоды кровотечения после ДТ отмечены у 33,7% больных, а послеоперационное кровотечение стало наиболее частой причиной смерти пациентов – в 54,2% случаев [12].

Кровотечения после ДТ подразделяют на первичные, которые возникают во время нее, и вторичные, появляющиеся в послеоперационном периоде. Вторичные кровотечения могут быть ранними (в течение 24 ч) и поздними (более чем через 24 ч после операции). Если сравнивать распространенность первичных (ранних) и вторичных (поздних) кровотечений, то, по результатам большинства исследований, вторичные отмечаются более часто. По мнению R. Howells и соавт., поздние кровотечения обычно наблюдаются в период между 5 и 10-м днями после операции [13]. Считается, что послеоперационное кровотечение, возникающее в первые часы после операции, происходит в результате неадекватной хирургической техники и гемостаза, в то время как позднее послеоперационное кровотечение – вследствие отхождения фибриновых пленок, что обусловлено не только хирургической техникой удаления небных миндалин, но и рядом предрасполагающих факторов, зависящих, в том числе, и от самого пациента. Необходимо отметить, что инфицирование области миндаликовой ниши в послеоперационном периоде также может приводить к изъязвлению стенки сосуда, ее эрозии и способствовать возникновению поздних кровотечений [13–21].

В настоящее время, по данным литературы, описано множество способов остановки кровотечения в ходе ДТ, а также методов ускорения регенеративного процесса в послеоперационном периоде. Среди гемостатических мероприятий наиболее распространены механические методы остановки кровотечения, такие как тампонада ниш марлевыми тампонами или удаленной миндалиной, сшивание передних и задних небных дужек, коагуляция сосудов, обработка ниш излучением хирургических лазеров, лигирование сосудов, укладка на раневую поверхность небных ниш гемостатической салфетки на основе солей железа и обогащенной тромбоцитами плазмы. Применяют различные медикаментозные средства местного и общего действия, среди которых системные гемостатики – Дицинон, аминокaproновая кислота, Андроксон, аминокетилбензойная кислота, перекись водорода, аprotинин, транексамовая кислота, применяются инфильтрация ниши эпсилон-аминокaproновой кислотой, лиофилизированная викасолная плазма, пасты на основе субгаллата висмута, тромбопластин, гемостатическая губка, промышленно выпускаемые фибриновые клеи, гели и т.д. [22–32].

В последние годы в различных литературных источниках все чаще упоминается в качестве средства для остановки капиллярных и паренхиматозных кровотечений препарат Гемоблок, который представляет собой 1% водный раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты, содержащий наночастицы серебра, оказывающий гемостатический, бактерицидный, противовирусный и противогрибковый эффекты. Препарат действует местно, не проникает в системный кровоток, не содержит компонентов животного происхождения, не проявляет раздражающего, прижигающего, вяжущего, токсического, резорбтивного или аллергенного действия, а также побочного действия на ткани. Препарат не требует дополнительного оборудования при использовании, не ухудшает визуализацию в области нанесения, не приводит к тромбообразованию, повышению скорости оседания эритроцитов [33–37]. Действие на раневые поверхности изучали врачи различных клинических специальностей (хирургии, эндоскопии, гинекологии и офтальмологии), а также имеется несколько публикаций, посвященных применению данного препарата при операциях у больных с ХТ. В.Г. Лейзерман и соавт. в 2020 г. опубликовали исследование, в которое вошли 325 пациентов, в результате которого они сделали вывод о том, что препарат позволяет не только оптимизировать процесс ДТ, но и предупредить возможные осложнения, ускорить заживление тонзиллярной ниши, сократить сроки трудовой и социальной реабилитации [38]. Схожие данные продемонстрировали Д.С. Пшеников и соавт. в 2020 и 2024 г. [39, 40]. Однако в существующих публикациях недостаточно информации о методах остановки кровотечения в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде, отсутствуют оценки сроков кровотечения и отдаленных результатов лечения. Соответственно, результаты использования препарата Гемоблок у больных после ДТ по поводу ХТ должным образом не оценивали, в том числе и в отдаленном периоде.

Послеоперационный уход за пациентом и профилактика послеоперационных кровотечений являются важными этапами лечения, которые могут быть оптимизированы не только с точки зрения медикаментозного лечения, но и на основе повышения эффективности мониторинга течения раневого процесса в тонзиллярных нишах. Мезофарингоскопия в данном случае является наиболее распространенным методом контроля, однако дает только качественную оценку, в значительной степени зависящую от опыта врача. Измерение тканевой перфузии – полезный диагностический параметр ран, который может помочь определить их способность к заживлению [41]. В настоящее время для бесконтактной, производительной и объективной ди-

агностики раневой поверхности набирают популярность неинвазивные оптические методы, к которым относятся лазерная доплеровская визуализация перфузии [42], лазерная спекл-диагностика [43], методы анализа хемилуминесценции, конфокальная лазерная эндомикроскопия [44], автофлуоресценции [45] и т.д. Перечисленные подходы к контролю состояния слизистой оболочки (СО) подразумевают сложную организацию регистрации данных, введение в ткани дополнительных веществ либо обладают недостаточной чувствительностью и точностью.

Одним из перспективных методов оценки состояния мягких тканей глотки является фотоплетизмография, которая основана на регистрации в течение ограниченного времени и последующем анализе изображений исследуемой ткани, позволяющем оценить изменение во времени объема крови в микроциркуляторном русле исследуемой ткани, или перфузии [46]. Интенсивность пикселей последовательности изображений зависит от количества отраженного от ткани излучения, изменяющегося в зависимости от объема протекающей крови и, как следствие, оптической плотности. Фотоплетизмография – простой в технической реализации, достаточно чувствительный и быстрый метод [47], основным недостатком которого является сильная зависимость от артефактов движения объекта в кадре.

Учитывая сказанное, остается актуальной проблема контроля и ускорения течения раневого процесса, а также снижения болевых ощущений после тонзиллэктомии, при этом существующие методы, направленные на профилактику и остановку интраоперационных и послеоперационных кровотечений при тонзиллэктомии, в полной мере не решили данную проблему.

Цель исследования – оценка влияния на течение раневого процесса после ДТ новых подходов к контролю и ускорению заживления, в частности местного применения гемостатических препаратов комплексного действия и цифровых оптических методов оценки кровенаполнения. Полученные в исследовании данные могут лечь в основу разработки новой методики ведения пациентов при ДТ.

