

# Возможности терапии заболеваний полости носа и околоносовых пазух

**С.А. Карпищенко**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-1124-1937, e-mail: karpishchenkos@mail.ru

**С.В. Баранская**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-0871-3833, e-mail: sv-v-b@yandex.ru

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

## Резюме

В настоящее время патология полости носа и околоносовых пазух не имеет тенденции к снижению. Риносинусит при этом является одной из ведущих причин обращения пациентов к врачу. Помимо традиционной противовоспалительной, антибактериальной, противоотечной и антигистаминной терапии, широко используются средства, обладающие муколитическими свойствами. Так как в основе риносинусита лежит процесс нарушения мукоцилиарного клиренса, то секрет становится более вязким, густым и с выраженными адгезивными свойствами. Изменение состава назального секрета ведет к застою содержимого в синусах, что способствует бактериальной колонизации. Назначение муколитиков регулирует секрецию и нормализует вязкость секрета. В статье приведен пример клинического применения препарата Синупрет®.

**Ключевые слова:** риносинусит, вирусная инфекция, мукоцилиарный клиренс, терапия, дети, муколитики

**Для цитирования:** Карпищенко С.А., Баранская С.В. Возможности терапии заболеваний полости носа и околоносовых пазух. *Медицинский совет*. 2019;(17):107-111. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-107-111.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Treatment options of the nasal cavity and paranasal sinuses diseases

**Sergey A. Karpishchenko**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-1124-1937, e-mail: karpishchenkos@mail.ru

**Svetlana V. Baranskaya**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-0871-3833, e-mail: sv-v-b@yandex.ru

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., Saint Petersburg, 190013, Russia

<sup>2</sup> First Pavlov State Medical University; 6-8, Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia

## Abstract

Currently, the pathology of the nasal cavity and paranasal sinuses is an urgent public health problem. Rhinosinusitis is one of the leading causes of patients seeking medical attention. In addition to traditional anti-inflammatory, antibacterial, decongestant and antihistamine therapy, agents with mucolytic properties are widely used. The basis of rhinosinusitis is a process of violation of mucociliary clearance. Sinonasal secretions in rhinosinusitis are more viscous, elastic, and adhesive than normal nasal mucus. A change in the composition of the nasal secretion leads to stagnation of the contents in the sinuses, promotes bacterial colonization. The appointment of mucolytics regulates secretion and normalizes the viscosity of the secretion. The article provides an example of the clinical use of Sinupret®.

**Keywords:** rhinosinusitis, viral infection, mucociliary clearance, therapy, children, mucolytics

**For citation:** Karpishchenko S.A., Baranskaya S.V. Treatment options of the nasal cavity and paranasal sinuses diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):107-111. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-107-111.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Многие заболевания ЛОР-органов патогенетически в своей основе несут экссудативную фазу воспаления. Такой процесс обусловлен особенностью строения слизистой оболочки респираторного тракта. Бокаловидные клетки активируются при нарушении функции слизистой оболочки. Меняются реологические свойства секрета, а в сочетании с отеком происходит нарушение функции пораженной области. Секрет становится более густым, вязким, с выра-

женными адгезивными свойствами. Это связано с увеличением выработки муцина из бокаловидных клеток и накоплением воспалительного экссудата. Эти нарушения наиболее характерны для синоназального тракта. Изменения свойств слизи в сочетании с потерей проходимости остий (естественных соустьев синусов) и уменьшение мукоцилиарного клиренса (МЦК) приводят к застою слизи в околоносовых пазухах. Присутствие этой слизи способствует хронизации воспаления, стимулирует образование биопленок и нарушает синоназальную флору [1].

Риносинусит (РС) является симптоматическим воспалением слизистой оболочки синоназального тракта с развитием отека и экссудативным компонентом, обусловленным инфекционным процессом, с общей длительностью менее 12 недель [2]. Заболеваемость РС в стране и мире велика и составляет серьезную нагрузку на систему здравоохранения [3]. Клинически РС проявляется заложенностью носа, затруднением носового дыхания, отделением из носа слизистого и слизисто-гнойного характера, стеканием слизи по задней стенке глотки. Также может отмечаться головная и/или лицевая боль. У детей ключевым симптомом считается кашель [4].

## ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

Ведущей причиной развития острого риносинусита (ОРС) является вирусная инфекция. При этом состоянии применим термин «риносинусит», который отражает путь распространения инфекции из полости носа. Отек слизистой оболочки вызывает блок остий, нарушается мукоцилиарный клиренс и функция местной иммунной системы. В результате этой патологической цепочки возникают условия для колонизации микроорганизмов. По данным литературы, от 5 до 13% вирусных инфекций верхних дыхательных путей (ВДП) детей и взрослых могут прогрессировать до ОРС [5]. У пациентов детской возрастной группы РС может возникать и/или усугубляться аллергическим ринитом и аденоидитом [6]. Биопленки и бактериальные экзотоксины также участвуют в патогенезе риносинусита. Биопленки обеспечивают среду для патогенов и могут инициировать заболевание, а также способствовать снижению эффективности противомикробных препаратов. Этот факт подтверждается тем, что от 0,5 до 10% инфекций ВДП у детей переходят в бактериальный синусит [5].

Гиперсекреция густого слизистого или слизисто-гнойного секрета занимает ключевую позицию в патогенезе риносинусита как острого, так и хронического течения. Слизь характеризуется такими свойствами, как вязкоупругость и вязкость. Степень вязкоупругости позволяет осуществлять процесс передачи энергии от синоназальных ресничек к слизистой оболочке. Вязкость способствует перемещению слизи ресничками, что приводит к ее эвакуации при глотании. Повышение показателей вязкости и вязкоупругости нарушает МЦК. Этот эффект наблюдается при развитии РС. Снижение вязкоупругости и вязкости может являться критерием эффективности муколитической терапии. Исследования показали, что ирригационная терапия физиологическим раствором снижает вязкоупругость слизи у пациентов с синоназальной патологией, муковисцидозом и хроническим РС, улучшая качество жизни пациентов [1].

## ТЕРАПИЯ

Лечение ОРС направлено на сокращение продолжительности клинической симптоматики, уменьшение выраженности проявлений, предотвращение осложнений, предупреждение хронизации процесса и улучшение

качества жизни пациентов. Вторично терапия должна быть направлена на минимизацию побочных эффектов.

Решение вопроса о необходимости антибиотикотерапии принимается на основе совокупности факторов, подтверждающих бактериальную природу заболевания. Нецелесообразная антибиотикотерапия способствует развитию резистентных штаммов. Использование строгих критериев диагностики позволяет назначить эмпирическую антибактериальную терапию. Во всех остальных случаях применяется симптоматическое лечение. К эмпирическим антимикробным препаратам относят амоксициллин или амоксициллин/клавуланат. Применение пневмококковой вакцины привело к увеличению распространенности продуцирующих  $\beta$ -лактамазы штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Антибактериальные препараты второго ряда включают макролиды (кларитромицин, азитромицин), ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм), доксициклин, цефалоспорины II или III поколения (цефподоксим, цефиксим, цефдинир), клндамицин и респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин).

Тема об оптимальной продолжительности антимикробной терапии остается дискуссионной. По рекомендации последних гайдлайнов терапия у взрослых должна составлять 5–10 суток и 10–14 суток у детей. Некоторые исследователи указывают на необходимость двухнедельного курса антибиотиков. Ответ на этиотропное лечение формируется в течение 48–72 часов, отсутствие положительной динамики в сроки от 3 суток указывает на резистентность микроорганизмов или на неинфекционную природу заболевания.

Выбор противомикробного препарата должен основываться на данных бактериологического исследования с определением антибактериальной активности. При этом учитываются особенности конкретного возбудителя и его устойчивость к препаратам. Материал для проведения исследования предпочтителен из полости околоносовых пазух или их естественных соустьев, что позволяет избежать выявления «транзиторной» флоры. Часть исследований указывают на корреляцию между результатами культуральных данных при заборе материала из полости синуса и зоны естественного соустья. Стандартным подходом к лечению является эмпирическая антимикробная терапия.

