

Терапия острого риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом: возможности реализации расширенного контроля воспаления

В.М. Свистушкин¹, Г.Н. Никифорова^{1✉}, gn_nik_63@mail.ru, А.Б. Киселев², В.И. Чаукина², Е.А. Шевчик¹, П.А. Кочетков¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Резюме

Введение. Сочетание аллергического ринита (АР) с острым инфекционным риносинуситом (ОРС) может приводить к усилению воспаления и обуславливает более тяжелое течение ОРС.

Цель. Изучить влияние ряда неседативных H₁-антигистаминных препаратов на выраженность клинических проявлений у взрослых пациентов с ОРС на фоне АР в рамках рутинной врачебной практики.

Материалы и методы. Из выборки пациентов с ОРС на фоне АР, которым был назначен бензгидрилпиперазинил-бутилметилксантина сукцинат (Теоритин® МФ, 4 мг/сут) или дезлоратадин (по МНН, 5 мг/сут) методом простой рандомизации сформировали 1-ю (75 участников) и 2-ю (85 участников) группу соответственно. Курс терапии составил 14 дней. Оценивали изменения показателей индексов назальных симптомов, риноскопических и неназальных симптомов на повторных визитах, сроки достижения нулевых значений индексов, доли пациентов с редукцией симптомов через 3 и 7 дней лечения, потребность в использовании назальных деконгестантов и изменения показателей качества жизни.

Результаты и обсуждение. За первые 3 дня лечения в 1-й группе носовое дыхание улучшилось у 91% (95% ДИ 81–96%) участников против 56% (95% ДИ 45–67%) во 2-й группе, $p < 0,001$; ринорея купировалась у 76% (95% ДИ 65–85%) и 62% (95% ДИ 51–72%) в 1-й и во 2-й группе соответственно. К 7-му дню лечения полное восстановление носового дыхания отмечалось в 1-й группе у 71% (95% ДИ 59–80%), во 2-й – у 41% (95% ДИ 31–52%) участников ($p = 0,014$); ринорея купировалась у 61% (95% ДИ 49–72%) участников в 1-й группе и 37% (95% ДИ 27–48%) – во 2-й, $p = 0,001$. В 1-й группе деконгестанты использовали 20% (95% ДИ 12–31%) участников, во 2-й – 35% (95% ДИ 25–47%), $p = 0,031$. Межгрупповая разница была значима в отношении продолжительности и частоты применения вспомогательной терапии, $p < 0,05$.

Заключение. Теоритин по сравнению с дезлоратадином обеспечивал более выраженное уменьшение назальных и неназальных симптомов, а также купирование риноскопических признаков воспаления в более короткие сроки. Применение препарата Теоритин® МФ способствовало сокращению потребности (сроки и частота) в использовании назальных деконгестантов.

Ключевые слова: носовое дыхание, ринорея, H₁-антигистаминные неседативные препараты, Теоритин® МФ, дезлоратадин

Для цитирования: Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Киселев АБ, Чаукина ВИ, Шевчик ЕА, Кочетков ПА. Терапия острого риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом: возможности реализации расширенного контроля воспаления. *Медицинский совет.* 2023;17(19):125–135. <https://doi.org/10.21518/ms2023-358>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy of acute rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis: possibilities for implementing advanced control of inflammation

Valeriy M. Svistushkin¹, Galina N. Nikiforova^{1✉}, gn_nik_63@mail.ru, Alexey B. Kiselev², Viktoria A. Chaukina², Elena A. Shevchik¹, Petr A. Kochetkov¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Introduction. Allergic rhinitis (AR) in conjunction with acute infectious rhinosinusitis (ARS) can lead to increased inflammation and contributes to a more severe course of ARS.

Aim. To study the effect of some non-sedating H₁-antihistamines on the severity of clinical presentations in adult patients with ARS and underlying AR as part of routine medical practice.

Materials and methods. Group 1 (75 patients) and Group 2 (85 patients) were generated through simple randomization from the patient population with ARS and underlying AR, who were prescribed benzhydryl-piperazinyl-butylmethylxanthine succinate (Teoritin® MF, 4 mg/day) or desloratadine (INN, 5 mg/day), respectively. The course of therapy was 14 days. The estimated parameters included changes in indices of nasal symptoms, rhinoscopic and non-nasal symptoms during follow-up visits, time

to reach zero indices, the proportions of patients, whose symptoms reduced after 3 and 7 days of treatment, the need for the use of nasal decongestants and changes in quality of life measures.

Results and discussion. During the first 3 days of treatment, nasal breathing improved in 91% (95% CI 81–96%) of patients in Group 1 vs 56% (95% CI 45–67%) in Group 2, $p < 0.001$; rhinorrhea was relieved in 76% (95% CI 65–85%) and 62% (95% CI 51–72%) in Groups 1 and 2, respectively. By Day 7 of treatment, complete restoration of nasal breathing was observed in 71% of patients in Group 1 (95% CI 59–80%), and in 41% (95% CI 31–52%) in Group 2 ($p = 0.014$); rhinorrhea was relieved in 61% (95% CI 49–72%) of patients in Group 1 and 37% (95% CI 27–48%) in Group 2, $p = 0.001$. Decongestants were used by 20% (95% CI 12–31%) of patients in Group 1, and by 35% (95% CI 25–47%) of patients in Group 2, $p = 0.031$. The between-group difference was significant in terms of duration and frequency of adjuvant therapy, $p < 0.05$.

Conclusion. In comparison with desloratadine, it provided a more pronounced reduction of nasal and non-nasal symptoms, as well as relief of rhinoscopic signs of inflammation in a shorter time. The use of Teoritin® MF contributed to the reduction in the need (duration and frequency) for nasal decongestants.

Keywords: nasal breathing, rhinorrhea, H_1 -antihistamines non-sedative, Teoritin, desloratadin

For citation: Svistushkin VM, Nikiforova GN, Kiselev AB, Chaukina VA, Shevchik EA, Kochetkov PA. Therapy of acute rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis: possibilities for implementing advanced control of inflammation. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(19):125–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-358>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Верхние отделы дыхательных путей являются одним из локусов, в которых происходит наиболее активное взаимодействие организма с окружающей средой. В частности, слизистая оболочка полости носа практически непрерывно подвергается воздействию различных факторов, в т. ч. поллютантов, аэроаллергенов и патогенов [1].

Одним из наиболее частых заболеваний, характеризующихся инфекционно-воспалительными изменениями слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), является острый риносинусит (ОРС) [2, 3]. Поражение назального эпителия чаще всего осуществляется респираторными вирусами, которые через активацию толл-подобных рецепторов 3, 7 и 9-го типа индуцируют синтез и секрецию интерферонов (ИФН) α , β и λ , провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкинов 1 β , 6 и 8 и фактора некроза опухоли альфа [4–6]. Указанные вещества являются мощными индукторами воспаления и рекрутерами нейтрофилов и макрофагов, а в более поздние этапы за счет присоединения секреции ИФН γ – Т-хелперов 1-го типа и цитотоксических лимфоцитов, что в итоге обуславливает развитие отека, изменение реологии слизи и энергетических процессов в мерцательном эпителии, а также прямое разрушение эпителиальных клеток. Возникающие вследствие обструкции соустьев нарушение дренажа и застой слизи с большим количеством разрушенных клеток в ОНП способствуют активации бактериальных патогенов [2, 7]. Несмотря на отсутствие точных данных о распространенности ОРС в человеческой популяции, можно ориентироваться на то, что более половины случаев острых респираторных вирусных инфекций протекают с вовлечением слизистой оболочки полости носа, носоглотки и ОНП. Таким образом, примерная оценка ежегодной встречаемости эпизодов ОРС среди взрослого населения России составила не менее 10 млн за 2022 г.¹

ОРС может негативно влиять на патогенез других заболеваний, поражающих слизистую оболочку дыхательных путей, например, аллергического ринита (АР). Вместе с тем в научной литературе имеются многочисленные указания на значимые клинические особенности течения ОРС у пациентов с АР [7–9]. Респираторные вирусы в мазках со слизистой оболочки носоглотки у пациентов с АР методом полимеразной цепной реакции обнаруживались в 1,7 раза чаще, чем у пациентов, не страдающих аллергическими заболеваниями [10]. Это согласуется с результатами ряда исследований, продемонстрировавших более высокий риск развития ОРС у пациентов с АР и другими аллергическими заболеваниями (относительный риск (ОР) 1,55–3,03), чем у здоровых лиц той же возрастной категории [11–14]. При этом у пациентов с АР эпизоды ОРС, протекающие более продолжительное время и с более яркими проявлениями, регистрируются до 15 раз чаще [9, 15, 16].