Материалы и методы

Исследуемый препарат

В качестве гемостатического препарата в исследовании использовали 1% водный раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты, содержащий наночастицы серебра. При взаимодействии с белками плазмы крови, главным образом с альбумином, препарат формирует на раневой поверхности полимерный комплекс (полиакриловую матричную структуру, связанную с молекулами альбумина). Такая структура упаковывается в несколько микрослоев, создавая прочную полиметакрилатную пленку на поверхности раны. Агрегаты белков могут составлять до 1000 молекул и создавать пленку толщиной до 1 микрона (мкм). Весь процесс создания первичной матрицы и интеграции белковых комплексов начинается с первых секунд и занимает до 2 мин. В дальнейшем поверхностная структура «препарат – белок» замещается фибрином. При образовании полимерного комплекса наступает гемостаз. Полиметакрилатная пленка не видима невооруженным глазом, биodeградирует естественным путем в течение 1 сут. Практически одновременно с формированием устойчивой поверхностной пленки начинается процесс фибринизации/коллагенизации, а полная коллагенизация поверхности происходит за 2–3 сут. Препарат за счет наличия в составе наночастиц серебра обладает бактерицидным, противовирусным и противогрибковым действиями. Бактерицидный эффект проявляется в отношении большинства известных грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Moraxella* spp. и других, грибковой флоры (*Candida* spp. и иных), а так-

же к устойчивым внутрибольничным штаммам бактерий. Гемоблок препятствует развитию раневой инфекции, а раны заживают первичным натяжением шва без нагноений [33–37].

Экспериментальная выборка

В исследование, проводимое в Клинике болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), включены 140 (100%) пациентов в возрасте 18–66 лет, из них 60 (42%) – мужчины, 80 (57%) – женщины с ТАФ II ХТ. Диагноз во всех случаях устанавливали на основании жалоб, анамнеза, клинической картины, стандартного оториноларингологического осмотра с цифровой визуализацией и результатов лабораторных исследований. Критериями включения в исследование стали возраст 18–70 лет, наличие ТАФ II ХТ, согласие пациента на проведение лечения в соответствии с клиническими рекомендациями Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов и участие в данном клиническом исследовании.

В зависимости от вариантов ведения во время операции и в послеоперационном периоде все пациенты, включенные в исследование, разделены на 3 группы.

Группу 1 или контрольную составили 35 человек, средний возраст которых – 30 лет, из них 18 – женщины (средний возраст – 32 года), 17 – мужчины (средний возраст – 29 лет). В данной группе 1% водный раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты, содержащий наночастицы серебра, не применяли.

Группу 2 составили 35 человек, средний возраст которых – 30 лет, из них 20 – женщины (средний возраст – 31 год), 15 – мужчины (средний возраст – 30 лет). В данной группе 1% водный раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты, содержащий наночастицы серебра, применяли только интраоперационно.

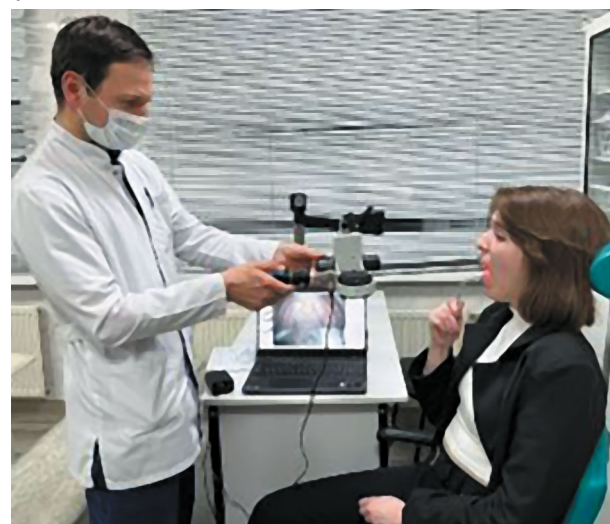
Группу 3 составили 70 пациентов, средний возраст которых – 32 года, из них 39 – женщины (средний возраст – 33 года), 31 – мужчины (средний возраст – 31 год). В данной группе 1% водный раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты, содержащий наночастицы серебра, применяли интраоперационно и в послеоперационном периоде.

Протокол исследования

Всем пациентам выполнена ДТ по классической методике под общим обезболиванием (под эндотрахеальным наркозом). В группе 1 гемостаз осуществляли стандартными методами: радиоволновой коагуляцией кровоточащих участков, прижатием марлевых тампонов, прошиванием небных дужек. В группе 2 на область миндалинков ниш путем орошения и установки смоченных стерильных марлевых тампонов наносили 1–2 мин в объеме 2–3 мл 1% водный раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты, содержащий наночастицы серебра. В группе 3 интраоперационно препарат наносили так же, как и в группе 2, и дополнительно в послеоперационном периоде орошали миндаликовые ниши 2–3 мл препарата в день до полного отхождения фибрина.

В послеоперационном периоде на всех пациентов в течение первых 7 сут заполняли анкеты с оценкой выраженности клинических проявлений (показателей фибрина, отека СО, наличия сгустков крови и эпителизации). В анкете также отражали болевые ощущения (пробу глотка и Визуальную аналоговую шкалу), количество обезболивающих препаратов, примененных по просьбе пациента, учитывали каждый эпизод кровотечения. Проводили документирование фарингоскопической картины при помощи эндофотографии со дня поступления до полного отхождения фибрина. Осуществляли регистрацию количественных характеристик тканей методом фотоплетизмографии.

Рис. 1. Экспериментальная установка для неинвазивного мониторинга кровенаполнения СО тонзиллярных ниш:
а – схема; б – реализация.



Материалом для цитологического исследования стали мазки-отпечатки из тонзиллярных ниш. Материал извлекали из раны поролоновым тупфером и наносили на обезжиренные предметные стекла. Полученный материал после предварительного высыхания на воздухе окрашивали Азур-эозином по Паппенгейму и исследовали с помощью светового микроскопа [48, 49].

Фотоплетизмографическое исследование

Фотоплетизмография позволяет бесконтактно и неинвазивно регистрировать изменения кровенаполнения поверхностных слоев тканей на основе анализа изменения их оптических характеристик [50]. Вызванные работой сердца периодические колебания объема крови в исследуемых тканях приводят к изменению соотношения поглощенного и обратно рассеянного тканями излучения [51]. Регистрация обратно рассеянного излучения, например в виде изображений тканей с помощью цифровой камеры, при контролируемом освещении позволяет оценивать изменения в кровенаполнении. Наиболее частым объектом измерений в фотоплетизмографическом исследовании стали кожные покровы, однако существуют работы, показываю-

Рис. 2. Пример исходного изображения (а), выделенной гиперемированной области СО (b), исходный сигнал, фотоплетизмограмма и Фурье-спектр фотоплетизмограммы гиперемированной области (с).