Комплексное лечение РС включает использование солевых растворов, топических и системных деконгестантов, интраназальных глюкокортикостероидов, антигистаминных, муколитических и нестероидных противовоспалительных средств [7].

Среди анальгезирующей терапии первоначально рассматривают ацетаминофен (парацетамол) и ибупрофен.

При сохранении симптомов и неэффективности базовой терапии в последние годы начинают играть значительную роль вспомогательные препараты. Одним из динамично развивающихся направлений является фитотерапия – использование в лечении натуральных активных веществ, выделяемых из различных частей растений [5]. В документе EPOS-2012 указываются преимущества использования растительных веществ в качестве адъювантной терапии при ОРС.

Дополнительной линией терапии являются муколитики, которые назначаются в сочетании с антибиотиками и/или противоотечными средствами при бактериальном РС для уменьшения вязкости секрета. Однако остаются вопросы по эффективности терапии по причине отсутствия двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований [8].

К дополнительным/альтернативным лекарственным средствам широко используемым при лечении как острого, так и хронического РС являются растительные лекарственные препараты. Однако в настоящее время трудно дать научное обоснование данной группе средств из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований. На сегодняшний день существует только несколько рандомизированных исследований, выполненных для оценки эффективности растительных соединений при лечении ОРС. Эти исследования применимы лишь для части препаратов и не являются доказательными для всего спектра растительных лекарственных средств, используемых при лечении риносинусита. Таким образом, в настоящее время вопрос о назначении лекарственных средств растительного происхождения при риносинусите остается открытым (рекомендация С) [8].

Следует отметить растительный препарат с доказанной эффективностью – препарат Синупрет®. Эффективность препарата была подтверждена в клинических исследованиях, в которых он применялся как раз как вспомогательное средство лечения острого и хронического РС у взрослых и у детей [9]. Тсапесу с соавт. провели рандомизированное исследование *in vivo* путем интраназального введения *Streptococcus pneumoniae* мышам. Выявлена статистически значимая разница в группе применения препарата Синупрет® ( $p < 0,01$ ). Работа Neubauer и März [9] продемонстрировала эффективность комбинированной терапии Синупретом с антибактериальными средствами.

Субботина М.В. и соавт. в 2009 г. опубликовали результаты контролируемого проспективного исследования, которое включало 40 детей (18 мальчиков и 22 девочки), госпитализированных для лечения острого гнойного среднего отита. Пациенты получали следующее лечение: деконгестанты, системную антибактериальную терапию, санацию полости носа и глотки и носа путем перемещения лекарственных средств по Проетцу или пункции верхнечелюстных пазух. Части пациентам (основная группа) назначали Синупрет®. В первой группе пациентов экссудат разрешился через 4,2 дня по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил 7,7 дня ( $p < 0,01$ ). На основании исследования был сделан вывод об эффективности препарата Синупрет® при комбинированном лечении острого гнойного среднего отита [3].

Синупрет® действует во многих направлениях, значительно облегчая симптомы риносинусита. В состав Синупрета входит комбинация частей пяти лекарственных растений:

- 1) Цветки первоцвета весеннего (*Primula veris*), оказывающие секретолитическое и противовоспалительное действие на слизистую оболочку дыхательных путей;

описаны противовирусный и антибактериальный эффекты этого компонента, воздействующие на этиологический фактор РС.

- 2) Корень горечавки желтой (*Gentiana lutea*). В корне растения содержатся активные компоненты с секретолитическим действием.
- 3) Цветки бузины черной (*Sambucus nigra*) обладают секретолитическими свойствами.
- 4) Трава щавеля (*Rumex acetosa*) применяется в качестве секретолитического, противовоспалительного и антибактериального средства.
- 5) Трава вербены (*Verbena officinalis*) оказывает отхаркивающее и противовирусное действие.