Взаимосвязь между АР и ОРС является многофакторной. Ряд авторов обращают внимание на то, что пациенты с АР даже в период ремиссии имеют минимальный (субклинический) уровень воспаления слизистой оболочки полости носа, обусловленный гиперэкспрессией эпителиальной молекулой межклеточной адгезии (ICAM-1) [17, 18]. Кроме того, известно, что наблюдаемая у пациентов с АР поляризация иммунного ответа в сторону Т-хелпера 2-го типа сочетается со значимым снижением эффективности противовирусного ответа, включая уровень продукции ИФН γ [18, 19]. Наряду с угнетением иммунологической защитной функции, патофизиологические механизмы АР способствуют нарушению и механического барьера слизистой оболочки носа и ОНП. У пациентов с АР отмечается снижение экспрессии белков плотного соединения [20], что в совокупности с нарушением мукоцилиарного клиренса на фоне аллергического воспаления [21] способствует быстрому развитию инфекционного воспаления в данной области – ОРС [2, 20].

Важно отметить, что при АР и ОРС патофизиологические механизмы реализуются в одном органе-мишени, что приводит к усилению проявлений воспаления и может

¹ Инфекционная заболеваемость. За январь – декабрь 2022 г. Режим доступа: <https://www.iminf.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevanij?territory=1/>.

обуславливать более тяжелое течение ОРС [2]. Среди медиаторов инфекционного воспаления, наслаивающегося на аллергическое, следует отметить гистамин. Вопреки распространенному восприятию этой молекулы как участника сугубо аллергического воспаления, имеются данные, свидетельствующие о значимом повышении уровня гистамина при острых респираторных вирусных инфекциях до сравнимого с таковым при обострении аллергических заболеваний [22–24].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям антигистаминные средства системного действия последнего поколения, не обладающие седативным эффектом (нсН₁-АГ), показаны для лечения больных АР в качестве одного из препаратов 1-й степени [25], а при ОРС применяются только при наличии сопутствующих аллергических заболеваний и в частности АР [3, 7].

Цель – изучение влияния ряда нсН₁-АГ на состояние и выраженность клинических проявлений у взрослых пациентов с ОРС на фоне АР в рамках рутинной врачебной практики в наблюдательном исследовании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное многоцентровое неинтервенционное открытое сравнительное исследование в параллельных группах проводилось в период с апреля по август-сентябрь 2021 г. в лечебно-профилактических учреждениях Москвы и Новосибирска (здесь набор пациентов проводился до 24 сентября ввиду сохранения цветения на фоне аномально высоких температур). Поиск пациентов для отбора с целью включения в наблюдение велся среди взрослых пациентов с ОРС легкого или среднетяжелого течения на фоне сезонного обострения АР, обратившихся амбулаторно с характерными для данной патологии жалобами. Диагноз ОРС устанавливался на основании жалоб на усиление затруднения носового дыхания, ринореи, изменения характера выделений из носа, появления неприятных ощущений, тяжести/болезненности в голове или в области проекции ОНП и характерных изменений по данным риноскопии. Из пула данных пациентов, которым на приеме в рамках рутинной практики был назначен один из нсН₁-АГ: дезлоратадин (по МНН любого производства, зарегистрированного в РФ) или бензгидрилпиперазинилбутилметилксантина сукцинат (Теоритин® МФ, РУ №ЛП-005435, АО «Валента Фарм», Россия) и которые письменно выразили свое информированное согласие на участие в наблюдении, случайным образом (методом простой рандомизации) формировались две группы для участия в исследовании. В наблюдение не включались пациенты, у которых тяжесть состояния или имеющиеся сопутствующие заболевания могли помешать участвовать в данном исследовании, влиять на проявления ОРС или затруднять сбор и интерпретацию оцениваемых данных. Лечение наблюдаемых пациентов проводилось в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом РФ, по ведению больных АР и ОРС [3, 25].

Из пациентов, которые в составе комплексной терапии ОРС осуществляли прием препарата Теоритин® МФ

(по 1 таблетке 4 мг 1 раз в день курсом 14 дней), была сформирована 1-я группа, во 2-ю группу включались пациенты, получавшие по аналогичной схеме дезлоратадин 5 мг (по МНН).

Наблюдение за участниками осуществлялось на протяжении максимум 30 дней. После включения в исследование (визит 1) проводилось минимум 2 очных визита к врачу-исследователю с интервалом в 7 дней: на 7 ± 1 день (визит 2) и на 14 ± 1 день от начала лечения (визит 3). На 28 ± 2 дня от включения в исследование производилось интервьюирование пациента по телефону (визит 4).

На всех очных визитах проводился опрос и оториноларингологический осмотр пациентов. Выраженность указанных назальных жалоб, местных признаков воспаления в полости носа и носоглотке и других симптомов оценивали с помощью 4-балльной шкалы, где 0 баллов соответствовало отсутствию/купированию признака, а 3 балла – его максимальной выраженности. Все участники наблюдения также вели ежедневные дневниковые записи, в которых регистрировали выраженность жалоб, отмечали факт применения назначенных врачами препаратов, а также оценивали нарушение качества жизни.

Для оценки влияния проводимой терапии на состояние участников и выраженность признаков заболевания регистрировались изменения показателей суммарных групповых индексов, а также отдельных симптомов и признаков на повторных визитах (визиты 2 и 3) по сравнению с исходными значениями (визит 1), сроки достижения нулевых значений индексов (купирование симптомов):

■ индекс назальных симптомов (и-НС) – суммарный показатель, учитывающий выраженность нарушения носового дыхания, ринореи, ретроназального затека, чихания, болезненности/давления в проекциях ОНП, изменение звучания голоса (гнусавость), характер выделений, максимальное значение – 17 баллов;

■ индекс риноскопии (и-РС) – суммарный показатель, учитывающий наличие и выраженность местных признаков воспаления по данным риноскопии (отек и гиперемия слизистой оболочки носоглотки, наличие и характер отделяемого в носовых ходах и (или) в куполе носоглотки и в области соустьев ОНП, а также состояние устьев слуховых труб), максимальное значение – 11 баллов;

■ индекс интоксикации (и-Инт), учитывающий в том числе температуру тела, максимальное значение – 12 баллов;

■ индекс неназальных симптомов (и-нНС), учитывающий выраженность гиперемии, раздражения глаз и слезотечения, заложенность и боль в ушах, кашель, головную боль, максимальное значение – 21 балл.

По результатам дневниковых записей оценивали доли пациентов с редукцией симптомов в той или иной степени через 3 и 7 дней лечения, потребность в использовании вспомогательной терапии (назальные деконгестанты) и изменения показателей качества жизни, включая отдельные блоки оценок. Участники оценивали по 3-балльной шкале степень нарушения рабочей и физической активности, ночного сна (включая трудности засыпания, прерывания сна и ощущения бодрости после пробуждения), возможности осуществлять отдых

и общение с окружающими, а также эмоционального состояния, включая тревожность и подавленность (0 баллов – нарушения отсутствуют, 2 балла – выражены максимально), а также давали оценку своему состоянию здоровья с использованием 5-балльной шкалы (1 балл – восприятие себя полностью больным, 5 баллов – ощущение себя полностью здоровым).