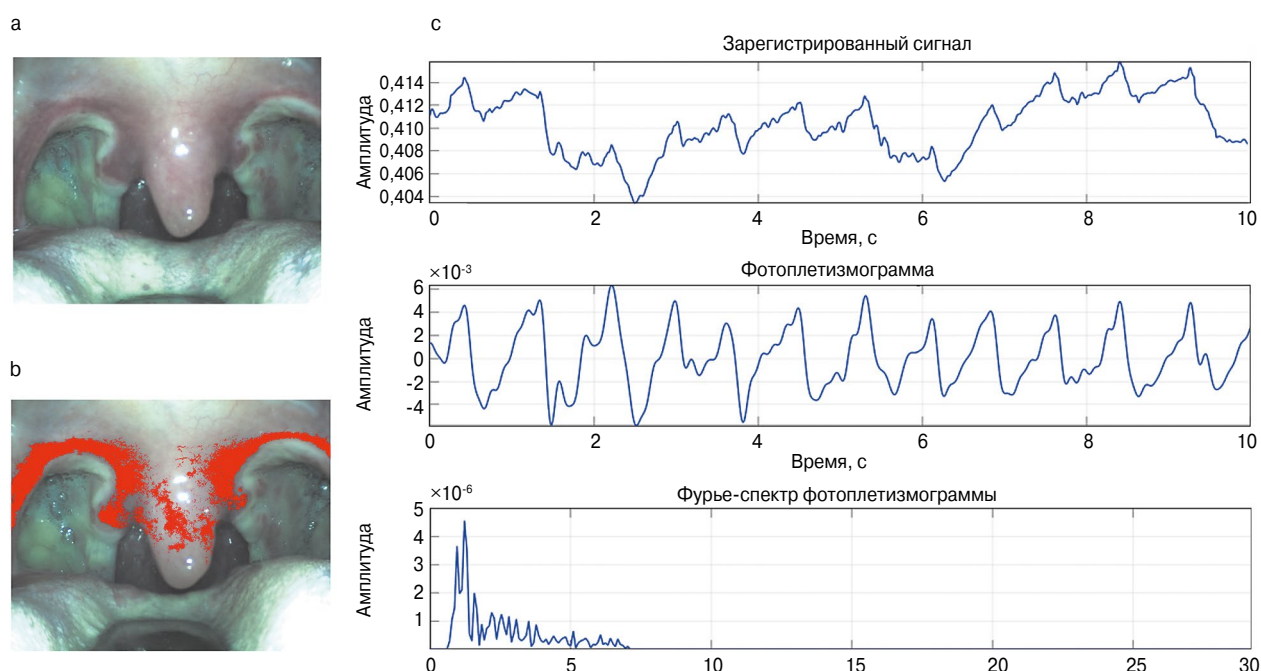


Рис. 3. Данные клинического наблюдения: а – оценка боли; b – оценка отхождения фибрина; с – оценка эпителизации; d – оценка отека по дням.

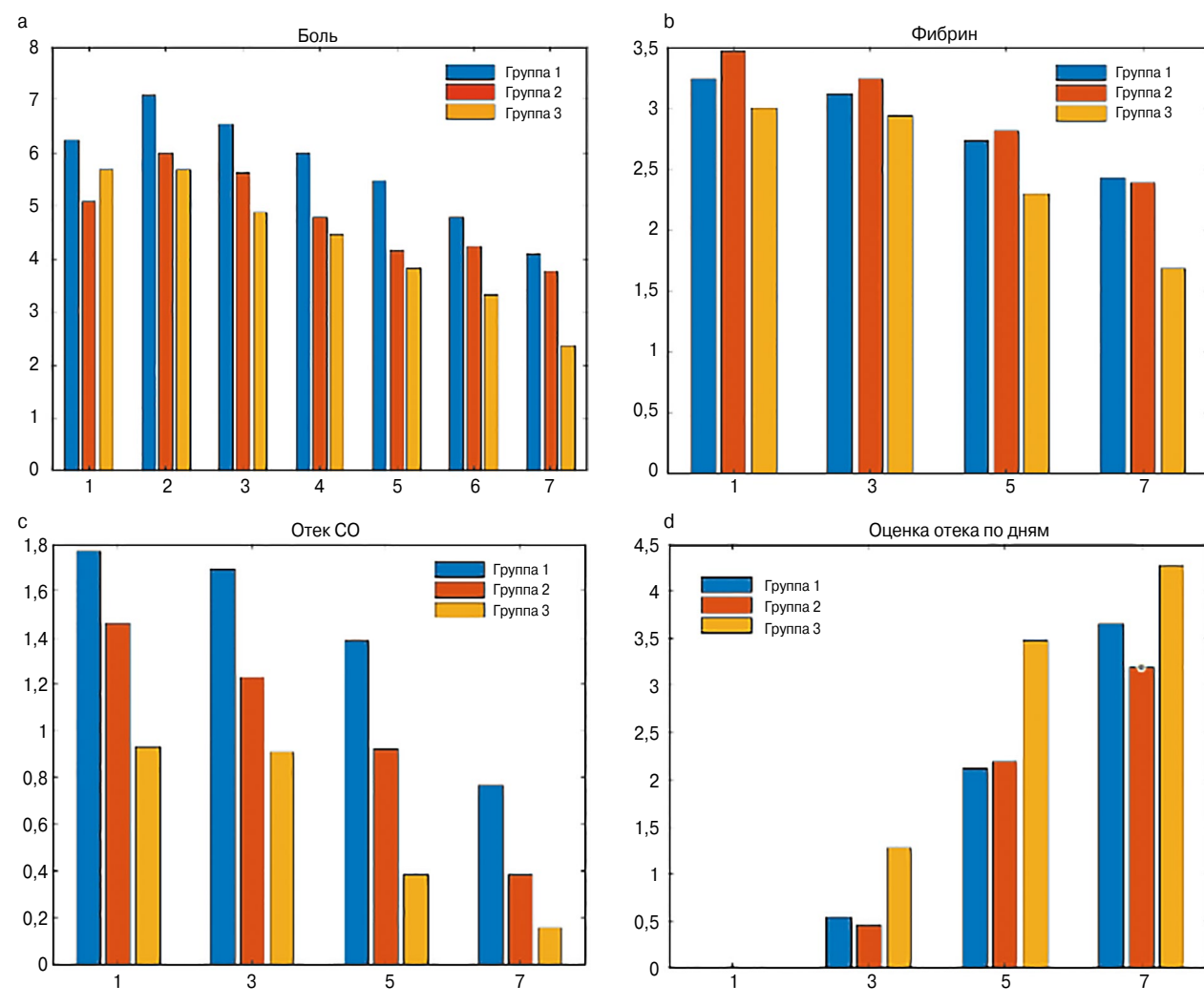
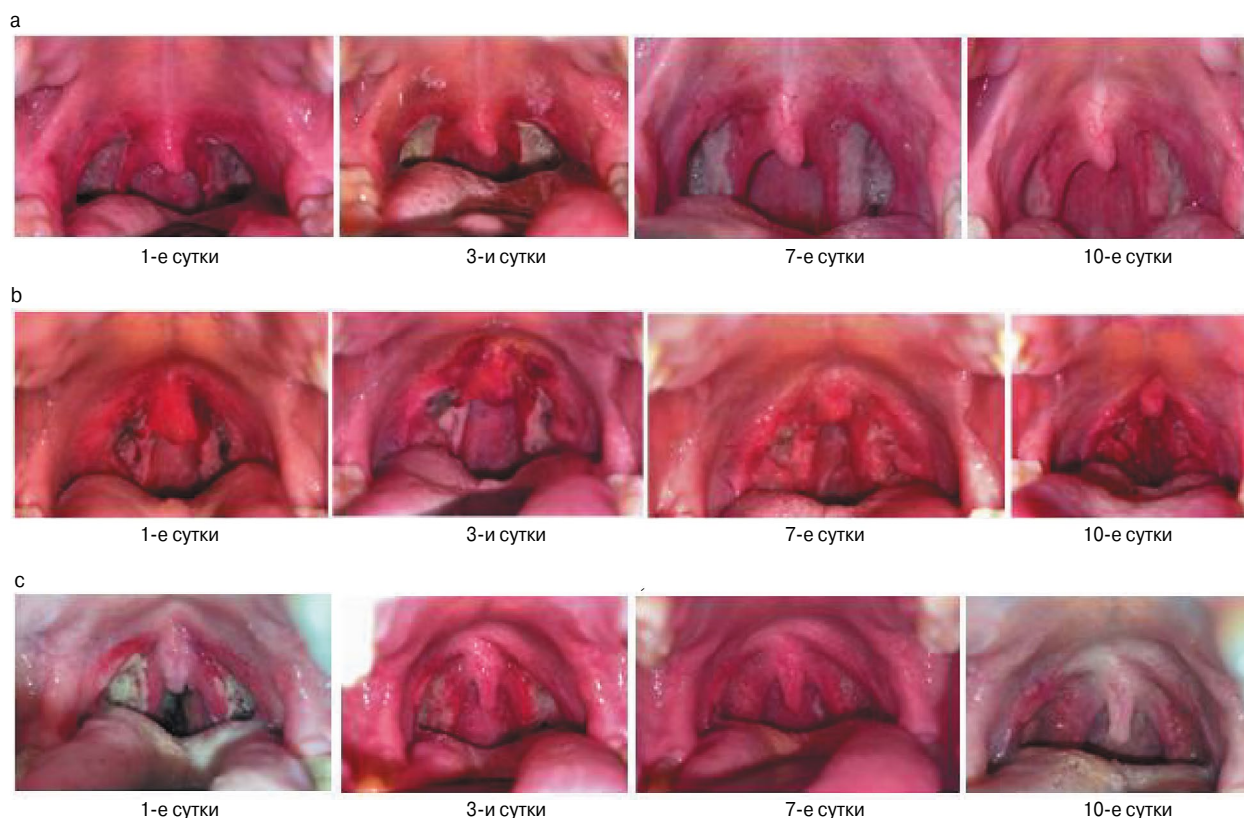


