

Возможности топической терапии бактериальных ЛОР-инфекций

П.А. Шамкина, <https://orcid.org/0000-0003-4595-365X>, p.s.ent@bk.ru

А.А. Кривопалов✉, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, spbniilor@gmail.com

П.И. Панченко, <https://orcid.org/0000-0002-3380-7228>, p.panchenko@niilor.ru

С.В. Рязанцев, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, professor.ryazantsev@mail.ru

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

Резюме

Чрезмерное и необоснованное использование системных антибиотиков является наиболее серьезной причиной проблем, связанных с нарастающей устойчивостью бактериальных патогенов. Такая ситуация послужила основанием для ВОЗ назвать XXI в. «эрой антибиотикорезистентности». Широкое распространение резистентных штаммов микроорганизмов, рост тяжелых и осложненных форм заболеваний ведет к росту частоты неблагоприятных исходов лечения. В Российской Федерации в последнее десятилетие отмечен рост встречаемости острого риносинусита с 4,6 до 12,7 случая на 1000 населения. Частота встречаемости острого риносинусита в Европе регистрируется на среднем уровне 6,4 от всех случаев обращения к врачам первичного звена. До 38% амбулаторных пациентов лор-профиля страдают различными формами отита, в т. ч. до 30% острым средним отитом. Важнейшим путем преодоления глобальной проблемы антибиотикорезистентности, наряду с инициированным мировым медицинским сообществом отсроченным применением системных антибактериальных препаратов, является переход на активное применение топических лекарственных препаратов, обладающих антимикробной активностью. Преимуществами местной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей и уха являются простота и доступность введения в зону патологических изменений, высокая концентрация лекарственного вещества в очаге воспаления при малой общей дозе препарата, минимальный риск системных побочных эффектов. В статье приводится обзор данных отечественной и зарубежной литературы о свойствах топического антибактериального препарата с действующим веществом гидроксиметилхиноксалиндиоксид. Проанализированы результаты экспериментальных работ и клинических исследований, доказывающих высокую эффективность и безопасность применения препарата в комплексном лечении бактериальных инфекций лор-органов.

Ключевые слова: бактериальная инфекция лор-органов, острый бактериальный синусит, средний отит, топическая антибактериальная терапия, гидроксиметилхиноксалиндиоксид

Для цитирования: Шамкина П.А., Кривопалов А.А., Панченко П.И., Рязанцев С.В. Возможности топической терапии бактериальных ЛОР-инфекций. *Медицинский совет*. 2021;(18):44–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-44-54>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of tropical treatment of bacterial ENT infections

Polina A. Shamkina, <https://orcid.org/0000-0003-4595-365X>, p.s.ent@bk.ru

Aleksandr A. Krivopalov✉, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, spbniilor@gmail.com

Pavel I. Panchenko, <https://orcid.org/0000-0002-3380-7228>, p.panchenko@niilor.ru

Sergey V. Ryazantsev, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, professor.ryazantsev@mail.ru

St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaia St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

The overuse and inappropriate use of systemic antibiotics is the most serious cause of problems associated with the increasing resistance of bacterial pathogens. What served as the basis for WHO to call the XXI century “The era of antibiotic resistance”. The wide spread of resistant strains of microorganisms, the growth of severe and complicated forms of diseases leads to an increase in the frequency of unfavorable treatment outcomes. In the Russian Federation, an increase in the incidence of acute rhinosinusitis from 4.6 to 12.7 cases per 1000 population has been noted in the last decade. The incidence of acute rhinosinusitis in Europe is recorded in 6.4 ± 3.6 of all cases of visits to primary care physicians. Up to 38% of outpatients in the ENT profile suffer from various forms of otitis media, including up to 30% of acute otitis media. The most important way to overcome the global problem of antibiotic resistance, along with the delayed use of systemic antibacterial drugs initiated by the world medical community, is to switch to the active use of topical drugs with antimicrobial activity. The article provides an overview of the data of domestic and foreign literature on the properties of a topical antibacterial drug with the active ingredient hydroxymethylquinoxaline dioxide. The results of experimental work and clinical studies, proving the high efficacy and safety of the drug in the complex treatment of bacterial infections of the upper respiratory tract, have been analyzed.

Keywords: bacterial infection, ENT organs, acute bacterial sinusitis, antibacterial therapy, hydroxymethylquinolindioxide

For citation: Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Panchenko P.I., Ryazantsev S.V. Possibilities of tropical treatment of bacterial ENT infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-44-54>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Чрезмерное и необоснованное использование системных антибиотиков является наиболее серьезной причиной нарастающих проблем, связанных с устойчивостью бактериальных патогенов. Начавшейся в 40-х гг. XX в. «эре антибиотиков» исполнилось уже 70 лет, а в настоящее время в мире эта проблема стоит еще более остро, что дало основание ВОЗ назвать XXI в. «эрой антибиотикорезистентности» [1–4].

Значимость проблемы антибиотикорезистентности определяется тем, что она затрагивает не только медицину, но и общество в целом. Широкое распространение резистентных внутрибольничных штаммов микроорганизмов, рост тяжелых и осложненных форм заболеваний ведут не только к удорожанию стоимости лечения, но и росту частоты неблагоприятных исходов лечения [5–8].

Сегодня основным фактором, способствующим росту антибактериальной резистентности, является необоснованное системное применение антибиотиков при лечении заболеваний дыхательных путей [9]. Для оториноларингологии эта проблема крайне актуальна. Бактериальные инфекции занимают ведущее место в патологии лор-органов. И самое частое необоснованное назначение зарегистрировано при остром риносинусите [10].

В Российской Федерации отмечен рост встречаемости острого риносинусита с 4,6 до 12,7 случая на 1000 населения. Частота встречаемости острого риносинусита в Европе – $6,4 \pm 3,6$ от всех случаев обращения к врачам первичного звена [11–16]. Порой необоснованное применение антибактериальных препаратов даже при выполненных «чистых» операциях, например в верхних дыхательных путях, с целью профилактики возможного инфицирования приводит не только к антибиотикорезистентности, но и к локальной сенсibilизации и иммунной дисфункции тканей [17–19]. До 38% амбулаторных пациентов лор-профиля страдают различными формами отита, в т. ч. до 30% острым средним отитом. До 46% населения развивающихся стран страдает хроническим гнойным отитом [20–23].

Вирусное поражение слизистых оболочек органов дыхания в большинстве случаев является не только самостоятельным этиологическим, но и патогенетическим фактором для развития бактериальных инфекций лор-органов. Инфекционно-воспалительный процесс, возникающий в результате вирусного поражения слизистых оболочек, сопровождается вазодилатацией и увеличением проницаемости сосудов. Все это приводит к отеку слизистых оболочек, качественному и количественному изменению характера секрета, продуцируемого в респираторном тракте, к ухудшению saniрующей и эвакуационной

функций мерцательного эпителия. В результате возникают заложенность носа, ушей, ринорея и кашель, снижается качество жизни, ухудшаются производительность труда, спортивные и другие показатели [24]. Застой секрета и нарушение воздухообмена способствуют увеличению продолжительности контакта патогенных бактерий с клетками слизистой оболочки и создают благоприятную среду для развития бактериальной инфекции. Все перечисленное в сочетании с ослаблением местного неспецифического иммунитета формирует пусковой момент для развития острого риносинусита, острого среднего отита [10, 25].

Спектр возбудителей острого бактериального синусита (ОБС) остается относительно постоянным: *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (они составляют суммарно 70–75%). Значительно реже из содержимого околоносовых пазух (ОНП) при ОБС удается культивировать *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, анаэробы. *M. catarrhalis* чаще является возбудителем ОБС у детей [26–29].