Количественные (в ряде случаев, качественные – оценочные) показатели представлены с указанием количества наблюдений, среднего арифметического (М), 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего (если не указано иное), стандартного отклонения (SD). Качественные показатели представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений n), относительных частот (%) и 95% ДИ (если не указано иное).

Сравнение количественных показателей проводили с помощью t -критерия либо U -критерия Манна – Уитни (в зависимости от характера распределения значений, проверяемых с помощью критерия Шапиро – Уилка), для сравнения групп по качественным показателям применяли критерий χ^2 (если ожидаемые частоты были не меньше 5) или точный двусторонний критерий Фишера. Влияние факторов на результат лечения оценивали с помощью двустороннего дисперсионного анализа для повторных измерений (two-way ANOVA). При проверке гипотез использовался порог значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе организации рекрутинга было обследовано 224 пациента, полностью соответствующих указанным условиям. В 1-ю группу были случайным образом отобраны 75 из 98 пациентов, которым был назначен Теоритин® МФ, во 2-ю – 85 участников из 126 обследованных пациентов, получивших назначение дезлоратадина. Наблюдаемые группы не имели значимых различий по демографическим характеристикам, срокам возникновения ОРС и давности существования АР, а также по другим показателям для указанных заболеваний (табл. 1). Выявленные статистически значимые различия в средних показателях возраста участников между группами не имели клинической значимости.

В качестве коморбидных нозологий в группах 1 и 2 соответственно наиболее часто встречались:

- сосудистая патология:
 - эссенциальная артериальная гипертензия (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – I.10) – 16 и 21%;
 - варикозное расширение вен нижних конечностей (I.83) – 14 и 15%;
- хронические заболевания легких (J.44) – 14 и 9%;
- патология желудочно-кишечного тракта (K.26, K.29) – 22 и 17%;
- поражение опорно-двигательного аппарата (M.17) – 5 и 13%;
- поражение молочных желез (N.60) – 11 и 4%.

Выраженность проявлений заболевания на визите 1 в сравниваемых группах не имела значимых различий

как по средним значениям выраженности отдельных симптомов, так и по значениям суммарных групповых индексов (табл. 2), а также по данным частотного анализа (данные в статье не приводятся).

На визите 2 у участников обеих групп врачи отмечали положительную динамику, что отразилось в уменьшении значений всех оцениваемых индексов, а также в снижении выраженности отдельных симптомов (табл. 3, рис. 1).

Как видно из представленных данных, по и-НС, и-РС, а также и-нНС в 1-й группе отмечалось статистически значимо более выраженное улучшение, различия в степени снижения значений индексов составляли от 23 до 54% по сравнению с улучшением во 2-й группе, в то время как и-Инт изменялся в обеих группах в одинаковой степени.

При анализе изменений выраженности отдельных симптомов наиболее значительная разница, достигавшая не только статистической, но и клинической значимости, была зарегистрирована в отношении нормализации нарушенного носового дыхания, отека и гиперемии слизистой оболочки полости носа и зуда глаз / слезотечения (рис. 1).

При оценке на всем протяжении наблюдения отмечалось продолжение положительной динамики в обеих группах по данным двустороннего дисперсионного анализа для повторных измерений (two-way ANOVA) (рис. 2).

При анализе динамики и-НС были выявлены статистически значимые влияния факторов «схема терапии» ($F = 6,39$, $p = 0,12$), «визит» ($F = 1253,90$, $p < 0,001$) и их

- Таблица 1. Характеристика групп участников исследования
- Table 1. Characteristics of the study groups

Показатель		Группа 1 ($n = 75$)	Группа 2 ($n = 85$)
Средний возраст, $M \pm SD$ (95% ДИ), лет		$38,0 \pm 11,5^*$ (35,30–40,61)	$41,8 \pm 11,3$ (39,30–44,23)
Пол	Мужчины, n (%) (95% ДИ)	32 (43) (31–55)	30 (35) (25–46)
	Женщины, n (%) (95% ДИ)	43 (57) (45–69)	55 (65) (54–75)
Длительность существования признаков АР, $M \pm SD$ (95% ДИ), лет		$11,5 \pm 9,3$ (9,40–13,64)	$11,8 \pm 8,5$ (10,0–13,6)
Стаж установления диагноза АР, $M \pm SD$ (95% ДИ), лет		$8,3 \pm 7,3$ (6,60–9,94)	$7,7 \pm 6,1$ (6,40–9,03)
Количество аэроаллергенов, $M \pm SD$ (95% ДИ), n		$4,8 \pm 1,9$ (4,40–5,27)	$4,3 \pm 1,5$ (4,00–4,65)
Наличие коморбидности, n (%) (95% ДИ)	Отсутствует	61 (81) (70–89)	71 (84) (74–90)
	Одна нозология	3 (4) (1–12)	1 (1) (1–7)
	Две и более нозологии	11 (15) (8–25)	13 (15) (9–25)
Сроки возникновения симптомов ОРС, $M \pm SD$ (95% ДИ), дни		$7,6 \pm 5,5$ (16,7–18,1)	$6,50 \pm 4,88$ (15,5–19,3)

Примечание. АР – аллергический ринит; ОРС – острый риносинусит; ДИ – доверительный интервал.

* Различия между группами 1 и 2 статистически значимы: $U = 2439,0$; $Z = 2,56$; $p = 0,01$.

● **Таблица 2.** Характеристика проявлений заболевания в группах (исходный уровень), $M \pm SD$ (95% ДИ), баллы
 ● **Table 2.** Characteristics of disease presentations in the groups (baseline), $M \pm SD$ (95% CI), points

Критерий	Группа 1 (n = 75)	Группа 2 (n = 85)
Значение и-НС	11,7 $\pm$ 3,03 (11,01–12,4)	11,8 $\pm$ 2,65 (11,19–12,34)
Нарушение носового дыхания	2,7 $\pm$ 0,45 (2,63–2,84)	2,7 $\pm$ 0,47 (2,57–2,77)
Ринорея	2 $\pm$ 1,07 (1,78–2,27)	2,2 $\pm$ 0,96 (1,98–2,39)
Значение и-РС	6,8 $\pm$ 1,16 (6,56–7,09)	6,8 $\pm$ 1,11 (6,54–7,02)
Отек слизистой оболочки полости носа	2,6 $\pm$ 0,58 (2,43–2,69)	2,5 $\pm$ 0,61 (2,36–2,63)
Гиперемия слизистой оболочки	2,2 $\pm$ 0,4 (2,11–2,29)	2,1 $\pm$ 0,3 (1,91–2,19)
Значение и-нНС	11,6 $\pm$ 3,92 (10,74–12,54)	12,1 $\pm$ 3,32 (11,37–12,8)
Зуд в глазах / слезотечение	2,5 $\pm$ 0,64 (2,32–2,61)	2,6 $\pm$ 0,54 (2,46–2,69)
Заложенность ушей	3,4 $\pm$ 2,01 (2,6–4,1)	4,1 $\pm$ 3,50 (2,8–5,5)
Боль/давление в области проекции ОНП	1,7 $\pm$ 0,86 (1,46–1,85)	1,7 $\pm$ 0,79 (1,52–1,86)
Значение и-Инт	3,4 $\pm$ 2,01 (2,6–4,1)	4,1 $\pm$ 3,50 (2,8–5,5)

Примечание. и-НС – индекс назальных симптомов; и-РС – индекс риноскопии; и-нНС – индекс неназальных симптомов; и-Инт – индекс интоксикации; ОНП – околоносовые пазухи.