Рис. 4. Примеры динамики заживления послеоперационных ран: а – в группе 1; б – в группе 2; с – в группе 3.

щие возможность контроля кровенаполнения внутренних органов и отдельных областей полости рта [52–54]. В настоящее время в научной литературе отсутствуют данные об использовании метода фотоплетизмографии для контроля состояния тонзиллярных ниш в послеоперационном периоде. Для количественной оценки и визуализации кровенаполнения тканей указанным методом совместно с ФГБУН НТЦ УП РАН разработана соответствующая зондовая экспериментальная установка (рис. 1).

Ключевыми элементами системы являются эндоскопический зонд, обладающий полем зрения 60°, белые светодиодные источники излучения на дистальном конце, необходимые для устранения зеркальной составляющей скрещенных поляризаторов, и заokuлярный модуль для регистрации изображений, включающий объектив с фокусным расстоянием 35 мм и видеокамеру. Зонд закрепляли на штативе с возможностью его поворота в трех плоскостях. Пациент находился на стуле с подголовником в комфортном положении. Во время съемки язык фиксировали шпатель. Зонд вводили в ротовую полость на 20–30 мм, изображения тонзиллярных ниш записывали в течение 10 с с частотой кадров 60 Гц, всего регистрировали 600 кадров. Обработку зарегистрированной последовательности кадров проводили в MATLAB с помощью оригинального алгоритма, подробно описанного А. Guryleva и соавт. (2024 г.) [55], включающего коррекцию межкадровых смещений исследуемой области, определение гиперемизированной области, покадровое вычисление среднего значения интенсивности пикселей в выделенной области. Полученный сигнал из усредненных значений подвергали Фурье-фильтрации в диапазоне частот, соответствующих сердечной активности. Отфильтрованный сигнал представлял собой фотоплетизмограмму, отражающую изменение кровенаполнения исследуемых тканей во времени (рис. 2.). В качестве метрики кровенаполнения использовали амплитуду фотоплетизмограммы. Съемку тонзиллярных ниш пациентов проводили на 1, 3 и 7-й дни после операции.

Результаты и обсуждение

Данные клинического наблюдения, а именно динамика боли, отхождения фибрина, эпителизации и отека по дням, проанализированы по отдельным группам пациентов и дням наблюдения: определены средние, минимальные и максимальные значения. Результаты представлены на рис. 3. В ходе проведенного исследования отмечено, что в группе 3, т.е. у пациентов, которые получали препарат интраоперационно и в послеоперационный период, снились болевые ощущения в глотке (рис. 3, а), наблюдались более быстрое отхождение фибрина (рис. 3, б), уменьшение отека СО (рис. 3, с), более активная эпителизация раневой поверхности (рис. 3, д) относительно контрольной группы. В группе 2 наблюдали те же эффекты, но в менее выраженной форме.

На ускорение процесса уменьшения отека, регенерации послеоперационной области, отхождение фибрина также указывают данные фарингоскопической картины при помощи фотোগафии. Динамика заживления в разных группах на 1, 3, 7, 10-е сутки показана на рис. 4.