К типичным возбудителям наружных отитов относят *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Наиболее этиологическими факторами в отношении средних отитов являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* [9, 12, 30–33].

Важнейшим путем преодоления глобальной проблемы антибиотикорезистентности, наряду с иницированным мировым медицинским сообществом отсроченным применением системных антибактериальных препаратов, является переход на активное применение топических лекарственных препаратов, обладающих антимикробной активностью [12].

При проведении топической антимикробной терапии обеспечивается доставка оптимальной дозы активного ингредиента непосредственно на слизистую оболочку дыхательных путей или в очаг воспаления. Преимуществами местной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей и уха являются простота и доступность введения в зону патологических изменений, высокая концентрация лекарственного вещества в очаге воспаления при малой общей дозе препарата, минимальный риск системных побочных эффектов.

Основные свойства, которыми должно обладать топическое противомикробное лекарственное средство: 1) высокая эффективность в элиминации наиболее часто встречаемых возбудителей при данной патологии, 2) минимальный риск селекции устойчивых микроорганизмов, 3) отсутствие повреждающего воздействия на ткани, 4) безопасность, хорошая переносимость, простота и удобство использования.

В настоящее время арсенал топических препаратов противомикробного действия достаточно ограничен. В свете этого определенный интерес для повседневной клинической практики представляет оригинальный отечественный антибактериальный препарат для топической терапии гнойных инфекций Диоксидин (гидроксиэтил-хиноксалиндиоксид).

ДИОКСИДИН – КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Диоксидин относится к классу производных ди-N-окси хиноксалина, разработан и выпускается в Российской Федерации в форме растворов для внутрисполостного введения, местного и наружного применения (регистрационные номера Р N003934/01 и ЛП 001038)¹. Диоксидин был разработан в конце 60-х гг. прошлого века во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте им. Серго Орджоникидзе (Москва) и разрешен для использования в клинической практике с 1976 г. Большой вклад в доклинические и клинические стадии изучения Диоксида, а также в обобщение опыта его применения в медицинской практике был сделан профессором Е.Н. Падейской. Согласно многочисленным исследованиям, Диоксидин обладает бактерицидным действием в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробных и анаэробных бактерий, включая типичных возбудителей лор-патологии, и в частности ОБС [34–38].

Механизм бактерицидного действия Диоксида может быть представлен как трехступенчатый. В результате контакта с бактериальными клетками происходит почти мгновенное подавление синтеза новых и повреждение уже имеющихся молекул бактериальных ДНК [39]. Кроме того, выявлена способность Диоксида специфически ингибировать внутриклеточные нуклеазы, например, *Staphylococcus aureus*, и изменять состав внутриклеточного белкового комплекса бактериальной клетки. Благодаря этому действию диоксида нарушается синтез экзопротеидов, в частности, экзотоксинов, что в свою очередь приводит к снижению вирулентности патогенов [40]. Важным моментом действия препарата является его способность нарушать функционирование мембранных белков и ферментов бактерий, принимающих участие в функционировании дыхательной цепи бактерий (в частности, снижение активности дегидрогеназы мембран и удельной концентрации цитохромов, обладающих высокой консервативностью в отношении мутаций) [41, 42].

Дополнительно Диоксидин вызывает структурные изменения в клеточной стенке, характеризующиеся дозозависимостью и проявляющиеся ослаблением прочности клеточной стенки и высвобождением (обнажением) цитоплазматической мембраны [42, 43]. Благодаря такому многоцелевому воздействию на бактериальные клетки существенно снижается риск формирования резистентности бактерий в отношении Диоксида. Интересным

эффектом препарата является нарушение активности и биосинтеза внеклеточной ДНКазы [43, 44]. Согласно данным недавних исследований, внеклеточные дезоксирибонуклеазы (ДНКазы) обеспечивают повышенную вирулентность, позволяя бактериям уклоняться от иммунной защиты хозяина с помощью экстрадированных нитей ДНК/хроматина, называемых внеклеточными ловушками нейтрофилов (NET) [44, 45], а также, разрушая ДНК как часть матрикса патогенных биопленок, обеспечивать их распространение, одновременно подавляя рост биопленок нормофлоры [46].

Было показано, что в анаэробных условиях бактерицидная активность Диоксида повышается в 30–100 раз [47, 48].

По данным ряда исследований, чувствительность клинически значимых штаммов микроорганизмов в значительной степени не изменяется на протяжении последних 30 лет [35, 38, 49].

Клинические данные по итогам широкого изучения терапевтической эффективности Диоксида более чем у 6 тыс. больных в 24 клиниках различного профиля при разных формах гнойной инфекции в урологической, хирургической и оториноларингологической практике показывают эффективность препарата при применении местно, при введении в полости, эндобронхиально, ингаляционно и внутривенно [34, 50–51]. По данным мониторинговых и научных исследований, в настоящее время отмечается низкий уровень резистентности бактерий к данному препарату [35, 38, 52–54]. Диоксидин эффективен при тяжелых формах гнойной инфекции при резистентности возбудителей к другим антимикробным агентам [54, 55]. Показаниями к внутрисполостному, местному и наружному использованию Диоксида являются гнойные бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой, при неэффективности других химиотерапевтических средств или их плохой переносимости. Противопоказаниями являются индивидуальная непереносимость препарата, беременность, период лактации, детский возраст до 18 лет, а в случае системного (внутривенного) введения – надпочечниковая недостаточность, в т. ч. в анамнезе. С осторожностью Диоксидин применяется при почечной недостаточности.

В оториноларингологии нашли широкое применение все лекарственные формы Диоксида: для местного лечения – 5% мазь, для промывания лакун миндалин, орошения слизистых, ингаляций, для введения в полости и промывания околоносовых пазух – 0,5 и 1% водные растворы в ампулах и флаконах. Возможные области применения препарата в оториноларингологии: гнойные риносинуситы, абсцессы перегородки носа, фурункулы, карбункулы, сикоз преддверия носа, хронический тонзиллит, паратонзиллярные, парафарингеальные абсцессы, острый ларингит и обострение хронических воспалительных процессов в гортани, канюленосительство, средние перфоративные отиты, заболевания слуховой трубы, наружные отиты, состояния после вскрытия отогематомы, флегмоны шеи, медиастиниты, травмы и состояния после хирургических вмешательств на верхних отделах дыхательных путей и уха и некоторые другие патологические

¹ Также Диоксидин выпускается в форме мази для наружного применения (регистрационный номер Р N002534/01).

состояния. Средние сроки применения Диоксидина при заболеваниях лор-органов – 7–10 дней. По данным клинических исследований, препарат безопасен в терапевтических дозах, при местном и наружном применении лор-органов не оказывает системного действия, не обладает раздражающим влиянием, не повреждает слизистую оболочку. Выздоровление пациента происходит быстрее, что, в свою очередь, ведет к уменьшению лекарственной нагрузки, например количества пункций верхнечелюстной пазухи и меньшей продолжительности периода нетрудоспособности [36, 37]. Все вышесказанное обосновало введение информации о Диоксидине в программы обучения студентов, ординаторов и врачей на курсах переподготовки и повышения квалификации [56].

