



**ФЛИКСОНАЗЕ**  
**НОВЫЙ**



**УРОВЕНЬ**

в лечении  
аллергического ринита<sup>1</sup>

Помогает бороться с 6 симптомами  
аллергического ринита в течение 24 часов<sup>2</sup>

Заложенность носа

Насморк

Зуд в носу

Слезотечение

Ощущения давления в пазухах

Чихание

1. Первый безрецептурный ингаляционный ИГКС для лечения аллергического ринита. Имеет принципиально отличный механизм действия в сравнении с антигистаминными препаратами. ГРЛС, февраль 2019.

2. Согласно инструкции по применению помогает устранить боль и ощущение давления в области околоносовых пазух, заложенность носа, насморк, чихание, зуд в носу, слезотечение. Уменьшение выраженности симптоматики (особенно заложенности носа) сохраняется в течение 24 ч после однократного введения спрея в дозе 200 мкг.

АО «ГлассоСмитКляйн Хелскер», 123112, Москва, Пресненская наб., 10. Тел.: 8 495 777 98 50  
Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГлассоСмитКляйн  
Номер одобрения: CHRUS/CHFLX/0004/19

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
Реклама



**МЕДИЦИНСКИЙ  
СОВЕТ**  
2019 | № 8

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



**ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ**

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №8 (2019) • ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2019 ГОД



**«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:**  
профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**  
**Годовая подписка на 2019 год – 6 534 руб.**  
**Подписка на I полугодие 2019 года – 3 630 руб.**



ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Пресса России» индекс 88144  
«Подписные издания»,  
Официальный каталог ФГУП «Почта России» индекс П5802

у официального дилера:  
**RMBC-Поволжье**  
тел. в г. Н. Новгороде:  
(8312) 30-22-63

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

**ООО «Информнаука»,**  
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,  
www.informnauka.com

**ООО «Деловая пресса»,** г.  
Киров, тел. (8332) 37-72-11

**ООО «Урал-пресс»,**  
(филиалы в 52  
регионах России),  
тел. (495) 789-86-36,  
www.ural-press.ru

**ООО «Руспресса»,**  
тел. (495) 369-11-22

**ЗАО «Прессинформ»,**  
тел. (812) 786-58-29

ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ  
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСК

(495) 780-34-25 (495) 780-34-26 podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: [www.remedium.ru](http://www.remedium.ru), [www.med-sovet.pro](http://www.med-sovet.pro),  
на выставках и семинарах,  
e-mail: [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)

СЧЕТ № МС/900-19				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2019 год	комплект	1	6 534,00
	Итого			6 534,00
	В том числе НДС			594,00
	Всего к оплате			6 534,00
		К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.		
		Руководитель предприятия _____ (Макарова Е.Н.)		

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ [WWW.MED-SOVET.PRO](http://WWW.MED-SOVET.PRO)

ХРЕСТОМАТИЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО  
КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК  
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Концептуальное изложение системы качества на каждом из этапов «жизненного цикла» лекарственных препаратов: GLP – надлежащей лабораторной практики, GCP – надлежащей клинической практики, GMP – надлежащей производственной практики, GDP – надлежащей практики дистрибуции, GSP – надлежащей практики хранения лекарственных средств, GPP – надлежащей аптечной практики.

The Merck Manual  
РУКОВОДСТВО  
ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ  
СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США  
(USP38-NF33)

Фармакопейные статьи и общие Фармакопейные статьи на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП).

В ПОМОЩЬ  
ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



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

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)



# ФЛУИМУЦИЛ® - АНТИБИОТИК ИТ БОЛЬШЕ, ЧЕМ АНТИБИОТИК!

Единственный комбинированный препарат  
муколитик и антибиотик



Антибиотик широкого спектра  
**Тиамфеникола глицинат - 500 мг**

Активен в отношении всех  
основных возбудителей  
инфекций дыхательных путей\*

Прямой муколитик  
**N-ацетилцистеин - 300 мг**

Разжижает слизь, снижает  
адгезию бактерий, облегчает  
проникновение антибиотика\*\*

- ➔ Создает высокие концентрации препарата в очаге воспаления\*
- ➔ Возможности применения в небулайзерной терапии
- ➔ Применяется в ингаляционной терапии при острых бронхитах, синуситах, ларинготрахеитах\*\*

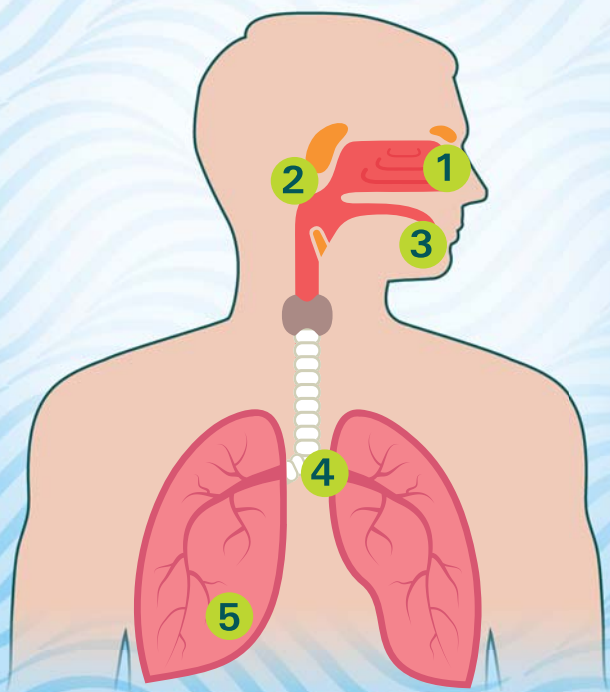
\* Дж. Риццато, "Терапевт" 2001, 9. Издательство "Маттиколи", 1985  
ООО «Замбон Фарма» Россия, 119002, Москва, Глазовский переулок, дом 7, офис 17 | Тел. +7(495)933-38-30, 933-38-32 | Факс +7(495)933-38-31

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Реклама. РУ: П №012977/01

# ФЛУИМУЦИЛ-АНТИБИОТИК ИТ

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ



- 1 Острый и хронический синусит
- 2 Экссудативный средний отит
- 3 Ларинготрахеит
- 4 Острый и хронический бронхит
- 5 Пневмония

### РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУИМУЦИЛА-АНТИБИОТИКА ИТ\*

ВОЗРАСТ	ДОЗИРОВКА
 Новорожденные	25 мг на кг веса ребенка по 1 - 2 ингаляции в сутки
 Дети	125 мг 1 - 2 раза в сутки
 Взрослые	250 мг 1 - 2 раза в сутки

\*инструкция по медицинскому применению препарата

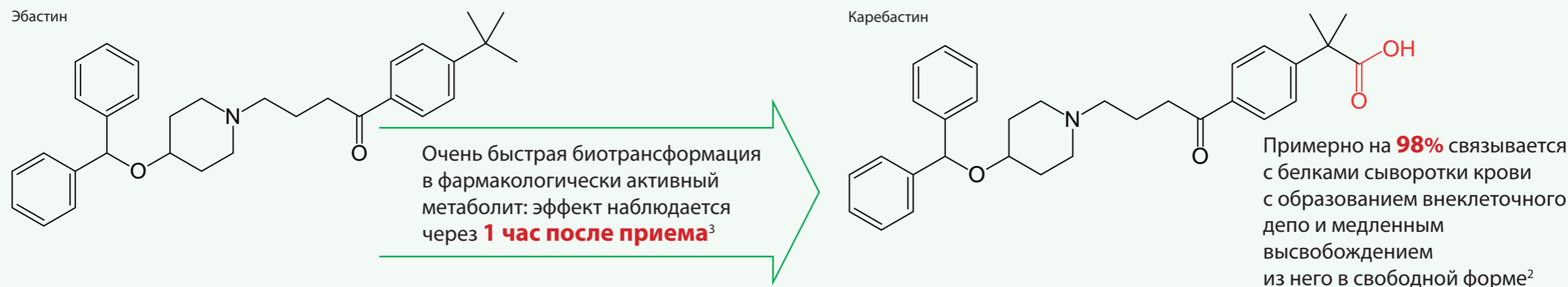
Реклама. Информация для специалистов здравоохранения  
РУ П № 012977/01