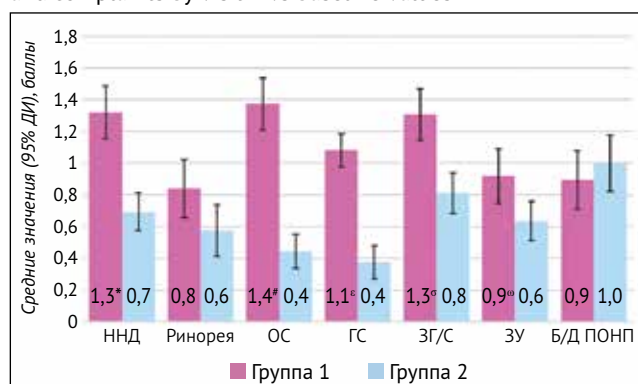
● **Таблица 3.** Уменьшение выраженности признаков заболевания (уменьшение значений групповых индексов к визиту 2 по сравнению с исходными значениями), $M \pm SD$ (95% ДИ), баллы

● **Table 3.** Reduction in the severity of the disease (decrease in group index scores by Visit 2 vs baseline values), $M \pm SD$ (95% CI), scores

Статистические данные	Группа 1 (n = 75)	Группа 2 (n = 85)
и-НС	5,70 $\pm$ 2,76 (5,02–6,29)	4,00 $\pm$ 2,24 (3,56–4,53)
Разница между группами 1 и 2, баллы (%)	1,7 (30) U = 1967,5; Z = -4,21; p < 0,001	
и-РС	2,60 $\pm$ 1,32 (2,3–2,9)	1,20 $\pm$ 0,77 (0,87–1,41)
Разница между группами 1 и 2, баллы (%)	1,4 (54) U = 687,5; Z = -8,83; p < 0,001	
и-нНС	6,60 $\pm$ 3,72 (5,77–7,48)	5,10 $\pm$ 2,55 (4,54–5,64)
Разница между группами 1 и 2, баллы (%)	1,5 (23) U = 2463,5; Z = -2,50; p = 0,012	
и-Инт	3,00 $\pm$ 1,74 (2,6–3,4)	3,30 $\pm$ 1,96 (2,91–3,75)
Разница между группами 1 и 2, баллы (%)	-0,3 (-10) U = 2889,5; Z = 1,03; p = 0,301	

Примечание. и-НС – индекс назальных симптомов; и-РС – индекс риноскопии; и-нНС – индекс неназальных симптомов; и-Инт – индекс интоксикации; U – критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 1.** Уменьшение выраженности отдельных симптомов и жалоб к визиту 2 по сравнению с исходными значениями
 ● **Figure 1.** Reduction in the severity of individual symptoms and complaints by Visit 2 vs baseline values



ННД – нарушение носового дыхания; ОС – отек слизистой полости носа; ГС – гиперемия слизистой полости носа; ЗГ/С – зуд в глазах, слезотечение; ЗУ – заложенность ушей; Б/Д ПОНП – болезненность/давление в области проекции околоносовых пазух.

* Различия между группами 1 и 2 значимы, U = 1733; Z = -5,53; p < 0,001.

Различия между группами 1 и 2 значимы, U = 1128; Z = 7,53; p < 0,001.

° Различия между группами 1 и 2 значимы, U = 1236,5; Z = 7,61; p < 0,001.

° Различия между группами 1 и 2 значимы, U = 2003; Z = 4,53; p < 0,001.

° Различия между группами 1 и 2 значимы, U = 2547; Z = 2,41; p = 0,016.

сочетание – «схема терапии» $\times$ «визит» ($F = 7,66$, $p < 0,001$) с преимуществом в 1-й группе. В отношении и-РС также была выявлена значимость влияния указанных факторов: «схема терапии» ($F = 23,46$, $p < 0,001$), «визит» ($F = 1109,85$, $p < 0,001$) и «схема терапии» $\times$ «визит» ($F = 38,89$, $p < 0,001$) с преобладанием эффектов 1-го препарата. Результаты анализа two-way ANOVA для повторных измерений динамики значений и-НС демонстрировали те же зависимости: «схема терапии» ($F = 11,62$, $p < 0,001$), «визит» ($F = 1074,13$, $p < 0,001$) и «схема терапии» $\times$ «визит» ($F = 6,12$, $p < 0,001$). При оценке изменений значения и-Инт значимость была выявлена лишь в отношении фактора «визит» ($F = 556,41$, $p < 0,001$), при этом значимых различий между группами (фактор «схема терапии») не было получено.

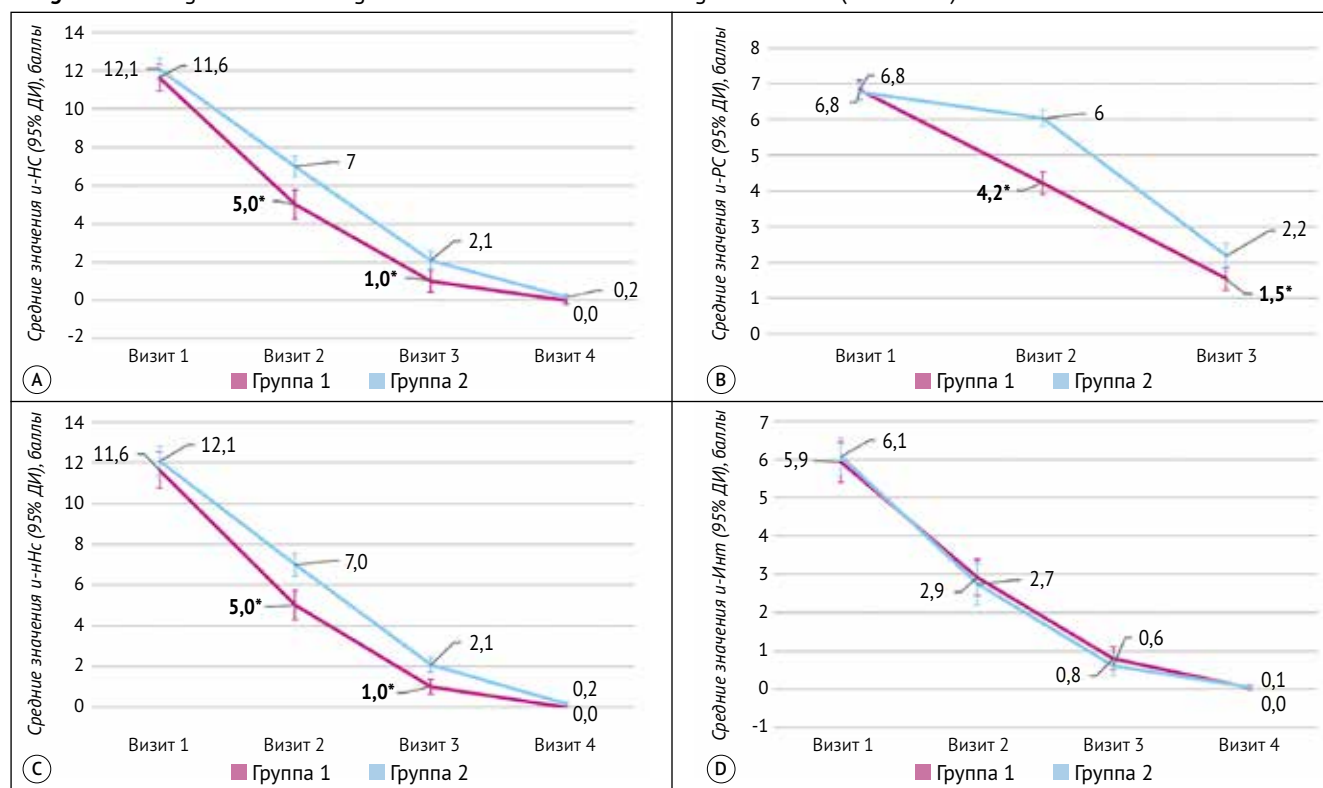
Результаты частотного анализа долей участников из сравниваемых групп, которые достигли полного терапевтического результата (нулевые значения всех групповых суммарных индексов, что соответствует избавлению от жалоб), а также нулевых значений отдельных групповых индексов, приведены на рис. 3 и в табл. 4.

Доли участников, у которых был достигнут полный терапевтический эффект, в 1-й группе начинали статистически значимо преобладать уже к визиту 3 и сохраняли данное преимущество до завершения наблюдения (визит 4): отношение шансов (ОШ) составило 3,19 (95% ДИ 1,74–5,83) и 6,38 (95% 1,35–30,16) соответственно.