В 2016 г. в НИКИО им. Л.И. Свержевского проводилось исследование эффективности и безопасности препарата Диоксидин (1%) в ингаляционной терапии у пациентов с острым ларингитом. В исследовании участвовали 25 пациентов (14 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 23 до 60 лет (средний возраст $44,9 \pm 2,9$ года). При микроларингоскопии отмечали гиперемию слизистой оболочки гортани, гиперемию слизистой оболочки голосовых складок и инфильтрацию голосовых складок. Гиперемия слизистой оболочки гортани отмечалась у всех пациентов: у 13 пациентов – в 1 балл, у 9 – в 2–3 балла и у 3 – в 4–5 баллов. Всем указанным пациентам в составе комплексной терапии был назначен курс из шести ингаляций 1% раствора Диоксидина через небулайзер (5 мл для одной ингаляции, один раз в день). К концу лечения у 22 пациентов слизистая оболочка гортани была розового цвета и у 3 пациентов – незначительная гиперемия в 1–2 балла. Акустическую оценку эффективности проводили двукратно (до и после лечения всем пациентам) с применением программно-аппаратного комплекса Multi-Dimensional Voice Program. В норме частота основного тона (ЧОТ) для мужчин составляет 160–190 Гц, для женщин – 200–260 Гц. При обследовании мужчин до лечения средние значения ЧОТ составили $142,4 \pm 3,25$ Гц, после лечения – $157,4 \pm 3,4$ Гц; у женщин до лечения средние показатели ЧОТ – $192,2 \pm 3,1$ Гц, после лечения – $215,7 \pm 2,9$ Гц. По результатам терапии 23 пролеченных пациента отметили хорошую переносимость процедуры. У двух пациентов при первой ингаляции отмечалось небольшое першение в горле, связанное, вероятно, с нарушением техники – глубоким дыханием во время процедуры. Со второй процедуры першения в горле не возникало. Ни у одного пациента не было никаких нежелательных явлений, потребовавших бы отмены препарата [57].

Параллельно с этим исследованием было проведено изучение эффективности и безопасности препарата Диоксидин (1% раствор) у пациентов с хроническим тонзиллитом. В данном исследовании участвовали 25 пациентов (9 мужчин и 16 женщин) с диагнозом «хронический тонзиллит» в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст $33,0 \pm 3,1$ года). При этом 15 пациентов страдали простой формой хронического тонзиллита, у 10 пациентов была диагностирована токсико-аллергическая форма хронического тонзиллита первой степени. Всем указанным боль-

ным проводили промывание лакун небных миндалин раствором Диоксидина (разовый объем 20 мл, один раз в день, курс – 10 процедур). На фоне проводимой терапии наблюдали выраженную положительную динамику. Так, к 3–4-й процедуре исчез неприятный запах изо рта, который беспокоил 10 пациентов до начала лечения. Жалобы на ощущение инородного тела в горле предьявляли при обращении 14 пациентов, и к 3–5-й процедуре у 10 больных эти явления прекратились полностью, а у 4 интенсивность данной жалобы значительно уменьшалась. Жалобы на першение, сухость и затруднение глотания исходно предьявляли 18 пациентов, к 5–7-й процедуре интенсивность этих жалоб значительно уменьшилась [57].

В 2016 г. было проведено исследование на кафедре оториноларингологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. В исследование были включены 80 пациентов (46 женщин и 34 мужчины) в возрасте 18–75 лет (средний возраст $37,0 \pm 13,5$ года) с подтвержденным диагнозом «острый наружный отит», «острый гнойный средний отит» или «обострение хронического гнойного среднего отита бактериальной этиологии». Оценка клинической эффективности проводилась на 1, 3, 5 и 12-е сут. по динамике степени выраженности клинических симптомов, отоскопической картины, изменений при аудиометрии, наличию или отсутствию нежелательных явлений. Оценка признака осуществлялась с использованием 4-балльной шкалы (0 – признак отсутствует, 3 балла – максимальная выраженность признака). Полный регресс субъективных симптомов на фоне применения Диоксидина, по данным оценки шкалы симптомов пациентами в дневниках самонаблюдения, отмечался уже на 7–8-й дни лечения. Ни в одном случае во время и после лечения у пациентов не было зафиксировано каких-либо побочных эффектов, аллергических и других нежелательных реакций, а также признаков ототоксичности Диоксидина. Таким образом, полученные данные подтвердили высокую эффективность Диоксидина при местной терапии наружных и средних отитов. Препарат отличается безопасностью и хорошей переносимостью, отсутствием ототоксичности [58].

В клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено наблюдательное исследование, целью которого являлась сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности применения Диоксидина (0,5% раствор), хлоргексидина биглюконата (0,02%-ный раствор) и 0,9%-ного раствора хлорида натрия. В исследование было включено 60 взрослых пациентов с компенсированной формой хронического тонзиллита. Пациенты распределены на три терапевтические группы по 20 человек в каждой. Эффективность лечения в группах оценивалась по клиническим, лабораторным и бактериологическим данным, а также по продолжительности ремиссии патологического процесса. В исследовании были показаны клинические и микробиологические преимущества Диоксидина в эмпирической терапии хронического тонзиллита у взрослых пациентов. При применении Диоксидина отмечалось полное исчезновение жалоб к 7-му дню с начала лечения, положительная динамика фарингоскопических симптомов, снижение бактериаль-

ной нагрузки до клинически незначимого уровня. Согласно заключению исследователей, Диоксидин может быть рекомендован в качестве препарата первого выбора для местной эмпирической терапии хронического тонзиллита у взрослых [59].

В ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России препарат Диоксидин успешно применяется для профилактики и лечения бактериальных инфекций лор-органов при подготовке к хирургическому лечению и в составе комплексной терапии в послеоперационном периоде. Хирургические заболевания гортани, в лечении которых используется Диоксидин: хронический гиперпластический ларингит, доброкачественные новообразования, папилломатоз, хронические стенозы гортани. В качестве примера представляем описание клинических случаев.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Б. 20 лет поступил в хирургическое отделение для взрослых в октябре 2021 г. с жалобами на дисфонию, затруднение дыхание через верхние дыхательные пути, наличие трахеостомы. Из анамнеза заболевания известно, что с двух лет страдает рецидивирующим папилломатозом гортани, по поводу чего проводилось многократное хирургическое лечение по месту жительства. В связи с выраженным затруднением дыхания через верхние дыхательные пути в 2003 г. была наложена трахеостома. Последнее оперативное лечение по удалению папиллом гортани проводилось два года назад.

Эндоскопическая картина при выполнении видеоларингоскопии ригидным эндоскопом 70⁰ при поступлении (рис. 1): слизистая оболочка гиперемирована, влажная, блестящая, умеренно отечная. Надгортанник не изменен. Грушевидные синусы и валлекулы свободные. В межчерпаловидном пространстве рубец серого цвета, идущий к левой черпало-надгортанной складке. В области голового отдела гортани множественные образования овально-округлой формы, розового цвета, с гладкой поверхностью, ярко гиперемированы, полностью заполняющие просвет гортани. Вестибулярные, голосовые складки не определяются. Подскладковое пространство не визуализируется.

Установлен основной клинический диагноз «рецидивирующий папилломатоз гортани. Рубец гортани. Трахеостома. Канюленосительство с 2003 г.».

Для профилактики бактериальных осложнений и купирования воспалительных явлений в предоперационном периоде назначено орошение слизистой оболочки гортани раствором Диоксидаина 0,5% – 2,0 мл три раза в день².

Оперативное вмешательство проводилось под эндотрахеальным наркозом при прямой опорной микроларингоскопии. Выполнялось удаление новообразований (папиллом), иссечение рубцов гортани с использованием

● **Рисунок 1.** Эндоскопическая картина гортани до операции
● **Figure 1.** Endoscopic view of larynx before surgery



полупроводникового лазера длиной волны 445 нм оптоволоконном 300 мкм. При резекции папиллом в области передней комиссуры после иссечения грубого рубца в области передней комиссуры визуализировано округлое образование с гладкой оболочкой на передней стенке в подскладковом отделе гортани. При вскрытии – густое гнойное отделяемое грязно-серого цвета (абсцесс). Папилломатозные образования в области абсцесса не визуализированы. Просвет гортани широкий. Удаленный материал отправлен на гистологическое исследование.