Лекарственное средство Синупрет® оказывает влияние на экссудативную фазу воспаления, снижает экссудативную активность слизистой, дезактивирует сенсибилизацию, уменьшает проницаемость сосудистой стенки и тормозит развитие воспалительной реакции. Воздействие на реологические свойства секрета позволяет восстановить функцию реснитчатого эпителия, что ускоряет эвакуацию патологического отделяемого из респираторного тракта. Синупрет®, согласно клиническим рекомендациям, имеет уровень доказательности класс I(B), что подтверждает его высокую эффективность.

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА СИНУПРЕТ

Проведена апробация применения препарата Синупрет® при лечении пациентов с ОРС. В исследование было включено 65 пациентов (41 женщина и 24 мужчины) в возрасте от 19 до 62 лет. Средний возраст составил 35,7 лет. Все пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа пациентов ( $n = 35$  человек, 53,8%) получала системную антибактериальную терапию широкого спектра действия, деконгестанты, антигистаминные препараты и Синупрет в качестве муколитической терапии. Вторая группа пациентов ( $n = 30$ , 46,2%) получала только антибактериальные средства широкого спектра действия, деконгестанты и антигистаминные препараты. Главным критерием включения в исследование являлся подтвержденный диагноз острого бактериального риносинусита. При наличии хронического риносинусита, в том числе полипозного происхождения, пациенты не включались в исследование. Помимо системной и местной противовоспалительной терапии, пациентам проводилась пункция верхнечелюстных пазух. Лечебно-диагностическая манипуляция, помимо дренирования пазух, позволяла произвести забор материала для бактериологического исследования. Ретроспективно все результаты культурального исследования были проанализированы, и в исследование были включены лишь те образцы, в которых выявлялся рост патогенных микроорганизмов. Для оценки эффективности проведенного лечения были использованы клиничко-лабораторные и рентгенологические показатели. Пункционное лечение проводилось на 1-, 3-, 5- и 7-е сутки от момента поступления пациента в стационар. Пациенты получали раз-

ную системную антибактериальную терапию: 17 пациентов (48,6%) 1-й группы и 18 пациентов (60%) 2-й группы получали амоксициллин/клавуланат, а 18 пациентов (51,4%) 1-й группы и 12 пациентов (40%) 2-й группы получали препараты цефалоспоринового ряда. В качестве деконгестантов использовалось действующее вещество ксилометазолин 0,1% в виде спрея. Из антигистаминной терапии назначался цетиризин в дозировке 10 мг 1 раз в сутки перорально.

В 1-й группе отмечен более быстрый регресс симптомов, отсутствие патологического содержимого при пункции верхнечелюстных пазух уже к пятым суткам от начала лечения. У пациентов 2-й группы такой показатель был достигнут у 11 пациентов (36,7%) лишь к 7-м суткам терапии.

Осложнений, аллергических реакций в обеих группах отмечено не было. Все пациенты были выписаны из стационара на 7–10-е сутки.

## Вывод

Своевременные диагностика и начало терапии риносинусита способствуют хорошему прогностическому показателю лечения. Назначение антибиотикотерапии должно быть строго по показаниям, что позволит избежать развития резистентных штаммов микроорганизмов. При неосложненных и нетяжелых формах риносинусита применяется местное и системное противовоспалительное лечение. Назначение муколитиков показано на всех стадиях патологического процесса. Препараты этой группы оказывают влияние на характер секрета, способствуя его эффективному выведению. С этой целью хорошо себя зарекомендовал растительный лекарственный препарат Синупрет®.



Поступила / Received 15.09.2019  
Отрецензирована / Review 01.10.2019  
Принята в печать / Accepted 11.10.2019