Аналогичное поведение к визиту 3 группы демонстрировали в отношении и-НС и и-нНС. Выявлено, что во 2-й группе значимо большая доля участников не достигала результатов даже к визиту 4. Не имели значимых различий и-РС и и-Инт в распределении результатов между группами.

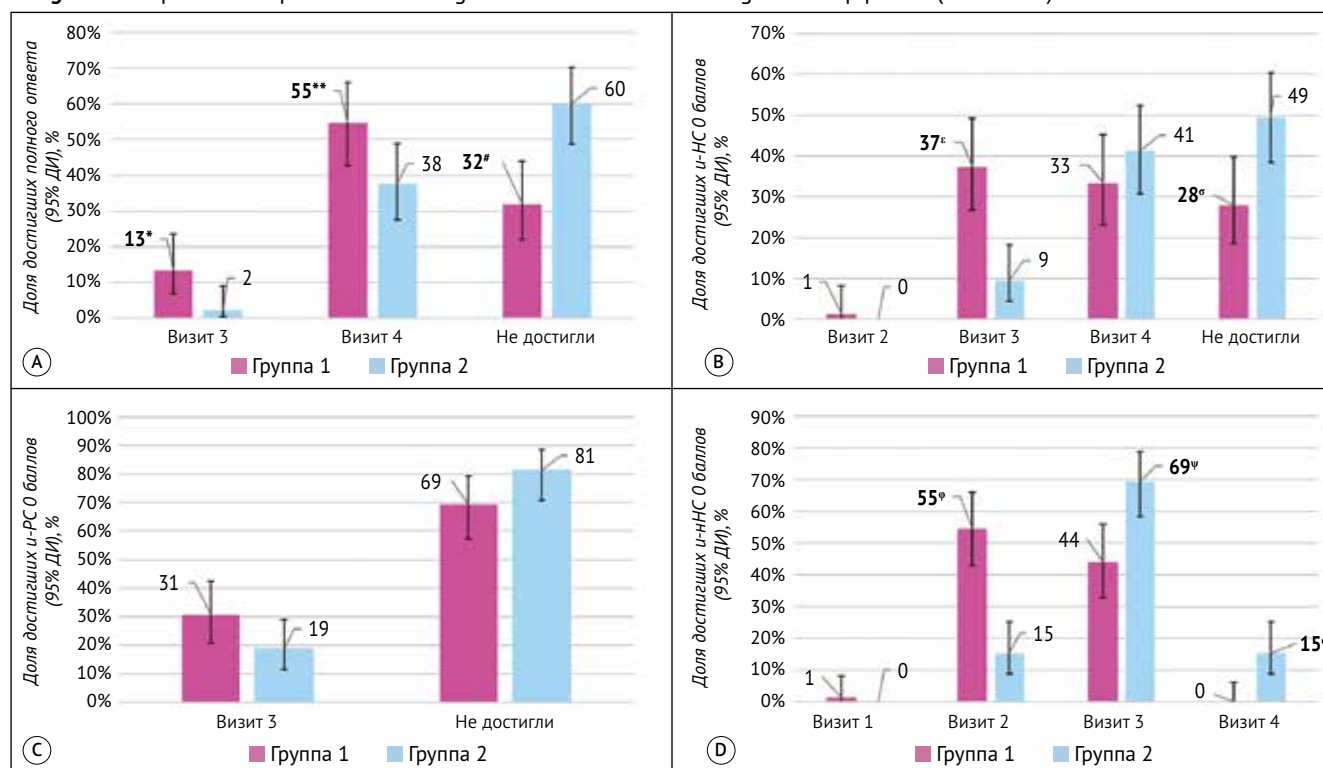
По результатам анализа ежедневных дневниковых записей были оценены доли пациентов, ответивших снижением выраженности симптомов не менее чем на 1 балл

- **Рисунок 2.** Средние значения интегральных индексов исходно и на протяжении наблюдения (визиты 2–4)
 ● **Figure 2.** Average values of integral indices at baseline and during observation (Visits 2–4)



А – индекс назальных симптомов (и-НС); В – индекс риноскопических признаков воспаления (и-РС); С – индекс неназальных симптомов (и-нНС); Д – индекс интоксикации (и-Инт).
 * Различия между группами 1 и 2 значимы, результаты two-way ANOVA в тексте.

- **Рисунок 3.** Доли пациентов, достигших результатов лечения на протяжении наблюдения (визиты 2–4)
 ● **Figure 3.** Proportions of patients achieving treatment outcomes during follow-up period (Visits 2–4)



А – достижение полного терапевтического результата; В – достижение купирования индекса назальных симптомов; С – достижение купирования индекса неназальных симптомов; Д – достижение купирования индекса интоксикации.
 * Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 6,92$ (df = 1, n = 160), p = 0,009; ** Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 4,65$ (df = 1, n = 160), p = 0,031; * Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 12,54$ (df = 1, n = 160), p < 0,001; * Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 17,81$ (df = 1, n = 160), p < 0,001; * Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 7,67$ (df = 1, n = 160), p = 0,006; * Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 27,62$ (df = 1, n = 160), p < 0,001; * Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 10,53$ (df = 1, n = 160), p = 0,001; * Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 14,48$ (df = 1, n = 160), p = 0,001.

● **Таблица 4.** Статистическая характеристика долей пациентов, достигших значимых эффектов, включая полный терапевтический ответ, n (%) (95% ДИ)

● **Table 4.** Statistical characteristics of the proportions of patients who achieved significant effects, including complete therapeutic response, n (%) (95% CI)

Критерий	Группа 1 (n = 75)	Группа 2 (n = 85)	Разница, %	ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Достигли полного ответа к окончанию наблюдения	51 (68)* (56–78)	34 (40) (30–51)	28	1,70 (1,27–2,28)	3,19 (1,74–5,83)
Достигли полного ответа к визиту 3	10 (13)** (7–24)	2 (2) (0–9)	11	5,66 (1,12–25,05)	6,38 (1,35–30,16)
Достигли значения и-НС 0 баллов к окончанию наблюдения	54 (72) (60–81)	43 (51) (40–62)	21	1,42 (1,11–1,83)	2,51 (1,30–4,86)
Достигли значения и-НС 0 баллов к визиту 3	28 (37) (27–49)	8 (9) (4–18)	28	3,97 (1,93–8,16)	5,73 (2,41–13,62)
Достигли значения и-РС 0 баллов к визиту 3	23 (31)* (21–43)	16 (19) (11–29)	12	1,63 (0,93–2,84)	1,91 (0,92–3,97)
Достигли значения и-ННС 0 баллов к окончанию наблюдения	75 (100)* (1–100)	72 (85) (75–91)	15	1,18 (1,08–1,30)	–
Достигли значения и-ННС 0 баллов к визиту 3	41 (55)* (43–66)	13 (15) (9–25)	39	3,57 (2,08–6,14)	6,68 (3,17–14,07)

Примечание. и-НС – индекс назальных симптомов; и-РС – индекс риноскопии; и-ННС – индекс неназальных симптомов; ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов.

* Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 4,65$ (df = 1, n = 160), p = 0,031. ** Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 6,92$ (df = 1, n = 160), p = 0,009.

† Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 17,81$ (df = 1, n = 160), p < 0,001. ‡ Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 10,53$ (df = 1, n = 160), p = 0,001.

§ Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 27,62$ (df = 1, n = 160), p < 0,001.