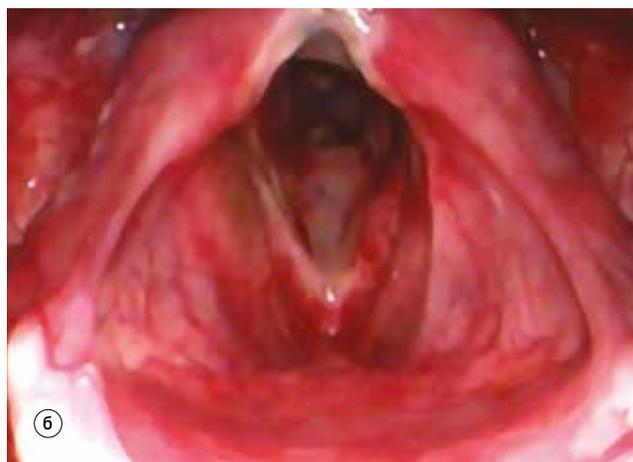
В течение 5 дней послеоперационного наблюдения в режиме стационара проводилось комплексное лечение в объеме: Цефтриаксон по 1,0 г 2 раза в день внутривенно капельно, Дексаметазон 16–12–8–8–4 мг/сут внутривенно капельно, Омепразол 20 мг 2 раза в день per os. Топическая антимикробная терапия: ингаляции с использованием небулайзера через рот и через трахеостому: раствор Диоксидаина 0,5% – 2 мл 3 раза в день, орошение гортани раствором Диоксидаина 0,5% по 2 мл 3 раза в день.

Эндоскопическая картина на первые сутки после операции (рис. 2а): слизистая оболочка гиперемирована, умеренно отечна. Надгортанник не изменен. Грушевидные синусы и валлекулы свободные. Область черпаловидных хрящей отечна. В области резекции ткани умеренно гиперемированы, отечны, покрыты небольшим количеством фибрина. Подголосовой отдел свободен. Просвет для дыхания широкий.

Эндоскопическая картина на 5-й день при выписке пациента (рис. 2б): слизистая оболочка розовая, без гиперемии, с легкой сосудистой инъекцией, влажная. Надгортанник не изменен. Грушевидные синусы и валлекулы свободные. Область черпаловидных хрящей не отечна, не гиперемирована. В межчерпаловидной области тонкий налет фибрина. Вестибулярные складки умеренно отечны, незначительно гиперемированы. Голосовые складки не отечны, розовые, остаточный фибрин по медианной поверхности. Подголосовой отдел свободен. Просвет для дыхания широкий. Двигательная функция гортани сохранена в полном объеме. Пациент выписан и направлен на долечивание по месту жительства с реко-

²Учитывая то, что данный способ применения Диоксидаина не отражен в инструкции по медицинскому применению, факт назначения был согласован коллегиально на врачебной комиссии, и у пациента было получено письменное информированное согласие на применение диоксидаина для орошения слизистой оболочки гортани и в виде ингаляции с использованием небулайзера через рот и трахеостому.

- **Рисунок 2.** Эндоскопическая картина гортани после операции
- **Figure 2.** Endoscopic view of larynx after surgery



а – эндоскопическая картина на 1-й день после оперативного вмешательства (видеоларингоскоп Karl Storz Tele Pack); б – эндоскопическая картина на 5-е сут. после вмешательства (видеоларингоскоп Karl Storz Tele Pack)

мендациями продолжать ингаляции раствора Диоксидаина 0,5% с использованием небулайзера, посещения лор-врача, проведение орошения слизистой оболочки гортани раствором Диоксидаина 0,5% 2,0 мл.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка П. 57 лет поступила во взрослое хирургическое отделение ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» в октябре 2021 г. с жалобами на затруднение дыхания через верхние дыхательные пути, наличие трахеостомы. Из анамнеза: в 2018 г. выполнена тиреоидэктомия по поводу злокачественного заболевания щитовидной железы. Хирургическое лечение было осложнено билатеральным повреждением возвратных гортанных нервов с развитием двустороннего паралитического стеноза гортани. Пациентке была наложена трахеостома. В июне 2021 г. пациентка прооперирована в объеме ларинготрахеопластики при стенозе гортани. Была выполнена трансоральная микроэндоскопическая резекция средней и задней трети левой истинной голосовой складки с частью черпаловидного хряща.

При плановом осмотре в августе 2021 г. (рис. 3) определяется новообразование округлой формы в месте резекции. Проводилось консервативное лечение. В сентябре 2021 г. выполнена видеоларингоскопия (рис. 4): отмечается увеличение новообразования, гиперемия слизистой оболочки гортани.

Установлен основной клинический диагноз «доброкачественное новообразование (гранулема) гортани. Двусторонний паралитический стеноз гортани. Состояние после ларинготрахеопластики от июня 2021 г. Трахеостома».

Предоперационная подготовка: ингаляции с использованием небулайзера через рот и через трахеостому: раствор Диоксидаина 0,5% – 2 мл три раза в день, орошение гортани раствором Диоксидаина 0,5% по 2 мл три раза в день³.

³Учитывая то, что данный способ применения Диоксидаина не отражен в инструкции по медицинскому применению, факт назначения был согласован коллегиально на врачебной комиссии, и у пациента было получено письменное информированное согласие на применение диоксидаина для орошения слизистой оболочки гортани и в виде ингаляции с использованием небулайзера через рот и трахеостому.

- **Рисунок 3.** Эндоскопическая картина гортани через два месяца после оперативного вмешательства

- **Figure 3.** Endoscopic view of larynx two months after surgery



- **Рисунок 4.** Эндоскопическая картина гортани до оперативного вмешательства

- **Figure 4.** Endoscopic view of larynx before surgical intervention



● **Рисунок 5.** Эндоскопическая картина на первый день после оперативного вмешательства (видеоларингоскоп Karl Storz Tele Pack)

● **Figure 5.** Endoscopic view on the first day after surgery (Karl Storz Tele Pack video laryngoscope)



Оперативное вмешательство проводилось под эндотрахеальным наркозом при прямой опорной микроларингоскопии. Выполнялась резекция новообразования с использованием полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм оптоволоком 300 мкм. Поверхностные сосуды, идущие к новообразованию, коагулированы в дистантном режиме. Новообразование иссечено единым блоком. Просвет гортани широкий. Удаленный материал отправлен на гистологическое исследование.

Комплексная послеоперационная терапия: Цефтриаксон по 1,0 г два раза в день внутривенно капельно, Дексаметазон 16–12–8–8–4 мг/сут в/в капельно, Омепразол 20 мг два раза в день per os. Топическая антимикробная терапия: ингаляции с использованием небулайзера через рот и через трахеостому: раствор Диоксицина 0,5% – 2 мл три раза в день, орошение гортани раствором Диоксицина 0,5% по 2 мл три раза в день.

Эндоскопическая картина на первые сутки после операции: слизистая оболочка незначительно гиперемирована, отечна, однако выраженность воспалительных явлений меньше, чем до оперативного вмешательства (рис. 5). Надгортанник не изменен. Грушевидные синусы и валлекулы свободные. Область черпаловидных хрящей умеренно отечна. В области резекции ткани умеренно гиперемированы, отечны, покрыты небольшим количеством фибрина. Подголосовой отдел свободен. Просвет для дыхания широкий.