ООО «Замбон Фарма» 119002, г. Москва, Глазовский пер. д. 7 тел +7(495)933-38-30/32

# ЭБАСТИН – уникальный антигистаминный препарат 2-го поколения<sup>1</sup>

Для создания этой молекулы через атом азота в структуре дифенилпиралина к пиперидиновому кольцу была присоединена длинная алифатическая боковая цепь, что обеспечило<sup>1,2</sup>:

- **большую продолжительность действия** (48 часов после однократного приема, 72 часа – после 5-дневного курса)
- **низкую стимулирующую активность** в отношении центральных H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов
- **безопасность для сердечно-сосудистой системы** (не оказывает влияния на артериальное давление, частоту сердечных сокращений)



## ВЫРАЖЕННОЕ ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ<sup>1-6</sup>

### 1 Антигистаминное

- ✓ Высокий аффинитет и избирательность к H<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам, прочное связывание с их субвариантами, недоступными для других АГП<sup>1</sup>
- ✓ Торможение высвобождения гистамина из базофилов и тучных клеток<sup>1</sup>

### 2 Противоаллергическое

- ✓ Блокирование индуцированного антителами к IgE высвобождения эйкозаноидов (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, PGD<sub>2</sub>)<sup>1-6</sup>
- ✓ Угнетение активности моноцитов, уменьшение хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов в слизистую оболочку полости носа<sup>1,4,5</sup>

### 3 Противовоспалительное

- ✓ Подавление высвобождения провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ГМ-КСФ, ИЛ-8)<sup>1-6</sup>
- ✓ Снижение уровня ГМ-КСФ в назальном секрете, количества эозинофилов в периферической крови и концентрации эозинофильного катионного протеина в плазме<sup>2,5</sup>





Инновации для качества жизни

## ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ



### ЭСПА-НАЦ®

Отхаркивающее  
муколитическое средство  
для лечения кашля

- Тройное действие:  
муколитическое  
антиоксидантное  
противовоспалительное
- Детям с 2 лет<sup>1</sup>
- Всего 1 пакетик в день<sup>2</sup>



### ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций  
верхних и нижних дыхательных путей

- Широкий спектр действия
- Активен в отношении «атипичных» возбудителей

<sup>1</sup> дозировка 200 мг  
<sup>2</sup> дозировка 600 мг  
<sup>3</sup> сироп на основе тимьяна и подорожника можно применять с 1 года  
<sup>4</sup> средство для наружного применения на основе масел хвой сосны и листьев эвкалипта: с 2 месяцев ванны и растирания, с 5 лет паровые ингаляции



### ЭСПА-БАСТИН®

Таблетки для лечения аллергии

- Не оказывает седативного действия
- Принимать всего 1 раз в сутки



### ЭВКАБАЛ®

Отхаркивающие  
муколитические препараты  
с противовоспалительным  
действием для лечения кашля

- Комплексный подход к лечению кашля:  
изнутри<sup>3</sup> и снаружи<sup>4</sup>
- Растительное происхождение активных  
компонентов

## КРИТЕРИИ ВЫБОРА ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И КРАПИВНИЦЫ



#### Время наступления эффекта

Эбастин начинает действовать уже через 1 час после приема внутрь<sup>1</sup>



#### Длительность действия

После однократного применения эбастина эффект сохраняется 48 часов, после 5-дневного курса лечения – 72 часа<sup>2</sup>



#### Терапевтический спектр

Эбастин обеспечивает выраженный антигистаминный, противоаллергический и противовоспалительный эффекты<sup>1–8</sup>



#### Благоприятный профиль безопасности

Эбастин отличается низкой стимулирующей активностью в отношении центральных H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов и хорошей переносимостью со стороны сердечно-сосудистой системы<sup>1–14</sup>



#### Высокий профиль эффективности

Эбастин способствует регрессу всех назальных проявлений при сезонном и круглогодичном аллергическом рините, позволяет контролировать основные симптомы крапивницы даже при выраженной активности и тяжелом течении заболеваний и превосходит по степени эффективности некоторые другие\* антигистаминные препараты (АГП) 2-го поколения<sup>5–14</sup>



#### Возможность гибкого дозирования

Эбастин – единственный АГП 2-го поколения, для которого официально зарегистрированы две возможные терапевтические дозировки (10 и 20 мг), что имеет особую актуальность для пациентов с атопией и аллергическим ринитом и/или крапивницей<sup>2,3,6</sup>



#### Удобство применения (1 раз в день независимо от приема пищи)

Длительность действия эбастина дает возможность пропустить прием дозы препарата без риска возобновления симптомов заболевания, что способствует высокой комплаентности пациентов<sup>2</sup>



#### Упоминание в клинических рекомендациях

Эбастин включен в национальные клинические рекомендации по аллергологии, в частности для лечения аллергического ринита и крапивницы (**сила рекомендаций и уровень доказательности – A1+**)<sup>15</sup>

**ЭСПА-БАСТИН®** препарат выбора для лечения  
аллергического ринита и крапивницы<sup>1–15</sup>

Представительство фирмы «Эспарма ГмбХ» в России:

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706

Тел.: +7 (499) 579-33-70

Реклама



www.esparma-gmbh.ru

\* Высокий профиль эффективности эбастина и его преимущества по сравнению с лоратадином и цетиризидом продемонстрированы в сравнительных исследованиях<sup>1–14</sup>.

1. Плиева К.Т. и соавт. Возможности контроля кожных аллергических реакций // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 26. С. 6–10. 2. Белан З.Б., Тибирикова Е.В., Садчикова Т.Л. Эффективность и безопасность эбастина при аллергических заболеваниях // Фарматека. 2018. № 3. С. 57–62. 3. Шабанов Д.В. Терапия антигистаминными препаратами при аллергическом рините и крапивнице у пациентов с атопией // Русский медицинский журнал. 2018. № 8 (II). С. 59–63. 4. Рязанцев С.В., Артюшкин С.А., Сосновская Д.В. Роль и значение антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита и крапивницы // Русский медицинский журнал. 2018. № 3 (II). С. 71–75. 5. Поповичева Т.Г., Савельев Е.Л. Лечение аллергического ринита с позиции взаимодействия врача и пациента: основные проблемы и ошибки // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 27. С. 6–11. 6. Елисошвили О.Г. и соавт. Опыт клинического применения эбастина в лечении больных хронической крапивницей // Российский аллергологический журнал. 2016. № 4–5. С. 81–86. 7. Horiguchi T. и соавт. Влияние эбастина на концентрацию катионного белка дозидофилов в сыворотке у пациентов с бронхиальной астмой // Медицинский совет. 2013. № 11. С. 38–42. 8. Лусс Л.В. Факторы, влияющие на клиническую эффективность антигистаминных препаратов // Трудный пациент. 2014. № 4. С. 43–48. 9. Davies RJ, European Multicentre Study Group. Efficacy and tolerability comparison of ebastine 10 and 20 mg with loratadine 10 mg: a double-blind, randomised study in patients with perennial allergic rhinitis // Clin Drug Investig. 1998; 16 (6): 413–420. 10. Ratner PH, Lim JC, Georges GC. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. The Ebastine Study Group // J Allergy Clin Immunol. 2000 Jun; 105 (6 Pt 1): 1101–1107. 11. Gehanno P, Bremard-Oury C, Zeisser P. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults // Ann Allergy Asthma Immunol. 1996 Jun; 76 (6): 507–512. 12. Wiseman LR, Faulds D. Ebastine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders // Drugs. 1996 Feb; 51 (2): 260–277. 13. Rico S, Antonijon R, Barbanj M. Ebastine in the light of CONGA recommendations for the development of third-generation antihistamines // J Asthma Allergy. 2009 Aug 31; 2: 73–92. 14. Sastre J. Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria // Allergy. 2008 Dec; 63 Suppl 89: 1–20. 15. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Главные редакторы: акад. РАН РМ. Хантов, проф. Н.И. Ильина – М.: Фармагус Принт Медиа, 2014. – 126 с.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников



© ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2019  
Иллюстрации: shutterstock.com





# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | №8

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



## УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

### Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

**Шеф-редактор:** Александр Хитров

**Ответственный за выпуск:** Ирина Филиппова

**Редакционная коллегия:** Людмила Головина, Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Юлия Чередниченко

**Ответственный секретарь:** Мария Панарина

**Корректоры:** Сергей Палилов, Светлана Шведова

**Отдел продвижения и распространения:** Марина Ткачева, Андрей Качалин, [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)



## FOUNDER AND PUBLISHER:

REMEDIUM GROUP LLC

### Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

**Editor-in-Chief:** Aleksander Khitrov

**Responsible to sign-off:** Irina Filippova

**Editorial team:** Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova, Natalia Marchenko, Yulia Cherednichenko

**Executive Secretary:** Mariya Panarina

**Correctors:** Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

**Promotion and Distribution Department:** Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)

### Автор обложки: Владимир Цеслер©

**Тел./факс:** (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).


### Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8. [www.remedium.ru](http://www.remedium.ru), [med-sovet.pro](http://med-sovet.pro)  
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.  
ISSN 2079-701X.

Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5.

Номер подписан в печать 12 апреля 2019 г. Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2019

### Cover Author: Vladimir Tsesler ©

**Tel./fax:** (495) 780-34-25/26/27(multi-line).


### Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8. [www.remedium.ru](http://www.remedium.ru), [med-sovet.pro](http://med-sovet.pro)  
The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007

ISSN 2079-701X.

Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office.

The editorial board is not responsible for the content of advertisements. Materials marked with a sign  are published on the rights of advertising.

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.

The Issue was sent to the printer on April 12, 2019. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

© MEDITSINSKIY SOVET, 2019

## ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург: АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего веще-

ства – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес [panarina@remedium.ru](mailto:panarina@remedium.ru) или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.

**НОВОСТИ, ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ****АКТУАЛЬНОЕ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ****В.М. СВИСТУШКИН, Е.А. ШЕВЧИК**

Топическая антибактериальная терапия в практике оториноларинголога

**С.В. МОРОЗОВА, Е.М. ПАВЛЮШИНА**

Топическая терапия сочетанных воспалительных заболеваний глотки и ротовой полости

**С.В. МОРОЗОВА, В.М. СВИСТУШКИН, Л.С. КАРАПЕТАН**

Ингаляционная мультинаправленная терапия острого риносинусита

**Г.Н. НИКИФОРОВА, В.М. СВИСТУШКИН, Л.С. КАРАПЕТАН**

Опыт применения топических натуропатических средств у пациентов с патологией лор-органов

**А.А. КРИВОПАЛОВ, С.В. РЯЗАНЦЕВ, П.А. ШАМКИНА**

Комплексная терапия острого инфекционного ринита

**А.В. ГУРОВ, Л.М. МИХАЛЕВА, М.В. ГОРДИЕНКО, А.Г. ЕРМОЛАЕВ, З.В. МУРЗАХАНОВА, Д.Л. МУРАТОВ**  
Современные методы оценки морфофункционального состояния различных органов и тканей в оториноларингологии**В.М. СВИСТУШКИН, Э.В. СИНЬКОВ, Г.Л. ШУМКОВА, Е.Л. АМЕЛИНА, С.А. КРАСОВСКИЙ**

Особенности поражения ЛОР-органов у взрослых пациентов с муковисцидозом

**Д.В. ШАБАНОВ, В.Н. ФЕДОСЕЕВА**

Современные аспекты терапии аллергического ринита

**С.В. МОРОЗОВА, Л.А. ТОПОРКОВА**

Применение назальных деконгестантов для коррекции дыхательной и обонятельной функции носа

**В.М. СВИСТУШКИН, Г.Н. НИКИФОРОВА, А.В. МЕРКУШИНА**

Новые возможности мукоактивной терапии у больных с патологией респираторного тракта

Роль и место бактериофагов в современной оториноларингологии

6

10

18

28

33

38

43

48

54

60

66

72

**NEWS, DISCOVERIES AND EVENTS****ACTUAL IN OTORHINOLARYNGOLOGY****Valery M. SVISTUSHKIN, Elena A. SHEVCHIK**

Topical antibacterial therapy in the practice of otolaryngologist

**Svetlana V. MOROZOVA, Ekaterina M. PAVLYSHINA**

Topical therapy of combined inflammatory diseases of the pharynx and oral cavity

**Svetlana V. MOROZOVA, Valery M. SVISTUSHKIN, Liana S. KARAPETIAN**

Multidirectional inhalation therapy of acute rhinosinusitis

**Galina N. NIKIFOROVA, Valery M. SVISTUSHKIN, Liana S. KARAPETIAN**

Experience of application of topichesky naturopathic means for patients with ent pathology

**Alexander A. KRIVOPALOV, Sergei V. RYAZANSEV, Polina A. SHAMKINA**

Complex homeopathic therapy of acute infectious rhinitis

**Aleksander V. GUROV, Lyudmila M. MIKHALEVA, Maria V. GORDIENKO, Alexander G. ERMOLAEV, Zulfiya V. MURZAKHANOVA, Dmitry L. MURATOV**

Modern methods of assessment of morphofunctional state of various organs and tissues in otolaryngology

**Valery M. SVISTUSHKIN, Eduard V. SINKOV, Galina L. SHUMKOVA, Elena L. AMELINA, Stanislav A. KRASOVSKY**

Features of defeat of ent organs at adult patients with CF

**Dmitry V. SHABANOV, Vera N. FEDOSEEVA**

Modern aspects of treatment of allergic rhinitis

**Svetlana V. MOROZOVA, Lina A. TOPORKOVA**

The use of nasal decongestants to correction the respiratory and olfactory function of the nose

**Valery M. SVISTUSHKIN, Galina N. NIKIFOROVA, Anastasiya V. MERKUSHINA**

New opportunities for mucioactive therapy in patients with pathology of the respiratory tract

The role and place of bacteriophages in modern otorhinolaryngology

**Ж.М. САЛМАСИ, А.Н. КАЗИМИРСКИЙ, Е.А. АНТОНОВА, Г.В. ПОРЯДИН**  
Влияние препаратов местной антимикробной терапии на свойства клеток врожденного и адаптивного иммунитета

#### ПРАКТИКА

**Г.Н. НИКИФОРОВА, В.М. СВИСТУШКИН, А.В. ЗОЛотова**  
Аллергический ринит. Современные возможности патогенетической терапии

**В.М. СВИСТУШКИН, Г.Н. НИКИФОРОВА, В.Ф. ГЕРГИЕВ, С.В. МОРОЗОВА, А.В. ЗОЛотова**  
Эффективность интратимпанального введения дексаметазона в лечении острой сенсоневральной тугоухости

**А.Ю. ОВЧИННИКОВ, Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, И.В. СМЕРНОВ**  
Топические глюкокортикостероиды в лечении больных аллергическим ринитом