на 3-й день лечения, а также доли пациентов, добившихся полного купирования этих симптомов в сроки не позже 7-го дня лечения. За 3 дня лечения в 1-й группе доля ответивших на терапию восстановлением носового дыхания составила 91% (95% ДИ 81–96%) против 56% (95% ДИ 45–67%) во 2-й группе ($\chi^2 = 23,37$, df = 1, n = 160, p < 0,001). В отношении ринореи значимость различий была на пограничном уровне: 76% (95% ДИ 65–85%) и 62% (95% ДИ 51–72%) в 1-й и во 2-й группе соответственно ($\chi^2 = 3,45$, df = 1, n = 155 (3 участника из 1-й и 2 – из 2-й группы исходно в дневниках отметили в 1-й день выраженность ринореи в 0 баллов вследствие проведения оценки после применения назальных деконгестантов), p = 0,06). В первые 7 дней лечения носовое дыхание полностью восстановилось в 1-й группе у 71% (95% ДИ 59–80%) участников, в то время как во 2-й группе аналогичный показатель составил 41% (95% ДИ 31–52%) ($\chi^2 = 5,96$, df = 1, n = 160, p = 0,014), а 11% (n = 9) из 2-й группы не смогли нормализовать носовое дыхание и к визиту 4 (точный двусторонний критерий Фишера, p = 0,004). Ринорея купировалась не позднее 7 дней от начала терапии у 61% (95% ДИ 49–72%) участников 1-й и 37% (95% ДИ 27–48%) – 2-й группы ($\chi^2 = 10,86$, df = 1, n = 155, p = 0,001).

В рамках изучения динамики отдельных показателей качества жизни был получен сходный характер изменений в обеих группах в отношении нарушений по следующим показателям: физическая активность, качество сна, тревога/депрессия, возможность общаться и взаимодействовать с окружающими. При использовании анализа two-way ANOVA для повторных измерений этих показателей значимость влияния демонстрировал лишь фактор «время/дни». В то же время статистически значимые

различия между группами демонстрировали изменения шкал «рабочая активность» и «общая оценка степени здоровья» (рис. 4).

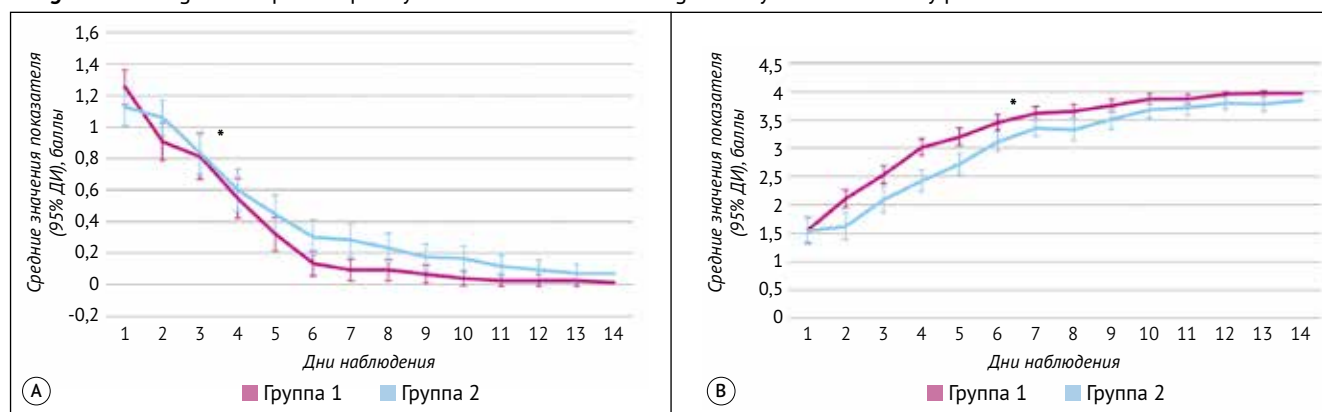
На изменения показателей обеих шкал значимое влияние оказывали факторы «препарат», «время» и их сочетание. Для шкалы «рабочая активность» показатели составили: «препарат» – F = 3,97, p = 0,048, «визит» – F = 228,86, p < 0,001, «схема терапии» × «визит» – F = 2,56, p = 0,002. Для изменения оценок общего здоровья были получены следующие результаты: «препарат» – F = 11,01, p = 0,001, «визит» – F = 409,71, p < 0,001, «схема терапии» × «визит» – F = 4,54, p < 0,001.

Для оценки зависимости изменений качества жизни от выраженности жалоб ОРС попарно рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r) (табл. 5).

Согласно шкале оценки силы связи Чеддока, значения коэффициентов корреляции свидетельствуют о весьма высокой силе прямо пропорциональной связи между уменьшением выраженности назальных и неназальных жалоб и восстановлением сниженной активности и нарушенного ночного сна участников, а также о наличии обратно пропорциональной связи указанных жалоб с общей оценкой состояния здоровья (значения r по модулю – более 0,9).

По результатам анализа дневниковых записей было выявлено, что деконгестантами в 1-й группе пользовались 20% (95% ДИ 12–31%) участников, а во 2-й – 35% (95% ДИ 25–47%), $\chi^2 = 4,61$, df = 1, n = 160, p = 0,031 (ОР 1,24 (95% ДИ 1,02–1,50); ОШ 2,18 (95% ДИ 1,06–4,48)). Средняя продолжительность применения назальных деконгестантов в 1-й группе составила $4,9 \pm 0,96$ (95% ДИ 4,4–5,5) дня (было осуществлено в среднем $8,8 \pm 4,13$ (95% ДИ 6,5–11,1) применения). В группе 2 данные

- **Рисунок 4.** Динамика показателей нарушения качества жизни по данным ежедневных записей участников наблюдения
 ● **Figure 4.** Changes in impaired quality of life measures according to daily records of study patients



А – шкала «Рабочая активность»; В – шкала «Общая оценка здоровья».

* Различия между группами 1 и 2 значимы, результаты two-way ANOVA в тексте.

- **Таблица 5.** Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) при оценке связи параметров качества жизни с выраженностью жалоб при остром риносинусите

- **Table 5.** Values of Spearman's Rank correlation coefficient (r) when assessing the relationship between quality of life measures and the severity of complaints in acute rhinosinusitis

Признак	и-НС		и-нНС		Р-Акт		Ф-Акт		Сон		О-Здор	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
и-НС	–	–	0,990	0,996	0,991	0,999	0,983	0,991	0,988	0,979	–0,976	–0,991
и-нНС	0,990	0,996	–	–	0,994	0,995	0,987	0,998	0,991	0,986	–0,987	–0,996
Р-Акт	0,991	0,999	0,994	0,995	–	–	0,984	0,990	0,990	0,985	–0,988	–0,988
Ф-Акт	0,983	0,991	0,987	0,998	0,984	0,990	–	–	0,998	0,983	–0,996	–0,991
Сон	0,988	0,979	0,991	0,986	0,990	0,985	0,998	0,983	–	–	–0,996	–0,981
О-Здор	–0,976	–0,991	–0,987	–0,996	–0,988	–0,988	–0,996	–0,991	–0,996	–0,981	–	–

Примечание. и-НС – индекс назальных симптомов; и-нНС – индекс неназальных симптомов; Р-Акт – шкала оценки нарушений рабочей активности; Ф-Акт – шкала оценки нарушений физической активности; Сон – шкала оценки нарушений сна; О-Здор – шкала оценки общего состояния здоровья. Значения коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена получены при $p < 0,001$.

показатели составили $5,8 \pm 1,01$ (95% ДИ 5,4–6,2) дня и $11,7 \pm 4,24$ (95% ДИ 10,1–13,3) раза соответственно. Межгрупповая разница была значима в отношении продолжительности и частоты применения вспомогательной терапии: $U = 121,0$; $Z = 2,58$; $p = 0,012$ и $U = 138,0$; $Z = 2,10$; $p = 0,036$ соответственно. Доли пациентов, которые смогли прекратить применение деконгестантов в первые 5 дней, составили в 1-й группе 73% (95% ДИ 45–91%), а во 2-й – 33% (95% ДИ 18–53%), $\chi^2 = 6,43$, $df = 1$, $n = 160$, $p = 0,012$ (ОР 2,20 (95% ДИ 1,22–1,3,97); ОШ 5,50 (95% ДИ 1,39–21,72)).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что несмотря на то что нСН_1 -АГ в достаточной мере способны купировать носовые симптомы при АР [26, 27], их эффективность в терапии инфекционного ОРС признана недостаточной для широкого применения [7, 28, 29].