При выписке пациента на 4-й день эндоскопическая картина (рис. 6) следующая: слизистая оболочка розовая, влажная, блестящая, интенсивность воспалительных явлений существенно меньше. Надгортанник не изменен. Грушевидные синусы и валлекулы свободные. Область черпаловидных хрящей слева слегка отечна. Межчерпаловидная область без особенностей. Вестибулярные складки незначительно отечны, незначительно гиперемированы. В области резекции поверхность слизистой гладкая. Подголосовой отдел свободен. Просвет для дыхания

● **Рисунок 6.** Эндоскопическая картина на четвертый день после оперативного вмешательства (видеоларингоскоп Karl Storz Tele Pack)

● **Figure 6.** Endoscopic view on the fourth day after surgery (Karl Storz Tele Pack video laryngoscope)



широкий. Пациентка деканюлирована, выписана и направлена на долечивание по месту жительства с рекомендациями продолжать ингаляции раствора Диоксицина 0,5% с использованием небулайзера, посещения лор-врача, проведение вливаний в полость гортани раствора Диоксицина 0,5% 2,0 мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный обзор научных исследований, а также клинические случаи наглядно показывают эффективность местной антимикробной терапии, при которой осуществляется доставка антибактериального агента непосредственно в очаг воспалительного процесса – на слизистую оболочку лор-органов. Препарат Диоксидин широко известен в нашей стране с 1976 г., обладает трехступенчатым многоцелевым механизмом действия, обеспечивающим бактерицидную активность в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробных и анаэробных патогенов, устойчивых к другим противомикробным средствам, высокую антианаэробную активность, минимальный риск развития резистентности у чувствительных микроорганизмов. Топическая антимикробная терапия воспалительных заболеваний лор-органов с использованием растворов Диоксицина, а также с применением ингаляционного пути доставки препарата в очаг воспаления способствует более раннему выздоровлению и восстановлению трудоспособности пациентов.

Высокая эффективность и безопасность применения препарата Диоксидин в лечении воспалительных лор-органов, доказанная множеством клинических исследований, позволяет рекомендовать препарат к широкому применению во взрослой оториноларингологической практике.



Поступила / Received 18.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2021
Принята в печать / Accepted 15.11.2021

Список литературы

- Babar-Craig H., Gupta Y., Lund VJ. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology*. 2010;48(3):344–347. <https://doi.org/10.4193/Rhin09.130>.
- Fokkens WJ, Hoffmans R., Thomas M. Avoid prescribing antibiotics in acute rhinosinusitis. *The BMJ*. 2014;349:5703. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5703>.
- Aminov R.I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol*. 2010;1:134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>.
- Hansen M.P., Hoffmann T.C., McCullough A.R., van Driel M.L., Del Mar C.B. Antibiotic Resistance: What are the Opportunities for Primary Care in Alleviating the Crisis? *Front Public Health*. 2015;3:35. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00035>.
- Шишева А.К., Коркмазов М.Ю. Социально-экономические аспекты оптимизации госпитальной помощи больным с патологией носа и околоносовых пазух в условиях крупного промышленного города. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура*. 2011;(26):62–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
- Кривопапов А.А., Лейко Д.В., Щербук А.Ю., Щербук Ю.А., Шамкина П.А., Маркова А.М. Множественные отогенные абсцессы головного мозга у ребенка. *Российская оториноларингология*. 2019;18(5):96–101. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-96-101>.
- Золотарева М.А., Назарук Е.И. Орбитальные и внутричерепные осложнения воспалительных заболеваний околоносовых пазух у взрослых по материалам оториноларингологического отделения ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», Республика Крым, за период с 2014 по 2018 г. *Российская оториноларингология*. 2020;1(1):37–45. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-37-45>.
- Алексеев С.И., Молчанова М.В., Артюшкин С.А., Малиновская Н.А., Копылов В.В. Клинический случай риногенной флегмоны орбиты у ребенка четырех месяцев. *Российская оториноларингология*. 2019;1(1):92–97. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-92-97>.
- Amyes S.G. Bacterial Resistance to Antimicrobials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;49(6):1047. <https://doi.org/10.1093/jac/dkf056>.
- Dallas A., van Driel M., Morgan S., Tapley A., Henderson K., Oldmeadow C. Antibiotic prescribing for acute otitis media and acute sinusitis: a cross-sectional analysis of the ReCEnT study exploring the habits of early career doctors in family practice. *Fam Pract*. 2017;34(2):180–187. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmw144>.
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl*. 2005;18:1–87. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15847064/>
- Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. *Rhinology*. 2020;58(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Bachert C., Hörmann K., Mösges R., Rasp G., Riechelmann H., Müller R. et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 2003;58:176–191. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.02172.x>.
- Cherry J.D., Shapiro N.L., Deville J.G., Feigin R.D. (eds.). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004, pp. 201–212.
- Горбачева И.А., Донская О.С., Попов Д.А., Сычева Ю.А., Осинцева Я.Е., Бабаева С.Э., Рязанцева Е.С. Одонтогенный синусит – мультидисциплинарная проблема. *Российская оториноларингология*. 2021;(1):27–34. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-27-34>.
- Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Карнеева О.В., Юнусов А.С., Тулина А.С., Гаращенко М.В. Поствирусный риносинусит у детей: возможности топической монотерапии. *Российская оториноларингология*. 2020;(1):110–117. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-110-117>.
- Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Коркмазов А.М. Биохимические показатели характера оксидативного стресса в зависимости от проводимой послеоперационной терапии у пациентов, перенесших внутриносовые хирургические вмешательства. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(5 Suppl.):33–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636512>.
- Гизингер О.А., Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Состояние факторов антимикробной защиты назального секрета у пациентов, оперированных по поводу искривления носовой перегородки в ранний послеоперационный период. *Российский иммунологический журнал*. 2017;11(2):117–119. Режим доступа: <https://www.rusimmun.ru/journal/article/view/597>.
- Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
- Крюков А.И., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Лучшева Ю.В., Шадрин Г.Б., Кравчук А.П. Ограниченный наружный отит – дифференциальная диагностика и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2015;(3):60–64. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/139>.
- Коркмазов М.Ю., Крюков А.И., Дубинец И.Д., Тюхайз М.В., Учайев А.А., Маркелов А.В. Классификация структурных изменений костной ткани при хроническом гнойном среднем отите. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(1):12–17. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>.
- Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Смирнов А.А., Горбунов А.В. Сравнительный анализ характера и динамики хирургического лечения пациентов с хроническим средним отитом по данным ЛОР-отделения города Челябинска. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(5 Suppl.):64–65. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
- Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., Сычугов Г.В., Тюхайз М.В. Варианты модификации костной ткани при хроническом среднем отите по данным световой и электронной микроскопии. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(3):16–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
- Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., Смирнов А.А., Корнова Н.В. Влияние немедикаментозной терапии на сроки реабилитации и занятия стендовой стрельбой после перенесенных ринохирургических вмешательств. *Человек. Спорт. Медицина*. 2020;20(1 Suppl.):136–144. <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
- Морозова С.В., Карапетян Л.С., Магомедова А.М. Острый вирусный средний отит: этиология, диагностика, лечение. *Медицинский совет*. 2020;(16):95–100. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-95-100>.
- Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Шамкина П.А., Лежнева К.А., Донская О.С. Возможности назначения фитопрепаратов в комплексном лечении острых риносинуситов. *Медицинский совет*. 2020;(16):18–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-18-25>.
- Лопатин А.С. (ред.). *Острый риносинусит: клинические рекомендации*. М.: Российское общество ринологов; 2017. 36 с. Режим доступа: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2017/09/Острый-риносинусит-21.09.pdf>.
- Hadley J.A., Pfaller M.A. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(3):47–54. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.018>.
- Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И., Сединкин А.А., Алексанян Т.А., Янов Ю.К. и др. Возбудители острого бактериального риносинусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005;7(4):337–349. Режим доступа: <https://rumedo.ru/uploads/sites/5/2018/09/1-Vozbuditeli-ostrogo-bakterialnogo-sinusita.pdf>.
- Махкамова Г.Т., Шамансурова Э.А. Роль Streptococcus Pneumoniae в развитии острого среднего отита у детей. *Colloquium-journal*. 2020;(9–2):58–61. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42739149>.
- Туровский А.Б., Карюк Ю.А., Кондрашина В.В. Антибактериальная терапия инфекций ЛОР-органов. *Клиницист*. 2013;7(3–4):98–103. Режим доступа: <https://klinitsist.abvpress.ru/Klin/article/view/19>.
- Кривопапов А.А., Лейко Д.В., Щербук А.Ю., Щербук Ю.А., Шамкина П.А., Маркова А.М. Множественные отогенные абсцессы головного мозга у ребенка. *Российская оториноларингология*. 2019;(5):96–101. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-96-101>.
- Никитин К.А. К вопросу о гигиене наружного слухового прохода. *Медицинский совет*. 2013;(3–2):33–38. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/961>.
- Гуськова Т.А., Дурнев А.Д., Рейхарт Д.В., Чернявцева А.П. Антимикробная активность диоксида в отношении штаммов потенциальных возбудителей оториноларингологических инфекций. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(7):35–39. Режим доступа: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/3580>.
- Попов Д.А., Анучина Н.М., Терентьев А.А., Костюк Г.В., Блатун Л.А., Русанова Е.В. и др. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;58(3–4):37–42. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/482>.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Изотова Г.Н., Товмасын А.С., Сединкин А.А., Федоткина К.М. Изучение эффективности и безопасности местной антибактериальной терапии острого гнойного верхнечелюстного синусита. *Медицинский совет*. 2015;(15):12–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-15-12-19>.
- Изотова Г.Н., Кунельская Н.Л., Захарова А.Ф., Сединкин А.А., Попова И.А. Комплексная терапия острого гнойного синусита. *Медицинский совет*. 2013;(7):6–10. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-6-10>.
- Федянин С.Д., Шилин В.Е. Определение минимальной подавляющей концентрации диоксида для ведущих возбудителей хирургических инфекций. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2015;14(5):73–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24435141>.