**К.В. ЕРЕМЕЕВА, Л.П. БАДАЛЯН**  
Инородное тело полости носа: клиническое наблюдение

**В.В. СМЕРНОВ, Е.А. ЕГОРЕНКОВ**  
Актуальность изучения коэффициента вариации содержания действующих веществ от разных производителей на примере препаратов бензидамина гидрохлорида

#### ШКОЛА ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГА

**А.А. КРИВОПАЛОВ, В.А. ШАТАЛОВ, С.В. ШЕРВАШИДЗЕ**  
Новые возможности местного этиотропного лечения острых респираторных вирусных инфекций

**А.И. КРЮКОВ, А.Б. ТУРОВСКИЙ, И.Г. КОЛБАНОВА, Ю.В. ЛУЧШЕВА, К.М. МУСАЕВ, А.Б. КАРАСОВ**  
Проблема лечения синусита на фоне аллергического ринита

**Р.А. ХАНФЕРЬЯН, Н.А. ДАЙХЕС, О.В. КАРНЕЕВА, Т.И. ГАРАЩЕНКО, И.А. КИМ**  
Противовирусные и иммуномодулирующие эффекты Энгистол

#### ХИРУРГИЧЕСКАЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

**С.В. СТАРОСТИНА, В.М. СВИСТУШКИН, Е.Б. РАКУНОВА**  
Послеоперационная реабилитация голоса у пациентов с доброкачественными и опухолеподобными заболеваниями гортани по данным акустического анализа

**В.М. СВИСТУШКИН, С.В. МОРОЗОВА, Е.Г. ВАРОСЯН, И.Т. МУХАМЕДОВ, Д.Б. БИДАНОВА**  
Результаты хирургического лечения пациентов с болезнью Меньера

**В.М. СВИСТУШКИН, П.С. ТИМАСHEV, А.В. ЗОЛотова, Ж.Т. МОКОЯН**  
Тканеинженерный подход к закрытию стойких перфораций барабанной перепонки

**76**  
**Jean M. SALMASI, Alexander N. KAZIMIRSKY, Evgenia A. ANTONOVA, Gennady V. PORYADIN**  
Evaluation of influence several drugs with local antimicrobial activity against local immunity cells

#### PRACTICE

**83**  
**Galina N. NIKIFOROVA, Valery M. SVISTUSHKIN, Anna V. ZOLOTOVA**  
Allergic rhinitis. Modern opportunities of pathogenetic therapy

**89**  
**Valery M. SVISTUSHKIN, Vladimir F. GERGIEV, Galina N. NIKIFOROVA, Svetlana V. MOROZOVA, Anna V. ZOLOTOVA**  
Effectiveness of intratympanic injection of dexamethasone in treatment of acute sensorineural hearing loss

**94**  
**Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Nina A. MIROSHNICHENKO, Igor V. SMIRNOV**  
Topical glucocorticosteroids in the treatment of patients with allergic rhinitis

**98**  
**Ksenia V. EREMEEVA, Lilit P. BADALYAN**  
Foreign body of the nasal cavity: case report

**102**  
**Valery V. SMIRNOV, Evgeny A. EGORENKOV**  
Possible benefits of evaluation the coefficient of variation of active substance of a drug from different manufactures based on benzydamine hydrochloride example

#### THE SCHOOL'S OF OTORHINOLARYNGOLOGIST

**105**  
**Alexander A. KRIVOPALOV, Vladislav A. SHATALOV, Sofia V. SHERVASHIDZE**  
New prospects for local etiotropic treatment of acute respiratory viral infections

**110**  
**Andrey I. KRYUKOV, Andrei B. TUROVSKY, Inna G. KOLBANOVA, Julia V. LUCHSHEVA, Kamran M. MUSAEV, Albert B. KARASOV**  
The problem with treating sinusitis against the background of allergic rhinitis

**116**  
**Roman A. HANFERIAN, Nikolay A. DAIHES, Olga V. KARNEEVA, Tatiana I. GARASHCHENKO, Irina A. KIM**  
Antiviral and immunomodulatory effects of Engystol

#### SURGICAL OTORHINOLARYNGOLOGY

**122**  
**Svetlana V. STAROSTINA, Valery M. SVISTUSHKIN, Ekaterina B. RAKUNOVA**  
Rehabilitation of a voice function in patients with benign laryngeal lesions after surgical treatment

**127**  
**Valery M. SVISTUSHKIN, Svetlana V. MOROZOVA, Eginge G. VAROSYAN, Isa T. MUKHAMEDOV, Darima B. BIDANOVA**  
Results of surgical treatment of patients with Meniere's disease

**132**  
**Valery M. SVISTUSHKIN, Petr S. TIMASHEV, Anna V. ZOLOTOVA, Zhanna T. MOKOYAN**  
Tissue engineering approach to the closure of chronic tympanic membrane perforations



Главный редактор номера: В.М. СВИСТУШКИН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**Авдеев С.Н.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главный внештатный специалист-пульмонолог МЗ РФ

**Алексеева Л.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

**Анциферов М.Б.**, академик РАЕН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и диабетологии

**Аполихина И.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

**Ашрафян Л.А.**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ

**Богачёв В.Ю.**, д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Блохин Б.М.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Буралкина Н.А.**, д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

**Вавина О.В.**, врач отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

**Гарашенко Т.И.**, д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Гасилина Е.С.**, д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

**Гончарова О.В.**, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

**Дурина Э.Р.**, к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

**Захарова И.Н.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

**Ильина Н.И.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

**Ишмухаметов А.А.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Министерство науки и высшего образования РФ

**Козаченко А.В.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

**Крюков А.И.**, д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

**Маев И.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Мельникова И.Ю.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

**Мельниченко Г.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

**Мишушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ

**Мкртумян А.М.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Насонов Е.Л.**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Никитина И.Л.**, д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Никифоров В.С.**, д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

**Носуля Е.В.**, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

**Недогода С.В.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

**Парфенов В.А.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Прилепская В.Н.**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

**Приходько А.М.**, врач родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

**Рачин А.П.**, д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

**Русаков И.Г.**, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель директора по научно-координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

**Свистушкин В.М.**, д.м.н., профессор, директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

**Семиглазов В.Ф.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

**Сметник А.А.**, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

**Сухих Г.Т.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Сыркашева А.Г.**, к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

**Таранушенко Т.Е.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования

**Хашукова А.З.**, д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии

**Хилькевич Е.Г.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Шестакова М.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

**Шляхто Е.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

**Оренева С.В.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

**Явелов И.С.**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ НИИЦ ПМ МЗ РФ



Editor in Chief of the Journal: V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof.

EDITORIAL REVIEW BOARD:

**Avdeev S.N.**, Corr. Member of RAS, MD, Prof., Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia, Chief External Expert Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Alekseeva L.I.**, MD, Prof., Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints and the Centre for Osteoporosis Prevention of the RF Ministry of Health, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

**Antsiferov M.B.**, Acad. of RANS, MD, Prof., GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Dialectology

**Apolikhina I.A.**, MD, Prof., Head of Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

**Ashrafyan L.A.**, MD, Prof., Honoured Doctor of RF, Head of the Laboratory of Combined Methods for the Treatment of Gynaecological Diseases, the Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology FGBU MH RF

**Bogachev V.Yu.**, MD, Prof., Head of the Department of Angiology and Vascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

**Blokhin B.M.**, MD, Prof., Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

**Buralikina N.A.**, MD, obstetrician-gynaecologist of the highest category, senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

**Vavina O.V.**, physician of the Pathologic Pregnancy Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

**Garashchenko T.I.**, MD, Prof., Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical

**Gasilina E.S.**, MD, Head of Paediatric Infection Department, Samara State Medical University of MH of RF

**Goncharova O.V.**, MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

**Durinyan E.R.**, PhD in medicine, associate professor, obstetrician-gynaecologist of the highest category, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

**Zakharova I.N.**, MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics with Course of Polyclinic Paediatrics named G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

**Ilyina N.I.**, MD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Center, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

**Ishmukhametov A.A.**, Corr. Member of RAS, MD, Prof., Director of Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations FGUP of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Ministry of Education and Science of Russia

**Kozachenko A.V.**, MD, lead researcher of Gynaecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

**Kryukov A.I.**, MD, Prof., Federal Agency for Scientific Organizations Prof., Director of Sverzhetskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute GBUZ of Moscow Department of Health

**Maev I.V.**, Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Stomatology

**Melnikova I.Yu.**, MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics and Children's Cardiology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health.