В результате цитологического исследования препаратов мазков – отпечатков с миндалинковых ниш (рис. 5) – определено, что после применения препарата увеличивается количество незрелых клеток (глубоких слоев) многослойного плоского эпителия. Отмечается скопление глубоких слоев многослойного плоского эпителия, умеренно выражена полиморфноклеточная лейкоцитарная реакция (сегментоядерные нейтрофилы, гистиоциты, лимфоциты) (см. рис. 5, а, б). Отмечается полиморфизм лейкоцитарной реакции: несмотря на значительное преобладание сегментоядерных нейтрофилов, увеличивается количество гистиоцитов и лимфоцитов и появляются эозинофилы (см. рис. 5, с). Препарат стимулирует эпителизацию раневой поверхности (увеличивается количество клеток плоского эпителия, в ряде случаев отмечается плоскоклеточная метаплазия); см. рис. 5, д. Появляются фибробласты (см. рис. 5, е). Стимулируется фагоцитоз

Рис. 5. Изображения цитологических препаратов. Мазки-отпечатки с миндаликовой ниши после применения гемостатического препарата. Окраска Азур-эозин. х40: *a* – увеличение количества незрелых клеток (глубоких слоев) многослойного плоского эпителия; *b* – скопление незрелых клеток многослойного плоского эпителия; *c* – сегментоядерные нейтрофилы; *d* – элементы плоскоклеточной метаплазии, поверхностные клетки многослойного плоского эпителия, небольшое количество лейкоцитов; *e* – клетки типа фибробластов отростчатой формы, умеренно выраженная лейкоцитарная реакция; *f* – фагоцитоз бактерий.

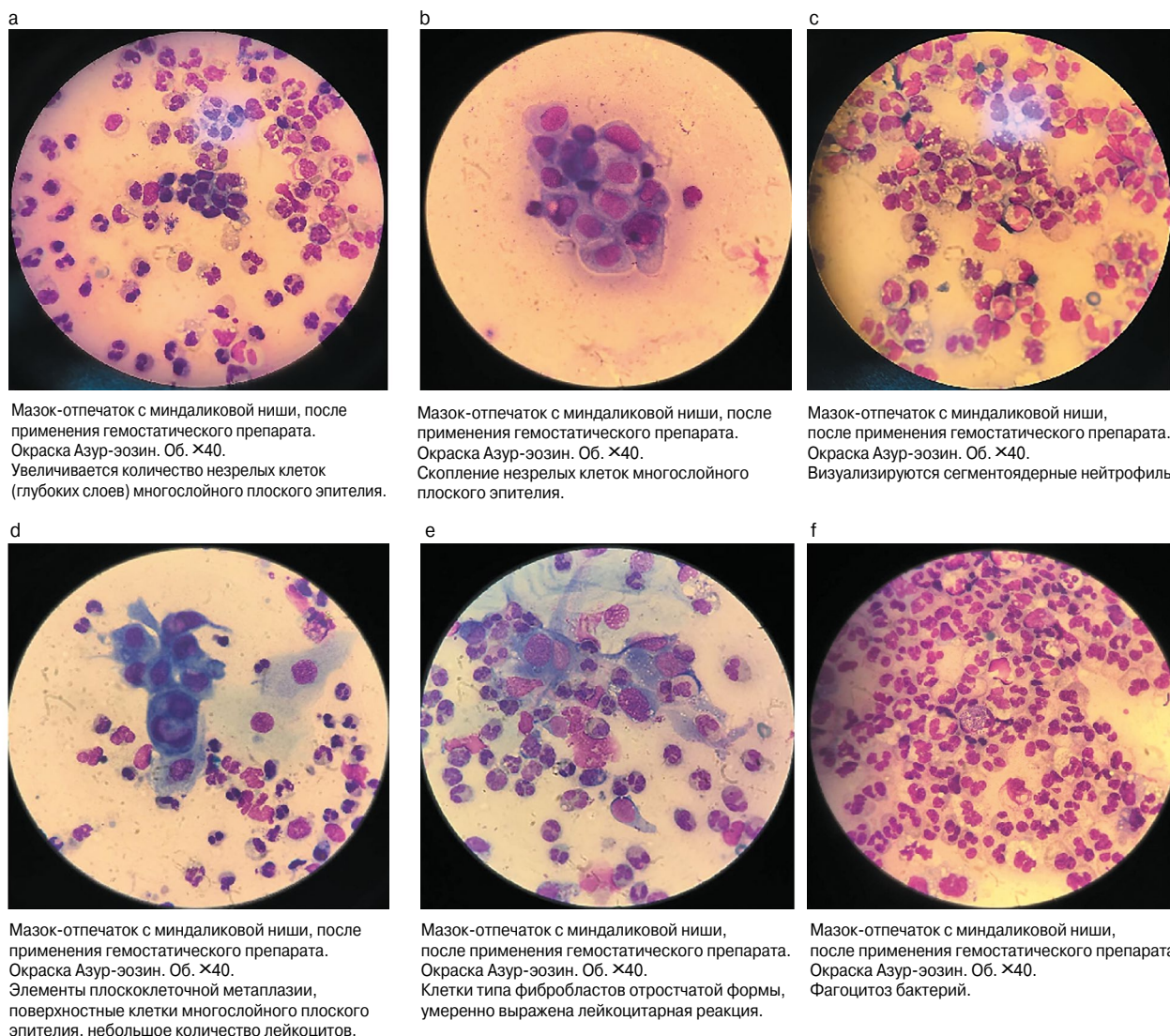
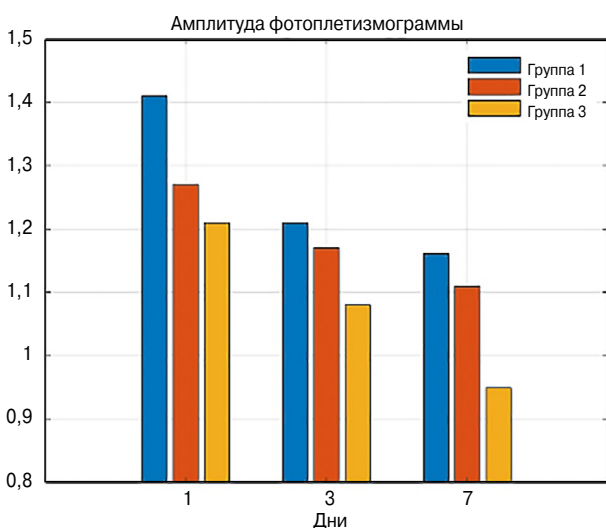


Рис. 6. Сравнение значений амплитуды фотоплетизмограммы по группам.



бактерий (см. рис. 5, *f*), активизируются сегментоядерные нейтрофилы (большое количество клеток с вакуолизацией цитоплазмы).

Количественную оценку кровенаполнения тканей послеоперационной раны, полученную с помощью фотоплетизмографии, проводили по отдельным группам пациентов в указанные ранее дни наблюдения. Для каждого набора данных определены средние, минимальные и максимальные значения (рис. 6). Изменение величины амплитуды фотоплетизмограммы по дням соответствует динамике снижения показателей для соответствующей группы (см. рис. 3). Измерения до и после обработки тонзиллярных ниш могут свидетельствовать о быстром отклике тканей на воздействие препаратом.