39. Bakaï T.S., Fonshteïn L.M. The nature of DNA damage and its repair after treatment of bacteria with dioxidine. *Mol. Gen. Mikrobiol. Virusol.* 1987;(4):35–39. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3299067>.
40. Fadeeva N.I., Degtiareva I.N., Fominova A.N., Degteva G.K. Effect of dioxidine on extracellular proteins and enzymes in *Staphylococcus aureus*. *Antibiot. Khimioter.* 1990;35(8):17–20. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2264746>.
41. Rudzit E.A., Ermachenko V.A., Kutsemako R.T., Dzhemukhadze G.K., Kharat'ian E.F. Action of dioxidine on the membrane apparatus of the bacterial cell. *Prikl. Biokhim. Mikrobiol.* 1983;19(5):603–609. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6647420>.
42. Degtiareva I.N., Fadeeva N.I., Budanova L.I., Kuzovkin V.A., Stebaeva L.F. Study of the effect of dioxidine on the subcellular fractions of microbial cells. *Farmakol. Toksikol.* 1981;44(3):330–334. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6169546>.
43. Degtiareva I.N., Fadeeva N.I., Gerasina S.F., Pershin G.N., Permogorov V.I. Effect of dioxidine on DNA and RNA synthesis in *Staphylococcus aureus*. *Farmakol. Toksikol.* 1981;44(2):217–220. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6168490>.
44. Palmer L.J., Chapple I.L., Wright H.J., Roberts A., Cooper P.R. Extracellular deoxyribonuclease production by periodontal bacteria. *J. Periodontol. Res.* 2012;47(4):439–445. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01451.x>.
45. Uchiyama S., Andreoni F., Schuepbach R.A., Nizet V., Zinkernagel A.S. DNase Sda1 allows invasive M1T1 Group A *Streptococcus* to prevent TLR9-dependent recognition. *PLoS Pathog.* 2012;8(6):e1002736. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002736>.
46. Nijland R., Hall M.J., Burgess J.G. Dispersal of biofilms by secreted, matrix degrading, bacterial DNase. *PLoS ONE.* 2010;5(12):e15668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015668>.
47. Пономарева Т.Р. Чувствительность клинических штаммов бактерий к диоксидину in vitro в аэробных и анаэробных условиях. *Антибиотики и медицинская биотехнология.* 1987;32(3):199–202. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3579247>.
48. Пономарева Т.Р., Малахова В.А. Экспериментальные критерии для интерпретации чувствительности бактерий к диоксидину методом диффузии из диска. *Антибиотики и химиотерапия.* 1990;35(7):23–25. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2126705>.
49. Большаков Л.В. Динамика чувствительности клинических штаммов бактерий к диоксидину с 1984 по 1988 г. *Антибиотики и химиотерапия.* 1990;35(9):17–19. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2275583>.
50. Падейская Е.Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции. *Инфекции и антимикробная терапия.* 2001;(5):150–155.
51. Асямов К.В., Салухов В.В., Харитонов М.А., Николаев А.В., Куренкова И.Г., Садыков Р.Р. и др. Начальный опыт успешного лечения внебольничной пневмонии ингаляциями гидроксиметилхиноксалиндиоксида. *Лечение и профилактика.* 2017;3(23):103–109. Режим доступа: <https://readera.org/143162926>.
52. Детушева Е.В., Фурсова Н.К., Коровкин С.А. Антимикробная активность диоксида и диоксидин-содержащего препарата «носолин-ультра, капли назальные». *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020;65(4):244–250. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/en/2020/issue-4/2047-antimikrobnaya-aktivnost-dioksida-i-dioksidin-soderzhashego-preparata-nosolin-ul-tra-kapli-nazal-nye>.
53. Штанюк Е.А., Минухин В.В., Ляпунов Н.А., Лысокобылка А.А. Изучение антимикробной активности мазей, содержащих диоксидин, на стандартных штаммах основных возбудителей раневой инфекции. *Universum: медицина и фармакология.* 2014;(5):10. Режим доступа: [https://7universum.com/pdf/med/5\(6\)/Shtanyuk.pdf](https://7universum.com/pdf/med/5(6)/Shtanyuk.pdf).
54. Мезенцева А.В., Ольхова Л.В., Мачнева Е.Б., Константинова В.В., Буря А.Е., Николаева Ю.А. и др. Успешное применение гидроксиметилхиноксалиндиоксида в комплексной противомикробной терапии у пациентов с фульминантными инфекционными осложнениями в индуцированной аплазии кроветворения, вызванными граммотрицательными возбудителями. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;(1):23–34. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-1-23-34>.
55. Блюменталь И.Я. Опыт применения диоксида при лечении деструктивных пневмоний в отделениях пульмонологического профиля. *Казанский медицинский журнал.* 2002;83(2):136. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9123816>.
56. Коркмазов М.Ю., Зырянова К.С., Дубинец И.Д., Корнова Н.В. Оптимизация педагогического процесса на кафедре оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии.* 2014;(1):82–85. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21204693>.
57. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Романенко С.Г., Павлихин О.Г., Муратов Д.Л. Возможности антисептических средств в терапии ларингеальной и тонзиллярной патологии. *Медицинский совет.* 2016;(6):36–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-36-40>.
58. Овчинников А.Ю., Егиян С.С. Эффективность антимикробного препарата Диоксидин при лечении воспалительных заболеваний наружного и среднего уха. *Вестник отоларингологии.* 2016;(2):61–66. <https://doi.org/10.17116/otorino201681261-66>.
59. Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.В., Золотова А.В., Волкова К.Б. Возможности местного этиотропного лечения больных хроническим тонзиллитом. *Медицинский совет.* 2016;(18):116–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-116-120>.