Вместе с тем имеются данные о способности лоратадина уменьшать заложенность носа у пациентов с АР и ОРС в среднем на 0,58 (95% ДИ 0,31–0,85, $p < 0,01$) при отсутствии влияния на ринорею и суммарную оценку симптомов. Авторы обзора связывают такую незначительную

активность с тем, что у типичных нСН_1 -АГ недостаточно фармакологической активности, реализуемой прежде всего через пути, связанные с гистамином для более полного контроля воспаления [30]. При этом антигистаминные препараты нередко являются одними из наиболее часто назначаемых для лечения ОРС [31]. Возможно, это связано с интуитивно реализуемой потребностью практикующих врачей контролировать воспалительный процесс [30, 32].

Один из современных нСН_1 -АГ антигистаминный препарат бензгидрилпиперазинилбутилметилксантина сукцинат (Теоритин® МФ) обладает комбинированной противовоспалительной активностью за счет наличия в молекуле препарата фармакофорных центров: цетиризина (не имеет ограничений активности по стереоизометрии) и теобромина² [33]. Препарат способен контролировать уровень провоспалительных цитокинов, что было показано в 2020 г. на модели инфекционного воспаления [34].

В нашем исследовании и Теоритин® МФ, и дезлоратадин-содержащие препараты продемонстрировали способность хорошо купировать носовые и неносовые проявления ОРС у пациентов с АР, в т. ч. позитивно влияя на суммарную оценку заболевания.

² Инструкция по медицинскому применению препарата Теоритин® МФ. Режим доступа: [https://grls.minzdrav.gov.ru/instrimg/2020/8/19/1460120/ЛП-005435\[2019\]_0.pdf](https://grls.minzdrav.gov.ru/instrimg/2020/8/19/1460120/ЛП-005435[2019]_0.pdf).

Вместе с тем Теоритин® МФ показал определенные преимущества в результатах над дезлоратадин-содержащими препаратами. Так, на визите 2 степень снижения значений групповых индексов и-НС, и-РС и и-нНС в 1-й группе была статистически значимо выше на 30, 54 и 23% соответственно. Аналогичные результаты отмечались на визите 2 и в отношении отдельных симптомов, в особенности нарушения носового дыхания (47%), отека и гиперемии слизистой оболочки носа (65–67%), зуда в глазах / слезотечения (38%) и заложенности ушей (31%).

Преимущество в степени снижения значений групповых суммарных индексов (назальных, неназальных симптомов и признаков воспаления) сохранялось на всем протяжении наблюдения по данным ANOVA. Вместе с тем к завершению наблюдения средние показатели выраженности заболевания не имели значимых различий в сравниваемых группах. Доли пациентов, у которых был зарегистрирован полный терапевтический ответ и нормализация отдельных групп симптомов в процессе наблюдения, а также достигших указанных результатов в более ранние сроки, в 1-й группе статистически значимо отличались в большую сторону.

Описанные результаты во многом сравнимы с данными, описывающими опыт применения Теоритина® МФ в лечении пациентов, которые на фоне сезонного обострения АР заболевали острыми респираторными заболеваниями [35]. Как и в указанной работе, нами были получены свидетельства того, что применение Теоритина® МФ позволяет осуществлять адекватный контроль проявлений комбинированного воспаления, а также способствует сокращению потребности в применении назальных деконгестантов у пациентов с сочетанием аллергического и инфекционного воспаления носоглотки и ОНП.

Показатели качества жизни на фоне лечения существенно улучшались в обеих группах. В ходе оценки

зависимости восстановления сниженных показателей активности и нарушений сна от уменьшения выраженности клинических проявлений заболевания мы обратили внимание на то, что коэффициенты корреляции демонстрировали одинаково выраженную прямую связь динамики восстановления не только активности, но и качества сна в обеих группах. Указанный факт подтверждает, что улучшение качества сна у участников наблюдения более вероятно формировалось на фоне общего улучшения состояния, а не вследствие каких-либо форм седативного влияния, что подтверждает отсутствие седативных свойств у исследуемых препаратов [32, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание аллергического и инфекционного воспаления может приводить к более выраженным и длительным клиническим проявлениям ОРС у пациентов, у которых имеется АР, что требует более глубокого контроля воспаления. Теоритин® МФ, обладая двумя фармакологически активными центрами, обеспечивает полноценный контроль аллергического и комбинированного (аллергического и инфекционного) воспаления. По результатам наблюдения Теоритин® МФ по сравнению с дезлоратадином обеспечивал более выраженное уменьшение назальных (нарушения носового дыхания и ринорея) и неназальных симптомов, а также купирование риноскопических признаков воспаления в более короткие сроки. Теоритин® МФ не проявляет признаков угнетения центральной нервной системы. Применение Теоритина® МФ способствовало сокращению потребности (сроки и частота) в применении вспомогательной терапии (назальные деконгестанты).



Поступила / Received 11.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2023
Принята в печать / Accepted 28.09.2023

Список литературы / References

- London NR Jr, Ramanathan M Jr. Sinuses and Common Rhinologic Conditions. *Med Clin North Am.* 2018;102(6):993–1000. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.06.003>.
- Свиштушкин ВМ, Никифорова ГН, Шевчик ЕА, Золотова АВ. Оптимизация лечения больных острым бактериальным риносинуситом с сопутствующим аллергическим ринитом. *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(1):109–114. <https://doi.org/10.17116/otorino20208501109>.
- Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EA, Zolotova AV. Optimization of treatment of patients with acute bacterial rhinosinusitis with relating allergic rhinitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2020;85(1):109–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208501109>.
- Карнеева ОВ, Гуров АВ, Карпова ЕП, Тулунов ДА, Рязанцев СВ, Гаращенко ТИ. *Острый синусит: клинические рекомендации.* М.; 2021. 51 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/313_2.
- Tan KS, Yan Y, Ong HH, Chow VTK, Shi L, Wang DY. Impact of Respiratory Virus Infections in Exacerbation of Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(4):24. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0693-2>.
- Eloy P, Poirrier AL, De Dorlodot C, Van Zele T, Watelet JB, Bertrand B. Actual concepts in rhinosinusitis: a review of clinical presentations, inflammatory pathways, cytokine profiles, remodeling, and management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(2):146–162. <https://doi.org/10.1007/s11882-011-0180-0>.
- Noah TL, Becker S. Chemokines in nasal secretions of normal adults experimentally infected with respiratory syncytial virus. *Clin Immunol.* 2000;97(1):43–49. <https://doi.org/10.1006/clim.2000.4914>.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology.* 2020;58(2):82–111. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.601>.
- Cao ZZ, Xiang HJ, Gao JJ, Huang SY, Zheng B, Zhan X et al. Prevalence of allergy in children with acute rhinosinusitis. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2018;32(18):1377–1382. (In Chinese) <https://doi.org/10.13201/j.jissn.1001-1781.2018.18.004>.
- Leo G, Inconvaia C, Cazzavillan A, Consonni D, Zuccotti GV. Could seasonal allergy be a risk factor for acute rhinosinusitis in children? *J Laryngol Otol.* 2018;132(2):150–153. <https://doi.org/10.1017/S0022215118000038>.
- Kim JH, Moon BJ, Gong CH, Kim NH, Jang YJ. Detection of respiratory viruses in adult patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(6):508–511. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.08.024>.
- Frerichs KA, Nigten G, Romeijn K, Kaper NM, Grolman W, van der Heijden GJ. Inconclusive evidence for allergic rhinitis to predict a prolonged or chronic course of acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(1):22–27. <https://doi.org/10.1177/0194599813510892>.
- Lin SW, Wang SK, Lu MC, Wang CL, Koo M. Acute rhinosinusitis among pediatric patients with allergic rhinitis: A nationwide, population-based cohort study. *PLoS ONE.* 2019;14(2):e0211547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211547>.
- Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS ONE.* 2018;13(2):e0192330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192330>.