Заключение

Исследование показало, что применение местного гемостатического препарата 1% водного раствора неполной серебряной соли полиакриловой кислоты с наночастицами безопасно, позволяет повысить эффективность течения раневого процесса миндаликовых ниш в отношении большинства традиционно оцениваемых показателей и, соответственно, ускорить процессы заживления. Результа-

ты данной работы продемонстрировали, что метод фотоплетизмографии и предложенное аппаратно-программное обеспечение позволяют провести неинвазивную и количественную оценки кровенаполнения тканей СО полости рта, труднодоступных для традиционных инструментальных методов. Данные фотоплетизмографического исследования соответствуют результатам стандартного клинического наблюдения, однако повышают объективность и скорость исследования, а также его комфортность для пациента. Предложенный комплексный подход к ведению больных после ДТ, основанный на применении гемостатического препарата с целью профилактики кровотечений и ускорения регенерации послеоперационной раны, а также метода фотоплетизмографии для неинвазивной количественной оценки кровенаполнения в тканях послеоперационной раны, может дополнить существующие традиционные варианты планирования, ведения и лечения хирургических пациентов в клинической практике.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.В. Толданов – валидация, исследование, ресурсы, написание – первоначальный черновик, визуализация; Г.Н. Никифорова – валидация, рецензирование, редактирование; М.В. Свистушкин – валидация; Е.Д. Куликова – исследование, визуализация; А.В. Гурылева – методология, формальный анализ, курирование данных, написание – рецензирование и редактирование; А.С. Мачихин – методология, валидация, руководство; В.М. Свистушкин – концептуализация, методология, валидация, руководство.

Authors' contribution. The author declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.V. Toldanov – validation, research, resources, writing of the initial draft, visualization; G.N. Nikiforova – validation, review, editing; M.V. Svistushkin – validation; E.D. Kulikova – research, visualization; A.V. Guryleva – methodology, formal analysis, data curation, writing, reviewing, and editing; A.S. Machikhin – methodology, validation, management; V.M. Svistushkin – conceptualization, methodology, validation, management.

Источник финансирования. Работа в части разработки и применения аппаратно-программных средств для проведения фотоплетизмографического исследования выполнена в рамках Государственного задания ФГБУН НТИЦ УП РАН (FFNS-2025-0008). Результаты работы получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования ФГБУН НТИЦ УП РАН.

Funding source. The work on the development and use of hardware and software for photoplethysmography examination was conducted as part of the State Assignment of the Scientific and Technological Centre of Unique Instrumentation of the Russian Academy of Sciences (FFNS-2025-0008). The study results were obtained using the equipment of the Shared Research Facility of the Scientific and Technological Centre of Unique Instrumentation of the Russian Academy of Sciences.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол №04-24 от 21.02.2024. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); protocol №04-24 dated 21.02.2024. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Преображенский Б.С., Попова А.М. Ангина, хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания. М.: Наука, 1970 [Preobrazhenskii BS, Popova AM. Angina, khronicheskii tonzillit i sopriazhennye s nim zabolevaniia. Moscow: Nauka, 1970 (in Russian)].
2. Хамзалиева Р.Б. Динамические показатели хирургической активности при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии*. 2007;2:28-9 [Khamzalieva RB. Dinamicheskie pokazateli khirurgicheskoi aktivnosti pri khronicheskom tonzillite. *Vestnik otorinolaringologii*. 2007;2:28-9 (in Russian)].
3. Крюков А.И., Изотова Г.Н., Захарова А.Ф., и др. Актуальность проблем хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2009;5:4-6 [Kriukov AI, Izotova GN, Zakharova AF, et al. Aktual'nost' problem khronicheskogo tonzillita. *Vestnik otorinolaringologii*. 2009;5:4-6 (in Russian)].
4. Пальчун В.Т. Оториноларингология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Pal'chun VT. Otorinolaringologiya: natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
5. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 [Pal'chun VT, Luchikhin LA, Kriukov AI. Vospalitel'nye zabolevaniia glotki. Moscow: GEOTAR-Media, 2007 (in Russian)].
6. Цветков Э.А. Адено tonsиллиты и их осложнения у детей. Лимфоэпителиальное глоточное кольцо в норме и при патологии. СПб.: ЭЛБИ, 2003 [Tsvetkov EA. Adenotonsillity i ikh oslozhneniia u detei. Limfoepitelial'noe glotochnoe kol'tso v norme i pri patologii. Saint Petersburg: ELBI, 2003 (in Russian)].
7. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Топоркова Л.А. Место современных препаратов с направленным действием в лечении пациентов с тонзиллярной патологией. *Медицинский Совет*. 2018;(8):36-40 [Svistushkin VM, Nikiforova GN, Toporkova LA. The role of modern drugs of targeted action in the management of patients with tonsillar pathology. *Medical Council*. 2018;(8):36-40 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701x-2018-8-36-40
8. Oron Y, Marom T, Russo E, et al. Don't overlook the complications of tonsillectomy. *J Fam Pract*. 2010;59(10):E4-9.
9. McNeill RA. A History of Tonsillectomy: Two Millennia of Trauma, Haemorrhage and Controversy. *Ulster Med J*. 1960;29(1):59-63.
10. Костерева И.А. К остановке кровотечения после тонзиллэктомии. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 2001;2:76-8 [Kostereva IA. K ostanovke krvotечения posle tonzillektomii. *Zhurnal usnykh, nosovykh i gorlovykh boleznei*. 2001;2:76-8 (in Russian)].
11. Krishna P, Lee D. Post-tonsillectomy bleeding: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2001;111(8):1358-61. DOI:10.1097/00005537-200108000-00008
12. Stevenson AN, Myer CM 3rd, Shuler MD, Singer PS. Complications and legal outcomes of tonsillectomy malpractice claims. *Laryngoscope*. 2012;122(1):71-4. DOI:10.1002/lary.22438
13. Howells RC 2nd, Wax MK, Ramadan HH. Value of preoperative prothrombin time/partial thromboplastin time as a predictor of postoperative hemorrhage in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(6):628-32. DOI:10.1016/S0194-59989770044-5
14. Солдатов И.Б. Руководство по оториноларингологии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1997 [Soldatov IB. Rukovodstvo po otorinolaringologii. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Meditsina, 1997 (in Russian)].
15. Gysin C, Dulguerov P. Hemorrhage after tonsillectomy: does the surgical technique really matter? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2013;75(3):123-32. DOI:10.1159/000342314
16. Hessel Söderman AC, Ericsson E, Hemlin C, et al. Reduced risk of primary postoperative hemorrhage after tonsil surgery in Sweden: results from the National Tonsil Surgery Register in Sweden covering more than 10 years and 54,696 operations. *Laryngoscope*. 2011;121(11):2322-6. DOI:10.1002/lary.22179
17. Handler SD, Miller L, Richmond KH, Baranak CC. Post-tonsillectomy hemorrhage: incidence, prevention and management. *Laryngoscope*. 1986;96(11):1243-7. DOI:10.1002/lary.1986.96.11.1243
18. Chowdhury K, Tewfik TL, Schloss MD. Post-tonsillectomy and adenoidectomy hemorrhage. *J Otolaryngol*. 1988;17(1):46-9.
19. Collison PJ, Mettler B. Factors associated with post-tonsillectomy hemorrhage. *Ear Nose Throat J*. 2000;79(8):640-6.
20. Pino Rivero V, Pardo Romero G, González Palomino A, et al. Post-tonsillectomy hemorrhage in adults. A retrospective study and literature review. *An Otorinolaringol Ibero Am*. 2004;31(1):43-50 (in Spanish).
21. Ranjit S, Brett RH, Lu PK, Aw CY. The incidence and management of post-tonsillectomy haemorrhage: a Singaporean experience. *Singapore Med J*. 1999;40(10):622-6.