**Melnichenko G.A.**, Acad. of RAS, MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Centre FGBU of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC

**Minushkin O.N.**, MD, Prof., Head of the Department of Gastroenterology of the Educational Scientific Medical Centre (ESMC) of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (UDP RF)

**Mkrumyan A.M.**, MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

**Nasonov E.L.**, Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

**Nikitina I.L.**, MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre FGBU of RF Ministry of Health, St. Petersburg.

**Nikiforov V.S.**, MD, Prof., I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health

**Nosulya E.V.**, MD, Prof., the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO, Department of Otorhinolaryngology

**Nedogoda S.V.**, MD, Prof., Head of the Department of Therapy and Endocrinology, the Volgograd State Medical University FUV

**Parfenov V.A.**, MD, Prof., Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

**Priepaskaya V.N.**, MD, Prof., Honoured Worker of Science of RF, Deputy Director for Research, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

**Prikhodko A.M.**, physician of Maternity Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

**Rachin A.P.**, MD, Prof., Head of the Evolution Neurology Department and Neurophysiology, the Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology FGBU of the Ministry of Health of RF

**Rusakov I.G.**, MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy

**Ryazantsev S.V.**, MD, Prof., Honoured Doctor of RF, Deputy Director for Scientific Coordination, FGBU Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of Otorhinolaryngology Department of FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

**SVistushkin V.M.**, MD, Prof., Director of Clinic, Head of Ear, Nose and Throat Department, GBOU VPO Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Semiglazov V.F.**, Corr. Member of RAS, MD, Prof., Chief Research Scientist of Breast Cancer Research Department, FGBU Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Serov V.N.**, Acad. of RAS, MD, Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

**Smetnik A.A.**, PhD in medicine, researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

**Sukhikh G.T.**, Acad. of RAS, MD, Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Syrkasheva A.G.**, PhD in medicine, researcher of the Department of Scientific Planning and Audit, physician of the Department of Assisted Reproductive Technologies, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

**Taranushenko T.E.**, MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

**Khashukoeva A.Z.**, MD, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

**Khilkevich E.G.**, MD, Lead Researcher, Department of General Surgery, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Shestakova M.V.**, Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director for Research, Endocrinology Research Centre FGBU of RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, ERC FGBU

**Shlyakhto E.V.**, Acad. of RAS, MD, Prof., Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

**Yureneva S.V.**, PhD in medicine, Lead Researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

**Yavelov I.S.**, MD, Prof., Lead Researcher of the Laboratory of Clinical Cardiology, Research Institute of Physical and Chemical Medicine

## СДЕЛАНО ВАЖНОЕ ОТКРЫТИЕ В ОБЛАСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

У новорожденных микробиота кишечника сначала определяется компонентами грудного молока и в основном включает бифидобактерии и лактобактерии. Когда младенцы начинают потреблять твердую пищу, микробиота кишечника развивается и возникает пролиферация бактерий, при этом их число может вырастать в 10–100 раз. Ученые из Франции установили, что ключевая иммунная реакция генерируется у мышей при введении в рацион твердой пищи и расширении микробиоты.

Исследователи также пришли к выводу, что данная иммунная реакция имеет важное значение, поскольку участвует в обучении иммунной системы и приводит к низкой предрасположенности к воспалительным реакциям (аллергия, аутоиммунные заболевания, колит, злокачественные новообразования) в зрелом возрасте.

Ученые продемонстрировали, что использование антибиотиков у мышей в момент генерации данного иммунного ответа привело к повышению риска развития воспалительных реакций. Таким образом, события, которые происходят в раннем детстве, в будущем определяют предрасположенность к воспалительным реакциям.



## ИРЛАНДСКИМИ УЧЕНЫМИ СОЗДАНО СРЕДСТВО ПРОТИВ СЕПСИСА

Учеными из дублинского Королевского колледжа хирургов Ирландии (RCSI) разработано лекарство, которое способно блокировать процесс распространения инфекции при сепсисе. Каждый год в Ирландии от сепсиса умирает 3 тыс. жителей – больше, чем от сердечных приступов или рака легких. Вероятность избежать летального исхода составляет 50%. Изобретатель препарата профессор Стив Керриган пояснил, что сепсис сложно диагностировать на ранних стадиях, когда симптомы практически незаметны. В связи с этим лечение – с помощью антибиотиков и переливания крови – часто уже не способно предотвратить обширное заражение органов. Он рассказал, что первые доклинические тесты препарата продемонстрировали возможность блокирования распространения инфекции как на начальных, так и на продвинутых стадиях сепсиса. Активное вещество препарата воздействует на эндотелий – однослойный пласт плоских клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, которые являются первым барьером на пути распространения бактерии-возбудителя. Ученый надеется, что данное изобретение станет эффективной альтернативой имеющейся терапии, основанной на антибиотиках.



## УЧЕНЫЕ ОПРЕДЕЛИЛИ НОВЫЙ МЕХАНИЗМ ЗАЩИТЫ БАКТЕРИЙ ПРОТИВ АНТИБИОТИКОВ

Бактерии продолжают демонстрировать растущую устойчивость к лечению антибиотиками, что приводит к кризису в сфере здравоохранения, связанному с различными инфекциями. Специалисты пытаются лучше понять механизмы защиты бактерий от воздействия антибиотиков. Ученые из США провели эксперименты в сочетании с математическим моделированием, результаты которых продемонстрировали неожиданный механизм, который позволяет бактериям выживать под воздействием антибиотиков. Ученые установили, что бактерии защищают себя против антибиотиков посредством контроля потребления ионов щелочных металлов. Во время атаки антибиотиков бактерии модулируют потребление ионов магния, для того чтобы стабилизировать свои рибосомы. Исследователи отмечают, что данное открытие позволяет изучать новые пути борьбы с инфекциями. Авторы исследования полагают, что ученые смогут повысить эффективность существующих антибиотиков посредством воздействия на способность бактерий потреблять магний, вместо того чтобы разрабатывать совершенно новые препараты.



## СТРАТЕГИЯ ВОЗ В ОТНОШЕНИИ НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЫ ДО 2023 ГОДА

Всемирной организацией здравоохранения опубликована Стратегия в области народной медицины до 2023 г. В документе подчеркивается, что методы народной и комплементарной медицины, качество, безопасность и эффективность которых подтверждены на практике, способствуют обеспечению доступа всех людей к медицинской помощи. Документ призывает использовать потенциал народной и комплементарной медицины для обеспечения здоровья, благополучия и медико-санитарной помощи, а также необходимости установления норм и правил, проведения научных исследований и интеграции продукции, врачей народной и комплементарной медицины в системы здравоохранения стран. В разработке данного документа принимали участие представители 20 центров ВОЗ в области народной медицины, 22 члена консультативной группы экспертов ВОЗ по народной медицине, всемирные профессиональные организации и 3 специализированных учреждения ООН, кроме того, была использована информация из 129 стран мира.

Многие организации здравоохранения стали внимательнее относиться к медицинским методам, не входящим ранее в круг академической медицины. В рамках международной организации Кокрановского сотрудничества работает специальное подразделение в области комплементарной и интегративной медицины (Cochrane CAM Field). При министерстве здравоохранения США – Национальный центр интегративной и комплементарной медицины (National Center for Complementary and Integrative Health).