References

1. Babar-Craig H., Gupta Y., Lund V.J. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology.* 2010;48(3):344–347. <https://doi.org/10.4193/Rhin09.130>.
2. Fokkens W.J., Hoffmans R., Thomas M. Avoid prescribing antibiotics in acute rhinosinusitis. *The BMJ.* 2014;349:5703. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5703>.
3. Aminov R.I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front. Microbiol.* 2010;1:134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>.
4. Hansen M.P., Hoffmann T.C., McCullough A.R., van Driel M.L., Del Mar C.B. Antibiotic Resistance: What are the Opportunities for Primary Care in Alleviating the Crisis? *Front. Public Health.* 2015;3:35. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00035>.
5. Shisheva A.K., Korkmazov M.Yu. Socio-economic aspects hospital help optimization for patient with pathology of nose and paranasal sinuses in the large industrial city conditions. *Vestnik Juzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: obrazovanie, zdorvoohranenie, fizicheskaja kul'tura = Bulletin of South Ural State University. Series. Education, Healthcare, Physical Education.* 2011;(26):62–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
6. Krivopalov A.A., Leiko D.V., Shcherbuk A.Yu., Shcherbuk Yu.A., Shamkina P.A., Markova A.M. Multiple otogenic brain abscesses in a child. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2019;18(5):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-96-101>.
7. Zolotareva M.A., Nazaruk E.I. Orbital and intracranial complications of inflammatory diseases of the paranasal sinuses in adults based on the materials of the otorhinolaryngological Department of the State Medical Institution of the Republic of Kazakhstan "N.A. Semashko RCB", Republic of Crimea, for the period from 2014 to 2018. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2020;(1):37–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-37-45>.
8. Alekseenko S.I., Molchanova M.V., Artyushkin S.A., Malinovskaya N.A., Kopylov V.V. A clinical case of rhinogenous orbit phlegmon in a four months old infant. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2019;18(1):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-27-34>.
9. Amyes S.G. Bacterial Resistance to Antimicrobials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2002;49(6):1047. <https://doi.org/10.1093/jac/49.6.1047>.
10. Dallas A., van Driel M., Morgan S., Tapley A., Henderson K., Oldmeadow C. Antibiotic prescribing for acute otitis media and acute sinusitis: a cross-sectional analysis of the ReCEnT study exploring the habits of early career doctors in family practice. *Fam. Pract.* 2017;34(2):180–187. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmw144>.
11. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol. Suppl.* 2005;18:1–87. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15847064/>.
12. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. *Rhinology.* 2020;58(29 Suppl):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
13. Bachert C., Hörmann K., Mösges R., Rasp G., Riechelmann H., Müller R. et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy.* 2003;58:176–191. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.02172.x>.
14. Cherry J.D., Shapiro N.L., Deville J.G., Feigin R.D. (eds). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004, pp. 201–212.
15. Gorbacheva I.A., Donskaya O.S., Popov D.A., Sycheva Yu.A., Osintseva Ya.E., Babaeva S.E., Ryazantseva E.S. Odontogenic sinusitis is a multidisciplinary problem. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2021;(1):27–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-27-34>.
16. Garashchenko T.I., Tarasova G.D., Karneeva O.V., Yunusov A.S., Tulina A.S., Garashchenko M.V. Post-viral rhinosinusitis in children: possibilities of topical monotherapy. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian*