## Список литературы

1. Hardcastle T, Jain R., Radcliff F., Waldvogel-Thurlow S., Zoing M., Biswas K., Douglas R. The in vitro mucolytic effect of xylitol and dornase alfa on chronic rhinosinusitis mucus. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2017;7(9):889–896. doi: 10.1002/alf.21970.
2. Скоулз М.А., Рамакришнан В.Р. (ред.). *Оториноларингология. Теория и практика*. Пер. с англ. Карпищенко С.А. (ред.). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 704 с.
3. Будковская М.А., Артемьева Е.С. Особенности нарушений носового дыхания у пациентов с назальной обструкцией. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):16–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37051901>.
4. Subbotina M.V., Kunitsyna M.N., Buksha I.A., Galchenko M.T., Platonenko O.I. The use of sinupret in the combined treatment of acute otitis media in children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2009;(2):43–45. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13332583>.
5. Magit A. Pediatric Rhinosinusitis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2014;47(5):733–746. doi: 10.1016/j.otc.2014.06.003.
6. Brook I. The role of antibiotics in pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2017;2(3):104–108. doi: 10.1002/lio2.67.
7. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Шахназаров А.Э., Муратова Е.И. Острые и хронические риносинуситы: дополнительные возможности консервативной терапии. *Журнал оториноларингологии и респираторной патологии*. 2018;24(4):19–20. Режим доступа: [http://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia\\_24\\_4\\_2018.pdf](http://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia_24_4_2018.pdf).
8. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
9. Passali D., Loglisci M., Passali G.C., Cassano P., Rodriguez H.A., Bellussi L.M.A. Prospective Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of a Herbal Medicinal Product (Sinupret) in Patients with Acute Rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77(1):27–32. doi: 10.1159/000370123.

## References

1. Hardcastle T, Jain R., Radcliff F., Waldvogel-Thurlow S., Zoing M., Biswas K., Douglas R. The in vitro mucolytic effect of xylitol and dornase alfa on chronic rhinosinusitis mucus. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2017;7(9):889–896. doi: 10.1002/alf.21970.
2. Scholes M.A., Ramakrishnan V.R. (ed.). *Otorhinolaryngology. Theory and practice*. Translation from English by Karpishchenko S.A. (ed.). Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 704 p.
3. Budkovaya M.A., Artemyeva E.S. The specific features of nasal breathing disorders in patients with nasal obstruction. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. (In Russ.). 2019;18(1):16–23. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37051901>.
4. Subbotina M.V., Kunitsyna M.N., Buksha I.A., Galchenko M.T., Platonenko O.I. The use of sinupret in the combined treatment of acute otitis media in children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2009;(2):43–45. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13332583>.
5. Magit A. Pediatric Rhinosinusitis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2014;47(5):733–746. doi: 10.1016/j.otc.2014.06.003.
6. Brook I. The role of antibiotics in pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2017;2(3):104–108. doi: 10.1002/lio2.67.
7. Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Shakhnazarov A.E., Muratova E.I. Acute and chronic rhinosinusitis: additional opportunities for conservative therapy. *Zhurnal otorinolaringologii i respiratornoy patologii = Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(4):19–20. (In Russ.) Available at: [http://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia\\_24\\_4\\_2018.pdf](http://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia_24_4_2018.pdf).
8. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
9. Passali D., Loglisci M., Passali G.C., Cassano P., Rodriguez H.A., Bellussi L.M.A. Prospective Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of a Herbal Medicinal Product (Sinupret) in Patients with Acute Rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77(1):27–32. doi: 10.1159/000370123.

## Информация об авторах:

**Карпищенко Сергей Анатольевич**, д.м.н., профессор, и.о. директора, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; заведующий кафедрой оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: [karpishchenkos@mail.ru](mailto:karpishchenkos@mail.ru)

**Баранская Светлана Валерьевна**, врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения, младший научный сотрудник оториноларингологического отдела, Научно-исследовательский институт хирургии и неотложной медицины, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: sv-v-b@yandex.ru

***Information about the authors:***

**Sergey A. Karpishchenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Acting Director, Federal State Budget Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9 Bronnitskaya St., Saint Petersburg, 190013, Russia, Head of Chair for Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail: karpishchenkos@mail.ru

**Svetlana V. Baranskaya**, Otorhinolaryngologist, Chair for Otorhinolaryngology, Junior Researcher, Otorhinolaryngology Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Teaching Assistant of Chair for General Medical Practice (Family Medicine), Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia ; e-mail: sv-v-b@yandex.ru