Нередко пациенты обращаются к перечисленным медицинским практикам независимо от того, рекомендовал это врач или нет, в том числе совмещая с основным назначением. Российская статистика говорит, что это происходит по мере роста осведомленности в медицинских вопросах у каждого конкретного пациента: он начинает расширять круг знаний и более осмысленно относится к полученным первичным рекомендациям, желая найти наилучшее терапевтическое решение для себя из большого числа доступных подходов. Так, по данным исследования ВЦИОМ, к гомеопатии прибегают пациенты с более высокой информированностью о здоровье (44% от общего числа этой группы), а среди россиян, имеющих низкий уровень медицинских знаний, и гомеопатия менее популярна – только 16%.

Также отмечено, что именно люди, ведущие здоровый образ жизни, обладают наибольшей осведомленностью о различных методах лечения и оздоровительных практиках и охотно применяют их для профилактики и лечения ряда заболеваний.





# НИКСАР®

Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы<sup>1</sup>



RU NIX-01-2018 v2 Одобрено 05.2018 Реклама



## Никсар® улучшает качество жизни<sup>2-4</sup>

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Никсар®.**

**МНН: Биластин.** Лекарственная форма: таблетки, 20 мг.

**Показания к применению:** Аллергический (сезонный и круглогодичный) риноконъюнктивит: устранение или облегчение симптомов (чихание, ощущение заложенности носа, зуд слизистой оболочки носа, ринорея, ощущение жжения и зуда в глазах, покраснение глаз, слезотечение). Крапивница: устранение или уменьшение кожного зуда, сыпи.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата; возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены); беременность и период грудного вскармливания.

Применение препарат Никсар® во время беременности противопоказано в связи с отсутствием клинических данных о безопасности применения у беременных. В связи с отсутствием данных о проникновении биластина в грудное молоко, при необходимости применения препарата Никсар® в период грудного вскармливания, на время приема грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

**Способ применения и дозы:** взрослые и дети старше 12 лет по 1 таблетке один раз в сутки внутрь, за один час до еды или через 2 часа после еды (или фруктового сока). Максимальная суточная доза составляет 20 мг, так как увеличение дозы не приводит к усилению терапевтического эффекта. При аллергическом риноконъюнктивите препарат применяется в течение всего периода контакта с аллергенами. При крапивнице лечение продолжается до исчезновения или облегчения симптомов. У пациентов с нарушением функции печени и почек, у пациентов пожилого возраста – коррекции дозы не требуется. Опыт применения препарата Никсар® у лиц старше 65 лет незначителен.

**У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек следует избегать одновременного применения биластина и ингибиторов Р-гликопротеина.**

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

**Инструкция по медицинскому препарату.** Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Никсар® от 14.07.2016 (№ ЛП 003735/140716). Информация для специалистов здравоохранения

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® от 01.09.2017

<sup>2</sup> Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

<sup>3</sup> Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM et al.

Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs. desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy 2009;64:158-165.

<sup>4</sup> Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528



## ОЦЕНЕНО ВОЗДЕЙСТВИЕ ДОБАВОК С ЯГОДАМИ БУЗИНЫ НА СИМПТОМЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Для того чтобы оценить воздействие добавок с ягодами бузины на симптомы заболеваний верхних дыхательных путей, ученые провели анализ четырех исследований с участием 180 пациентов, в ходе которых использовались данные добавки. Результаты показали, что лечение с использованием ягод бузины при первых проявлениях заболеваний верхних дыхательных путей приводит к значительному снижению общей продолжительности симптомов по сравнению с плацебо. Вне зависимости от патологии (грипп или ОРВИ) наблюдалось снижение выраженности симптомов, однако больший эффект наблюдался среди пациентов с гриппом. Эффективность приема добавок с ягодами бузины не зависела от того, была ли пациенту проведена вакцинация против гриппа.

Авторы исследования отмечают, что использование добавок является безопасным, поскольку не было зафиксировано побочных действий при использовании продуктов, произведенных в промышленных условиях. Однако ученые подчеркивают, что продукты, сделанные в домашних условиях, которые могут быть приготовлены некорректно, способны повысить риск желудочно-кишечного расстройства. Прием продуктов из сырых ягод бузины может привести к отравлению, поскольку они содержат цианогенные гликозиды.

На основе полученных результатов ученые пришли к выводу, что использование добавок с ягодами бузины является эффективным методом лечения заболеваний верхних дыхательных путей.



## АНТИБИОТИК, РАЗРАБОТАННЫЙ УЧЕНЫМИ МГУ, МОЖЕТ ОКАЗАТЬСЯ ПРОТИВОРАКОВЫМ АГЕНТОМ

Группой ученых из МГУ имени М.В. Ломоносова вместе с коллегами из Сколковского института науки и технологий (Сколтех) выявлены противораковые свойства антибиотика нибомидина. Впервые данный антибиотик был описан в 1955 г., а гипотеза о механизме его действия предложена в 2012 г. Исследователи МГУ и Сколтеха изготовили антибиотик из нового штамма актинобактерий, выделенных из черных муравьев-древоточцев (*Camponotus vagus*), которые распространены во многих регионах России.

Выделенный штамм принадлежит к роду *Streptomyces*. Механизм действия продуцируемого им нибомидина, по предположениям ученых, отличается от выдвинутого ранее. Старший научный сотрудник химического факультета МГУ и Сколтеха Илья Остерман рассказал, что в ходе исследования учеными было обнаружено, что нибомидин подавляет рост раковых клеточных линий человека, а он сам может рассматриваться как противораковый агент.

Остерман пояснил, что ранее высказывалось предположение, что нибомидин борется только с определенными бактериями, которые устойчивы к антибиотикам фторхинолонам. Однако его команда опровергла данную версию, доказав, что он подавляет рост штаммов, например кишечной палочки, которая не имеет такой защиты к фторхинолонам. Данное наблюдение меняет представление о механизме действия нибомидина – спектр его воздействия значительно шире, чем предполагалось. Если ученым удастся понять, почему нибомидин действует именно так, появится возможность модифицировать этот антибиотик.



## ОБНАРУЖЕН НОВЫЙ МЕХАНИЗМ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ СТЕПЕНИ ВОСПАЛЕНИЯ

Исследователи из США выявили два белка, которые ингибируют опасную для жизни иммунную реакцию на хроническую инфекцию. Факторы транскрипции SIX1 и SIX2 активируют клеточные пути, требующиеся для развития плода, и позже получают новую роль, подавляя данные пути в клетках иммунной системы взрослых людей. Белки SIX1 и SIX2 ослабляют иммунный ответ организма при цитокиновом шторме, который происходит при хронических воспалительных состояниях. Эксперимент с трансгенными мышами показал, что экспрессия SIX1 в зрелом возрасте способствовала практически полному восстановлению после воздействия токсина, вырабатываемого грамотрицательными бактериями, который может вызвать цитокиновый шторм. Два белка SIX ингибируют реакцию сигнального пути NF- $\kappa$ B, который участвует в развитии органов лимфатической системы, созревании производящих антитела В-клеток иммунной системы и развитии клеток костной ткани. Данный путь также участвует в иммунной защите организма в зрелом возрасте. В ходе серии экспериментов ученые также обнаружили, что опухолевые клетки, полученные у пациентов с резистентным к лечению немелкоклеточным раком легкого, экспрессировали высокий уровень белков SIX1 и SIX2. Ученые использовали технологию генного редактирования CRISPR-Cas9 для того, чтобы удалить гены, вырабатывающие данные белки, что привело к значительному повышению чувствительности клеток злокачественных новообразований к многообещающему классу препаратов, который называют «SMAC-миметики».