22. Курилин И.А., Горбачевский Н.О. О патологии лимфоглоточного кольца у детей. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1976;4:57-63 [Kurilin IA, Gorbachevskii NO. O patologii limfoglototochno kol'tsa u detei. *Zhurnal ushnykh, nosovykh i gorlovykh boleznei*. 1976;4:57-63 (in Russian)].
23. Мостовая Т.С. Применение струйных безыгольных методов введения анестетиков при тонзиллэктомии у детей. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1978;4:91-2 [Mostovaia TS. Primenenie struinykh bezygot'nykh metodov vvedeniia anestetikov pri tonzillektomii u detei. *Zhurnal ushnykh, nosovykh i gorlovykh boleznei*. 1978;4:91-2 (in Russian)].
24. Candan S, Yüçetürk AV, Muhtar H. The effect of peritonsillar infiltration on intra-operative blood loss in children. *J Otolaryngol*. 1992;21(6):439-40.
25. Hatton RC. Bismuth subgallate-epinephrine paste in adenotonsillectomies. *Ann Pharmacother*. 2000;34(4):522-5. DOI:10.1345/aph.19216
26. Rowlands RG, Hicklin L, Hinton AE. Novel use of nebulised adrenaline in the treatment of secondary oropharyngeal haemorrhage. *J Laryngol Otol*. 2002;116(2):123-4. DOI:10.1258/0022215021909836
27. Moralee SJ, Carney AS, Cash MP, Murray JA. The effect of fibrin sealant haemostasis on post-operative pain in tonsillectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1994;19(6):526-8. DOI:10.1111/j.1365-2273.1994.tb01282.x
28. Акопян Л.В., Вишняков В.В., Белозерская Г.Г. Применение новой отечественной гемостатической салфетки на основе солей железа у больных с кровотечениями из тонзиллярной ниши: результаты клинических наблюдений. *Вестник оториноларингологии*. 2011;(2):55-7 [Akopyan LV, Vishniakov VV, Belozerskaia GG. Primenenie novoi otechestvennoi gemostaticheskoi sal'fетки na osnove solei zheleza u bol'nykh s krvotocheniami iz tonzilliarnoi nishi: rezul'taty klinicheskikh nabludenii. *Vestnik otorinolaringologii*. 2011;(2):55-7 (in Russian)].
29. Callanan V, Curran AJ, Smyth DA, Gormley PK. The influence of bismuth subgallate and adrenaline paste upon operating time and operative blood loss in tonsillectomy. *J Laryngol Otol*. 1995;109(3):206-8. DOI:10.1017/s0022215100129706
30. Якобавили И.Ю., Семенов Ф.В. Влияние местного применения обогащенной тромбоцитами плазмы на течение раневого процесса после тонзиллэктомии. *Российская оториноларингология*. 2008;4(35):26-30 [Iakobashvili IU, Semenov FV. Vliianie mestnogo primeneniia obogashchennoi trombotsitami plazmy na techenie ranevogo protsessa posle tonzillektomii. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2008;4(35):26-30 (in Russian)].
31. Берген О.И., Сухнева Т.П., Стуров В.Г. Лечение детей с хроническим аденоидитом при нарушениях коагулологического статуса. *Вестник оториноларингологии*. 2005;6:30-4 [Bergen OI, Sukhneva TP, Sturov VG. Lechenie detei s khronicheskim adenoiditom pri narusheniakh koagulologicheskogo statusa. *Vestnik otorinolaringologii*. 2005;6:30-4 (in Russian)].
32. Субботина Е.В., Моренко В.М. Современные данные об этиологии и патогенезе кровотечений в ЛОР-практике. *Российская оториноларингология*. 2008;(Suppl. 1):162-4 [Subbotina EV, Morenko VM. Sovremennye dannye ob etiologii i patogeneze krvotochenii v LOR-praktike. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2008;(Suppl. 1):162-4 (in Russian)].
33. Андреев А.И., Ибрагимов Р.И., Кузнецов М.В., и др. Опыт клинического применения гемостатического средства «Гемоблок» в хирургической практике. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(3): 451-5 [Andreev AI, Ibragimov RI, Kuznetsov MV, et al. Opyt klinicheskogo primeneniia gemostaticheskogo sredstva «Gemoblok» v khirurgicheskoi praktike. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2015;96(3): 451-5 (in Russian)].
34. Ташухжаева Д.Т., Салов И.А., Маршалов Д.В. Опыт применения местного гемостатика «Гемоблок» при лечении кровотечений из опухоли шейки матки. В: Мать и дитя: материалы X Юбилейного регионального научно-образовательного форума. М. 2017 [Tashukhzaeva DT, Salov IA, Marshalov DV. Opyt primeneniia mestnogo gemostatika «Gemoblok» pri lechenii krvotochenii iz opukholi sheiki matki. In: Mat' i Diti: materialy X iubil'einogo regional'nogo nauchno-obrazovatel'nogo foruma. Moscow. 2017 (in Russian)].
35. Терещенко С.Г., Плоткин А.В., Мечева Л.В. Эндоскопическое применение гемостатического средства «Гемоблок» в комплексном лечении гастродуоденальных язвенных кровотечений. *Хирург*. 2017;4:13-21 [Tereshchenko SG, Plotkin AV, Mecheva LV. Endoskopicheskoe primeneniie gemostaticheskogo sredstva «Gemoblok» v kompleksnom lechenii gastroduodenal'nykh iazvennykh krvotochenii. *Khirurg*. 2017;4:13-21 (in Russian)].
36. Плоткин А.В., Покровский Е.Ж., Воронова Г.В., Менглет К.А. Оценка эффективности гемостатического действия препарата «Гемоблок» при полостных и лапароскопических вмешательствах. Мультицентровые клинические исследования. *Вестник современной клинической медицины*. 2015;8(1):56-61 [Plotkin AV, Pokrovskij EZH, Voronova GV, Menglet KA. The evaluation of the effectivity of hemostatic activity of Haemoblock for local topical use Haemoblock in different surgical situations. Multicenter clinical trials. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2015;8(1):56-61 (in Russian)].