- Otorhinolaryngology*. 2020;(1):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-110-117>.
17. Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Korkmazov A.M. Biochemical parameters of the nature of oxidative stress depending on the postoperative therapy in patients who underwent intra-nasal surgical interventions. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;81(5 Suppl.):33–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636512>.
 18. Gisinger O.A., Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. The state of antimicrobial protection factors of nasal secretion in patients operated on the curvature of the nasal septum in the early postoperative period. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2017;11(2):117–119. (In Russ.) Available at: <https://www.rusimmun.ru/jour/article/view/597>.
 19. Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. Methods of correction of the functional infringements of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the multiple shell of the nose region with use of ultrasound cavitation. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2018;12(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
 20. Kryukov A.I., Gurov A.V., Izotova G.N., Luchsheva Yu.V., Shadrin G.B., Kravchuk A.P. Furuncular otitis externa: differential diagnosis and treatment approaches. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(3):60–64. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/139>.
 21. Korkmazov M.Yu., Krukov A.I., Dubinets I.D., Tyuhay M.V., Uchaev D.A., Markelov A.V. Evaluation of structural changes of bone in chronic purulent otitis media. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(1):12–17. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>.
 22. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Smirnov A.A., Gorbunov A.V. Comparative analysis of the nature and dynamics of surgical treatment of patients with chronic otitis media according to the ENT department of the city of Chelyabinsk. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(5 Suppl.):64–65. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
 23. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I., Sychugov G.V., Tyukhai M.V. Variants of bone tissue modification in chronic otitis media according to the data of light and electron microscopy. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(3):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
 24. Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Smirnov A.A., Kornova N.V. Influence of non-drug therapy on the terms of rehabilitation and trap shooting after rhinosurgical interventions. *Chelovek. Sport. Meditsina = Human. Sport. Medicine*. 2020;20(1 Suppl.):136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
 25. Morozova S.V., Karapetyan L.S., Magomedova A.M. Acute viral otitis media: etiology, diagnosis, treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-95-100>.
 26. Ryzantsev S.V., Krivopalov A.A., Shamkina P.A., Lezhneva K.A., Donskaya O.S. The possibilities of prescribing phytopreparations in the complex treatment of acute rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-18-25>.
 27. Lopatin A.S. (ed.). *Acute rhinosinusitis: clinical recommendations*. Moscow: Russian Society of Rhinologists; 2017. 36 p. (In Russ.) Available at: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2017/09/Acute-rhinosinusitis-21.09.pdf>.
 28. Hadley J.A., Pfaller M.A. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(3):47–54. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.018>.
 29. Strachunsky L.S., Tarasov A.A., Kryukov A.I., Sedinkin A.A., Aleksanyan T.A., Yanov Yu.K. et al. Pathogens of acute bacterial rhinosinusitis. Results of a multicenter microbiological study of SSSR. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;7(4):337–349. (In Russ.) Available at: <https://rumed.ru/uploads/sites/5/2018/09/1-Vozbuditeli-ostrogobakterialnogosinusita.pdf>.
 30. Makhkamova G.T., Shamansurova E.A. The role of Streptococcus Pneumoniae in the development of acute otitis media in children. *Colloquium-journal*. 2020;(9–2):58–61. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42739149>.
 31. Turovsky A.B., Karyuk Yu.A., Kondrashina V.V. Antibacterial therapy of ENT organ infections. *Klinitsist = Clinician*. 2013;7(3–4):98–103. (In Russ.) Available at: <https://klinitsist.abvpress.ru/Klin/article/view/19>.
 32. Krivopalov A.A., Leiko D.V., Shcherbuk A.Yu., Shcherbuk Yu.A., Shamkina P.A., Markova A.M. Multiple otogenic brain abscesses in a child. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2019;(5):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-96-101>.
 33. Nikitin K.A. Hygiene of the external auditory canal. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(3–2):33–38. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/961>.
 34. Guskova T.A., Durnev A.D., Reikhart D.V., Chernyavtseva A.P. Antimicrobial activity of dioxidine against strains of potential pathogens of otorhinolaryngological infections. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016;50(7):35–39. Available at: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/3580>.
 35. Popov D.A., Anuchina N.M., Terentyev A.A., Kostyuk G.V., Blatun L.A., Rusanova E.V. et al. Dioxidin: antimicrobial activity and prospects of its clinical use at present. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2013;58(37–42):37–42. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/482>.
 36. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Tsarapkin G.Yu., Izotova G.N., Tovmasyan A.S., Sedinkin A.A., Fedotkina K.M. A study of the efficacy and safety of local antibiotic treatment of acute purulent maxillary sinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(15):12–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-15-12-19>.
 37. Izotova G.N., Kunelskaya N.L., Zakharova A.F., Sedinkin A.A., Popova I. Combined treatment of acute purulent sinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(7):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-6-10>.
 38. Fedyanin S.D., Shilin V.E. Determination of the minimum suppressive concentration of dioxidine for the leading pathogens of surgical infections. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2015;(14(5)):73–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24435141>.
 39. Bakaï T.S., Fonshtein L.M. The nature of DNA damage and its repair after treatment of bacteria with dioxidine. *Mol Gen Mikrobiol Virusol*. 1987;(4):35–39. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3299067>.
 40. Fadeeva N.I., Degtiareva I.N., Fominova A.N., Degteva G.K. Effect of dioxidine on extracellular proteins and enzymes in Staphylococcus aureus. *Antibiot Khimioter*. 1990;35(8):17–20. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2264746>.
 41. Rudzit E.A., Ermachenko V.A., Kutsemako R.T., Dzhemukhadze G.K., Kharat'ian E.F. Action of dioxidine on the membrane apparatus of the bacterial cell. *Prikl Biokhim Mikrobiol*. 1983;19(5):603–609. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6647420>.
 42. Degtiareva I.N., Fadeeva N.I., Budanova L.I., Kuzovkin V.A., Stebaeva L.F. Study of the effect of dioxidine on the subcellular fractions of microbial cells. *Farmakol Toksikol*. 1981;44(3):330–334. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6169546>.
 43. Degtiareva I.N., Fadeeva N.I., Gerasina S.F., Pershin G.N., Permogorov V.I. Effect of dioxidine on DNA and RNA synthesis in Staphylococcus aureus. *Farmakol Toksikol*. 1981;44(2):217–220. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6168490>.
 44. Palmer L.J., Chapple I.L., Wright H.J., Roberts A., Cooper P.R. Extracellular deoxyribonuclease production by periodontal bacteria. *J Periodontol Res*. 2012;47(4):439–445. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01451.x>.
 45. Uchiyama S., Andreoni F., Schuepbach R.A., Nizet V., Zinkernagel A.S. DNase Sda1 allows invasive M1T1 Group A Streptococcus to prevent TLR9-dependent recognition. *PLoS Pathog*. 2012;8(6):e1002736. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002736>.
 46. Nijland R., Hall M.J., Burgess J.G. Dispersal of biofilms by secreted, matrix degrading, bacterial DNase. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e15668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015668>.
 47. Ponomareva T.R. Sensitivity of clinical bacterial strains to dioxidine in vitro under aerobic and anaerobic conditions. *Antibiot Med Biotechnol*. 1987;32(3):199–202. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3579247>.
 48. Ponomareva T.R., Malakhova V.A. Experimental criteria for interpretation of bacterial sensitivity to dioxidine determined by diffusion from the disks. *Antibiot Khimioter*. 1990;35(7):23–25. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2126705>.
 49. Bol'shakov L.V. Changes in sensitivity of clinical strains of bacteria to dioxidine from 1984 to 1988. *Antibiot Khimioter*. 1990;35(9):17–19. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2275583>.
 50. Padeyskaya E.N. Dioxidine antibacterial drug: features of biological action and role in the treatment of various types of purulent infection. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya = Infections and Antimicrobial Therapies*. 2001;(5):150–155. (In Russ.)
 51. Asyamov K.V., Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Nikolaev A.V., Kurenkova I.G., Sadykov R.R. et al. Initial experience of successful treatment of community-acquired pneumonia with hydroxymethylchinoxalindioxydum inhalations. *Lecheniye i profilaktika = Treatment and Prevention*. 2017;3(23):103–109. (In Russ.) Available at: <https://readera.org/143162926>.
 52. Detusheva Ye.V., Fursova N.K., Korovkin S.A. Antimicrobial activity of dioxidine and dioxidine-containing medicine nosolin-ultra, nasal drops. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020;65(4):244–250. Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/en/2020/issue-4/2047-antimikrobnaya-aktivnost-dioksidina-i-dioksidin-soderzhashego-preparata-nosolin-ul-tra-kapli-nazal-nye>.
 53. Shtanyuk E., Minukhin V., Lyapunov N., Lysokobylka A. Study antimicrobial activity of the ointments containing dioxidine against standard strains of common causative agents of wound infection *Universum: meditsina*

- i farmakologiya = Universum: Medicine and Pharmacology*. 2014;(5):10. (In Russ.) Available at: [https://7universum.com/pdf/med/5\(6\)/Shtanyuk.pdf](https://7universum.com/pdf/med/5(6)/Shtanyuk.pdf).
54. Mezentseva A.V., Olkhova L.V., Machneva E.B., Konstantinova V.V., Burya A.E., Nikolaeva Yu.A. et al. Successful use of hydroxymethylquinoline dioxide in complex antimicrobial therapy in patients with fulminant infectious complications in induced hematopoiesis aplasia by gram-negative agents. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(1):23–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-1-23-34>.
55. Blumenthal I.Ya. Experience in the use of dioxidine in the treatment of destructive pneumonia in pulmonological departments. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2002;83(2):136. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9123816>.
56. Korkmazov M.Yu., Zyrianova K.S., Dubinets I.D., Kornova N.V. Optimization of the pedagogical process at the department of otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2014;(1):33–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21204693>.
57. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Izotova G.N., Romanenko S.G., Pavlikhin O.G., Muratov D.L. Prospects for antiseptics in the treatment of laryngeal and tonsillar pathology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(6):36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-36-40>.
58. Ovchinnikov A.Yu., Egiyan S.S. The effectiveness of the antimicrobial drug Dioxidin in the treatment of inflammatory diseases of the outer and middle ear. *Vestnik otolaringologii = Bulletin of Otolaryngology*. 2016;(2):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201681261-66>.
59. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.V., Zolotova A.V., Volkova K.B. Possibilities of topical etiotropic therapy of chronic tonsillitis patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(18):116–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-116-120>.

Информация об авторах:

Шамкина Полина Александровна, аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; p.s.ent@bk.ru

Кривопапов Александр Александрович, д.м.н., старший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; spbniilor@gmail.com

Панченко Павел Игоревич, врач-оториноларинголог, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; p.pan4enko@niilor.ru

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель директора по научно-координационной работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; 3162852@mail.ru

Information about the authors:

Polina A. Shamkina, Postgraduate Student, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; p.s.ent@bk.ru

Aleksandr A. Krivopalov, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; spbniilor@gmail.com

Pavel I. Panchenko, Otorhinolaryngologist, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; p.panchenko@niilor.ru

Sergey V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Director for Scientific and Coordination Work, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; 3162852@mail.ru