Результаты исследования позволяют лучше понять роль молекулярных компонентов, которые требуются для того, чтобы ограничить повреждение ткани, связанное с неконтролируемым воспалением, и демонстрируют то, как клетки злокачественных новообразований могут подавлять врожденную иммунную систему во время онкогенеза.

Ученые отмечают, что проведенное ими исследование предоставляет новые пути контроля воспаления, что может стать основой для разработки новых лекарственных препаратов. Исследование также объясняет, как клетки злокачественных новообразований развивают свою резистентность к химиотерапии. К какому виду медицинской практики относятся остеопатия, мануальная терапия, кинезиология, иглорефлексотерапия и гомеопатия? В России их нередко относят к альтернативной медицине, тогда как за рубежом, наоборот, к традиционной (т. е. основанной на традициях). Как бы то ни было, в европейских странах доля обращающегося к ним населения достигает 90%, в США это делает регулярно 30% взрослого населения. Что по этому поводу думает Всемирная организация здравоохранения и что рекомендует?





# ПОМОГАЕТ БОРОТЬСЯ С **3 СИМПТОМАМИ** НАСМОРКА\*



- ✓ **ЗАЛОЖЕННОСТЬ**
- ✓ **ТЕЧЕНИЕ ИЗ НОСА**
- ✓ **ОТЕК**

\*Инструкция по медицинскому применению препарата РУ ЛП-002976 от 27.04.2015.  
Товарный знак принадлежит или используется группой компаний ГлаксоСмитКляйн.  
CHRU/CHOTRI/0048/17

Реклама.

# Топическая антибактериальная терапия

## В ПРАКТИКЕ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГА

**В.М. СВИСТУШКИН, Е.А. ШЕВЧИК**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Информация об авторах:

**Свистушкин Валерий Михайлович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.

Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); e-mail: svvm3@yandex.ru  
**Шевчик Елена Александровна** – к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учрежде-

ния высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7 (499) 248-55-38; e-mail: elena.shevchik@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

В статье освещена проблема лечения наиболее актуальных воспалительных заболеваний ЛОР-органов, а именно острого риносинусита и острого среднего отита у взрослых и детей. Приводятся данные о применении топических антибактериальных препаратов в комплексной терапии данных заболеваний. Местная антибактериальная терапия воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей позволяет значительно повысить эффективность лечения без риска возникновения нежелательных лекарственных реакций и антибиотикорезистентности.

**Ключевые слова:** острый риносинусит, острый средний отит, топическая антибактериальная терапия

**Для цитирования:** Свистушкин В.М., Шевчик Е.А. Топическая антибактериальная терапия в практике оториноларинголога. *Медицинский совет*. 2019; 8: 10-17. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-10-17>.

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

# Topical antibacterial therapy

## IN THE PRACTICE OF OTOLARYNGOLOGIST

**Valery M. SVISTUSHKIN, Elena A. SHEVCHIK**

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya Street, 8, p. 2

### Author credentials:

**Svistushkin Valery Michailovich** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov», Ministry of Health of the

Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru  
**Shevchik Elena Alexandrovna** – Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Federal State Autonomous Educational

Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov», Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(499) 248-55-38; e-mail: elena.shevchik@gmail.com

### ABSTRACT

The article highlights the problem of treating the most urgent inflammatory diseases of the upper respiratory tract, namely acute rhinosinusitis and acute otitis media in adults and children. The data on the use of topical antibacterial drugs in the treatment of these diseases is presented. Local antibacterial therapy of the inflammatory diseases of the upper respiratory tract can significantly increase the effectiveness of treatment without the risk of unwanted drug reactions and antibiotic resistance.

**Keywords:** acute rhinosinusitis, acute otitis media, topical antibacterial therapy

**For citing:** Svistushkin V.M., Shevchik E.A. Topical antibacterial therapy in the practice of otolaryngologist. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 10-17. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-10-17>.

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

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются актуальной проблемой в различных странах мира и стойко удерживают первое место среди инфекционных заболеваний [1]. В 95% случаев это острые вирусные респираторные инфекции [2].

На сегодняшний день существует достаточно большое количество видов вирусов, объединенных под термином «респираторные», причем с каждым годом появляются все новые и новые штаммы. Кроме того, возбудители очень изменчивы, поэтому концентрация специфических антител в слизистой оболочке оказывается низкой.

Наибольшая частота острых вирусных заболеваний отмечается у детей первых 3 лет жизни. Увеличение числа контактов, связанное с началом посещения детских дошкольных учреждений, приводит к учащению ОРЗ. Так, ребенок первых лет жизни может болеть до 10–15 раз в год, затем частота заболеваемости снижается, что объясняется приобретением специфического иммунитета [2].

Наиболее частым проявлением острых вирусных заболеваний являются острый риносинусит и фарингит. Частота данной патологии у детей составляет около 70% от всех заболеваний верхних дыхательных путей [1].

Нередко в воспалительный процесс вовлекается и слизистая оболочка среднего уха с возникновением среднего отита. Частота острого среднего отита, по данным некоторых авторов, составляет до 28% в структуре детской ЛОР-заболеваемости [3].

В основе патогенеза респираторных заболеваний лежит воспаление слизистой оболочки с развитием дистрофии, некроза и, как следствие, нарушение мукоцилиарного клиренса. В этой связи вирусная инфекция за счет отека, повышения экссудации нередко создает условия для развития бактериального воспаления как в полости носа и околоносовых пазухах, так и в полостях среднего уха.

Одной из самых распространенных патологий в практике ЛОР-врача на амбулаторном приеме является воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух [4].

Ежегодно в России острый риносинусит переносят около 10 млн человек вне зависимости от пола, возраста и социального статуса. Считается, что это заниженные показатели, т. к. пациенты с легкими формами заболевания не обращаются к врачу. В европейских странах распространенность данной патологии составляет 6–15%, в США около 15% взрослого населения страдает различными формами риносинусита [4].

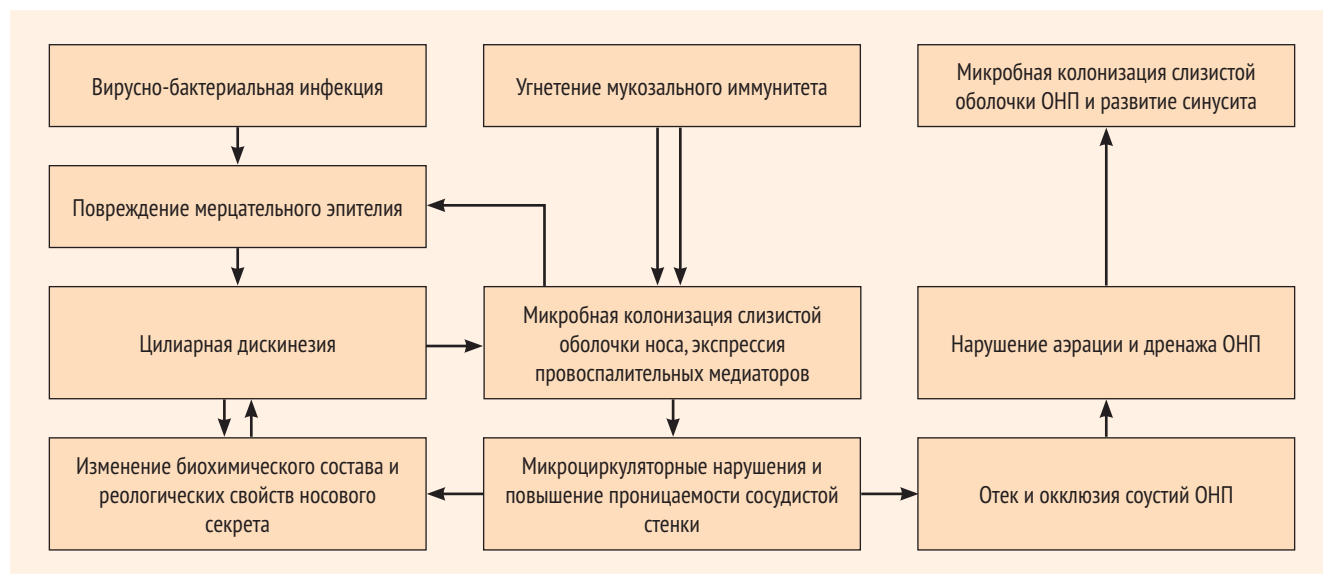
Данная проблема является актуальной не только среди взрослых, но и среди детей. Риносинусит составляет 28–30% патологии верхнего отдела дыхательных путей в детском возрасте, и эта цифра неуклонно растет [5]. Кроме этого, риносинуситы у детей могут приводить к серьезным осложнениям. По данным литературы, гнойно-септические процессы и другие осложнения встречаются в 94,7% случаев у детей до 3 лет. В 2,1% случаев при бактериальном риносинусите развиваются внутричерепные осложнения. Почти в половине случаев острый риносинусит сопровождается острой пневмонией [2].