37. Сафин Д.А., Романов Д.В. Использование препарата «Гемоблок» в склерозировании сосудистых мальформаций. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(6):201-6 [Safin DA, Romanov DV. The use of «Hemoblock» drug in sclerotherapy of vascular malformations. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2019;98(6):201-6 (in Russian)].
38. Лейзерман В.Г., Артемова Н.Э., Лейзерман М.Г. Гемоблок, как средство ускорения реабилитации после тонзиллэктомии. *Евразийский Союз Ученых. Медицинские науки*. 2020;71(3):37-8 [Leizerman VG, Artemova NE, Leizerman MG. Hemoblock as an acceleration cure for rehabilitation after tonsillectomy. *Meditsinskie nauki*. 2020;71(3):37-8 (in Russian)]. DOI:10.31618/ESU.2413-9335.2020.3.71.591
39. Пшенников Д.С., Пришвина Н.В., Галушкина А.Ю. Местная гемостатическая терапия в оториноларингологии. В: Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, посвященной 70-летию основания вуза на Рязанской земле. Рязань. 2020 [Pshennikov DS, Prishvina NV, Galushkina Alu. Mestnaia gemostaticheskaiia terapiia v otorinolaringologii. In: Materialy ezhegodnoi nauchnoi konferentsii Riazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. akad. I.P. Pavlova, posviashchennoi 70-letiiu osnovaniia vuza na Riazanskoi zemle. Ryazan. 2020 (in Russian)].
40. Фетиюков А.В., Пшенников Д.С. Влияние местной гемостатической терапии на состояние тонзиллярных ниш после тонзиллэктомии. В: Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: сборник докладов X Всероссийской научной конференции с международным участием молодых специалистов, аспирантов, ординаторов, посвященной 175-летию со дня рождения акад. И.П. Павлова и 120-летию со дня получения им Нобелевской премии. Рязань. 2024 [Fetiukov AV, Pshennikov DS. Vliianie mestnoi gemostaticheskoi terapii na sostoiianie tonzilliarnykh nish posle tonzillektomii. In: Innovatsionnye tekhnologii v meditsine: vzgliad mladogo spetsialista: sbornik dokladov X Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii s mezhnunarodnym uchastiem molodykh spetsialistov, aspirantov, ordinatov, posviashchennoi 175-letiiu so dnia rozhdeniia akad. I.P. Pavlova i 120-letiiu so dnia polucheniia im Nobelevskoi premii. Ryazan. 2024 (in Russian)].
41. Woo KY, Brandys TM, Marin JA. Assessing chronic wound perfusion in the lower extremity: current and emerging approaches. *Chronic Wound Care Management and Research* [Internet]. 2015;2:149-57. Available at: <https://www.dovepress.com/assessing-chronic-wound-perfusion-in-the-lower-extremity-current-and-e-peer-reviewed-fulltext-article-CWCMR>. Accessed: 17.09.2025.
42. Kamshilin AA, Zaytsev VV, Lodygin AV, Kashchenko VA. Imaging photoplethysmography as an easy-to-use tool for monitoring changes in tissue blood perfusion during abdominal surgery. *Sci Rep*. 2022;12(1):1143. DOI:10.1038/s41598-022-05080-7
43. Boas DA, Dunn AK. Laser speckle contrast imaging in biomedical optics. *J Biomed Opt*. 2010;15(1):011109. DOI:10.1117/1.3285504
44. Liu D, Zhao X, Zeng X, et al. Non-Invasive Techniques for Detection and Diagnosis of Oral Potentially Malignant Disorders. *Tohoku J Exp Med*. 2016;238(2):165-77. DOI:10.1620/tjem.238.165
45. Kim DH, Kim SW, Hwang SH. Efficacy of non-invasive diagnostic methods in the diagnosis and screening of oral cancer and precancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(6):937-47. DOI:10.1016/j.bjorl.2020.12.019
46. Volkov IV, Sagaidachnyi AA, Fomin AV. Photoplethysmographic Imaging of Hemodynamics and Two-Dimensional Oximetry. *Opt Spectrosc*. 2022;130(7):452-69. DOI:10.1134/S0030400X22080057
47. Moço A, Verkruijsse W. Pulse oximetry based on photoplethysmography imaging with red and green light: Calibratability and challenges. *J Clin Monit Comput*. 2021;35(1):123-33. DOI:10.1007/s10877-019-00449-y
48. Кривонос В.А. Введение в клиническую цитологию. Оренбург: Изд-во Оренбургской государственной медицинской академии, 2006 [Krivoson VA. Vvedenie v klinicheskuiu tsitologiyu. Orenburg: Izd-vo Orenburgskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii, 2006 (in Russian)].
49. Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. Микроскопическая техника. Руководство для врачей и лаборантов. М.: Медицина, 1996 [Sarkisov DS, Perov IuL. Mikroskopicheskaiia tekhnika. Rukovodstvo dlia vrachei i laborantov. Moscow: Meditsina, 1996 (in Russian)].
50. Alian AA, Shelley KH. Photoplethysmography. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(4):395-406. DOI:10.1016/j.bpa.2014.08.006
51. Kamshilin AA, Margaryants NB. Origin of Photoplethysmographic Waveform at Green Light. *Physics Procedia*. 2017;86:72-80. DOI:10.1016/j.phpro.2017.01.024
52. Rubins U, Marcinkevics Z, Muckle RA, et al. Remote photoplethysmography for assessment of oral mucosa. In: Proc. SPIE 11073, Clinical and Preclinical Optical Diagnostics II, 110731F. 2019. DOI:10.1117/12.2526979
53. Guryleva A, Machikhin A, Orlova E, et al. Photoplethysmography-Based Angiography of Skin Tumors in Arbitrary Areas of Human Body. *J Biophotonics*. 2024;e202400242. DOI:10.1002/jbio.202400242
54. Park J, Seok HS, Kim SS, Shin H. Photoplethysmogram Analysis and Applications: An Integrative Review. *Front Physiol*. 2021;12:808451. DOI:10.3389/fphys.2021.808451
55. Guryleva A, Machikhin A, Toldanov A, et al. Post-Surgical Non-Invasive Wound Healing Monitoring in Oropharyngeal Mucosa. *J Biophotonics*. 2024;17(10):e202400248. DOI:10.1002/jbio.202400248

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.10.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.10.2025