14. Nabavizadeh SH, Moghtaderi M, Alyasin S, Esmaeilzadeh H, Hosseini Teshnizi S, Jabbari-Azad F et al. Epidemiology, Sociodemographic Factors and Comorbidity for Allergic Rhinitis, Asthma, and Rhinosinusitis Among 15 to 65-year-Old Iranian Patients. *Med J Islam Repub Iran*. 2022;36:128. <https://doi.org/10.47176/mjiri.36.128>.
15. Cirillo I, Marseglia G, Klersy C, Ciprandi G. Allergic patients have more numerous and prolonged respiratory infections than nonallergic subjects. *Allergy*. 2007;62(9):1087–1090. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01401.x>.
16. Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(5):389–391. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00413.x>.
17. Zicari AM, De Castro G, Brindisi G, Papale M, Marinelli G, Licari A, Ciprandi G. Respiratory infections in allergic children: the preventive role of a multi-component nutraceutical. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020072. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10550>.
18. Rowe RK, Gill MA. Effects of Allergic Sensitization on Antiviral Immunity: Allergen, Virus, and Host Cell Mechanisms. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(2):9. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0677-2>.
19. Głobińska A, Pawełczyk M, Piechota-Polańczyk A, Olszewska-Ziębar A, Moskwa S, Mikołajczyk A et al. Impaired virus replication and decreased innate immune responses to viral infections in nasal epithelial cells from patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(1):100–112. <https://doi.org/10.1111/cei.12869>.
20. De Corso E, Lucidi D, Cantone E, Ottaviano G, Di Cesare T, Seccia V et al. Clinical Evidence and Biomarkers Linking Allergy and Acute or Chronic Rhinosinusitis in Children: a Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(11):68. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00967-9>.
21. Vlastos I, Athanasopoulos I, Mastronikolis NS, Panogeorgou T, Margaritis V, Naxakis S, Goumas PD. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2009;88(4):E17–19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19358114/>.
22. Yamaya M. Virus infection-induced bronchial asthma exacerbation. *Pulm Med*. 2012;834826. <https://doi.org/10.1155/2012/834826>.
23. Doyle WJ, Skoner DP, Gentile D. Nasal cytokines as mediators of illness during the common cold. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5(3):173–181. <https://doi.org/10.1007/s11882-005-0034-8>.
24. Skoner DP, Gentile DA, Fireman P, Cordoro K, Doyle WJ. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(4):303–306. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62244-2](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62244-2).
25. Астафьева НГ, Баранов АА, Вишнева ЕА, Дайхес НА, Жестков АВ, Ильина НИ и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2020. 70 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1.
26. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther*. 2009;31(5):921–944. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.05.017>.
27. Hore I, Georgalas C, Scadding G. Oral antihistamines for the symptom of nasal obstruction in persistent allergic rhinitis – a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(2):207–212. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02159.x>.
28. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009345. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009345.pub2>.
29. Scheckenbach K, Wagenmann M. Cytokine Patterns and Endotypes in Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(1):3. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0583-4>.
30. Seresirikachorn K, Khattiyawittayakun L, Chitsuthipakorn W, Snidvongs K. Antihistamines for treating rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Laryngol Otol*. 2018;132(2):105–110. <https://doi.org/10.1017/S00222511700192X>.
31. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratnanich S, Vicente G, Xu G et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*. 2011;49(3):264–271. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.169>.
32. Naclerio RM, Bachert C, Baraniuk JN. Pathophysiology of nasal congestion. *Int J Gen Med*. 2010;3:47–57. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s8088>.
33. Глушков РГ, Южаков СД, Алексеев МВ, Фомина ОС, Шорр ВА, Жданов ГФ и др. Новая группа производных 1- и 7-[ω-(бензгидрил-1) алкил]-3-метилксантинов, обладающих противогистаминной активностью. *Химико-фармацевтический журнал*. 2011;45(1):3–13. Режим доступа: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/1>.
34. Глушков РГ, Южаков СД, Алексеев МВ, Фомина ОС, Шорр ВА, Жданов ГФ. New group of 1- and 7-[ω-(1-Benzhydryl)alkyl]-3-methylxanthine derivatives possessing antihistaminic properties. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011;45(1):3–13. (In Russ.) Available at: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/1>.
35. Гущин ИС, Крышень КЛ, Бондаренко АБ. Противовоспалительная активность противоаллергического препарата 7-[4-(4-бензгидрилпиперазинил-1) бутил]-3-метилксантина сукцината (теоритин). *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(2):20–31. <https://doi.org/10.36691/RJA1445>.
36. Gushchin IS, Kryshen KL, Bondarenko AB. Anti-Inflammatory Activity of the Antiallergic Drug 7-[4-(4-Benzhydrylpiperazinyl-1) Butyl]-3-Methylxanthine Succinate (Theoritin). *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):20–31. <https://doi.org/10.36691/RJA1445>.
37. Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Николаева ЮО. Современные H1-антигистаминные средства в терапии пациентов с аллергическим ринитом и коморбидными острыми респираторными инфекциями. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(3):30–39. <https://doi.org/10.17116/otorino20228703130>.
38. Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Nikolaeva YuO. Modern H1 antihistamines in the treatment of patients with allergic rhinitis and comorbid acute respiratory infections. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(3):30–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228703130>.
39. Nakamura T, Hiraoka K, Harada R, Matsuzawa T, Ishikawa Y, Funaki Y et al. Brain histamine H1 receptor occupancy after oral administration of desloratadine and loratadine. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(4):e00499. <https://doi.org/10.1002/prp2.499>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Н. Никифорова

Концепция и дизайн исследования – В.М. Свистушкин

Написание текста – Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик

Сбор и обработка материала – Е.А. Шевчик, В.И. Чаукина, П.А. Кочетков

Обзор литературы – Е.А. Шевчик, В.И. Чаукина, П.А. Кочетков

Перевод на английский язык – Е.А. Шевчик

Анализ материала – Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик, А.Б. Киселев, В.И. Чаукина

Статистическая обработка – Е.А. Шевчик

Редактирование – Г.Н. Никифорова

Утверждение окончательного варианта статьи – В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, А.Б. Киселев, В.И. Чаукина, Е.А. Шевчик, П.А. Кочетков

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina N. Nikiforova

Study concept and design – Valery M. Svistushkin

Text development – Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik

Collection and processing of material – Elena A. Shevchik, Viktoria A. Chaukina, Petr A. Kochetkov

Literature review – Elena A. Shevchik, Viktoria A. Chaukina, Petr A. Kochetkov

Translation into English – Elena A. Shevchik

Material analysis – Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik, Alexey B. Kiselev, Viktoria A. Chaukina

Statistical processing – Elena A. Shevchik

Editing – Galina N. Nikiforova

Approval of the final version of the article – Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Alexey B. Kiselev, Viktoria A. Chaukina, Elena A. Shevchik, Petr A. Kochetkov

Информация об авторах:

Свиштушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, директор клиники болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; svvm3@yandex.ru

Никифорова Галина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8617-0179>; gn_nik_63@mail.ru

Киселев Алексей Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <https://orcid.org/0000-0002-0319-8222>; kislor@list.ru

Чаукина Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <https://orcid.org/0000-0001-8944-8546>; vict.chau@mail.ru

Шевчик Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0051-3792>; elena.shevchik@gmail.com

Кочетков Петр Александрович, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5778-629X>; adenotom@yandex.ru

Information about the authors:

Valery M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; svvm3@yandex.ru

Galina N. Nikiforova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8617-0179>; gn_nik_63@mail.ru

Alexey B. Kiselev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0319-8222>; kislor@list.ru

Viktoria A. Chaukina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8944-8546>; vict.chau@mail.ru

Elena A. Shevchik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0051-3792>; elena.shevchik@gmail.com

Petr A. Kochetkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of ENT Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5778-629X>; adenotom@yandex.ru