В настоящее время, согласно Европейским рекомендациям, риносинусит (включая полипоз носа) определяется как воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, характеризующееся двумя или более симптомами, один из которых – назальная обструкция или выделения из носа (передние/задние); возможно присоединение боли и/или ощущения давления в области лица со снижением или потерей обоняния. У детей симптомом, свидетельствующим о наличии выделений, также является кашель [6].

Наиболее часто острый риносинусит является проявлением вирусной инфекции (70–80%) (рис. 1). Патогены

● Рисунок 1. Патогенез острого риносинусита [7]

● Figure 1. Pathogenesis of acute rhinosinusitis [7]



проникают внутрь клетки, инфицируют эпителиоциты и начинают размножаться. Это приводит к запуску противовирусного иммунного ответа. Выделяются противовоспалительные цитокины, возникает отек слизистой оболочки, нарушается мукоцилиарный транспорт. В дальнейшем присоединяется бактериальная микрофлора, и характер воспаления меняется.

Наиболее частыми возбудителями бактериального острого синусита являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, реже *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (у детей младшей группы), а также анаэробные микроорганизмы (6%) [4].

Согласно классификации EPOS 2012, выделяются вирусная форма острого риносинусита, острый поствирусный риносинусит и острый бактериальный риносинусит. Острый бактериальный риносинусит развивается в небольшом проценте случаев – от 0,5 до 2%. Хотя, по данным разных авторов, эта цифра может быть несколько выше – от 5 до 10% [5]. Степени тяжести риносинусита представлены в таблице.

Наиболее острым вопросом лечения острого риносинусита является назначение системной антибиотикотерапии. Зачастую необоснованное назначение данной группы препаратов приводит к росту антибиотикорезистентности. В то же время системные антибиотики необходимы в тяжелых случаях заболевания для предотвращения осложнений, поэтому огромное значение имеют критерии, определяющие наличие у пациента бактериального воспаления.

● **Таблица.** Степени тяжести риносинусита [4]

● **Table.** Grade of rhinosinusitis [4]

Степень тяжести	Симптомы
Легкая	Отсутствие лихорадочной реакции. Умеренно выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), не влияющие или незначительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). Отсутствие головных болей в проекции околоносовых пазух. Отсутствие осложнений
Средне-тяжелая	Температура не выше 38 °С. Выраженные или мучительные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). Периодическая или постоянная болезненность в проекции околоносовых пазух, усиливающаяся при движении головой или наклоне головы. Наличие осложнений со стороны среднего уха (острый средний отит). Отсутствие внутричерепных или орбитальных осложнений
Тяжелая	Температура выше 38 °С. Выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). Ощущение тяжести в проекции околоносовых пазух, возникающее при движении или наклоне головы, перкуссии в проекции околоносовой пазухи. Наличие внутричерепных или орбитальных осложнений

Согласно европейским согласительным документам, диагноз «острый бактериальный риносинусит» определяется наличием следующих симптомов: окрашенных выделений из полости носа, выраженной боли в области лица, а также подъема температуры тела выше 38 °С. В анализах крови при этом отмечается повышение СОЭ и концентрации С-реактивного белка [6]. Согласно рекомендациям Американского общества по инфекционным болезням, критериями для постановки диагноза «острый бактериальный риносинусит» является сохранение симптомов заболевания в течение 7–10 дней, появление второй волны симптомов после 5-го дня заболевания, начало заболевания с выраженных симптомов (лихорадки  $\geq 39$  °С и гнойных выделений из носа), сохраняющихся в течение 3–4 дней от начала заболевания [8].

При вирусном и поствирусном риносинусите, а также в комплексной терапии бактериального риносинусита огромную роль играет местное лечение. Наряду с интраназальными глюкокортикостероидами, ирригационной терапией применяются топические антибактериальные препараты.

Согласно рекомендациям по лечению риносинуситов, местные антимикробные препараты могут назначаться в комплексе с системным применением антибиотиков, а в некоторых случаях и как альтернативный метод лечения острых синуситов (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств I) [28].

Эффективность данной группы лекарственных средств во многом определяется возможностью проникновения непосредственно в очаг воспаления. Местное лечение хорошо переносится больными и уменьшает возможность развития аллергических реакций, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и других неблагоприятных последствий системной антибиотикотерапии.

Одним из высокоэффективных топических антибактериальных препаратов для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости носа является назальный спрей Изофра (Лаборатории Бушара – Рекордати, Франция).

Основу назального спрея Изофра составляет антибиотик аминогликозидного ряда фрамицетина сульфат (800 000 Ед в 100 мл препарата). В фармакологии фрамицетин используется местно, т. к. плохо абсорбируется и не всасывается с поверхности слизистой оболочки полости носа/носоглотки, а значит, не попадает в системный кровоток и не оказывает системного действия [9].

Антибактериальная активность фрамицетина в составе препарата Изофра распространяется на основные группы возбудителей воспалительных заболеваний носа и носоглотки:

- грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus spp.*, некоторые штаммы *Streptococcus spp.*;
- грамотрицательные микроорганизмы: *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*

Кроме того, бактерицидное действие препарат оказывает и на резистентные к пенициллинам и другим антибиотикам штаммы стафилококка.

Таким образом, применение препарата Изофра дает уникальную возможность использовать весь антимикробный потенциал аминогликозидного антибиотика против патогенных микроорганизмов верхних дыхательных путей и в то же время избежать побочных реакций, таких как ототоксическое действие, т. к. препарат не всасывается в системный кровоток [10].

Кроме того, мелкодисперсное распыление спрея Изофра позволяет распределить препарат на большей площади слизистой оболочки, тем самым создавая оптимальную концентрацию антибиотика непосредственно в очаге бактериального воспаления [11].

Изофра назначается из расчета по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 4–6 р/сут у взрослых пациентов и 3 р/сут у детей. Важно, что назальный спрей Изофра может применяться без возрастных ограничений и может быть использован даже у самых маленьких пациентов в лечении риносинусита, ринофарингита и аденоидита.

Изофра также применяется для профилактики послеоперационных бактериальных осложнений при внутриносовой хирургии и аденотомии [12].

Эффективность препарата подтверждается данными ряда клинических исследований [12, 13].

Отечественные специалисты оценили терапевтический эффект и минимум нежелательных реакций при применении препарата. Как следствие, антибактериальный спрей включен в стандарты первичной медико-санитарной помощи МЗ РФ при остром и хроническом синусите [14, 15].

Представляем клиническое наблюдение. Пациент С. 37 лет обратился в клинику болезней уха, горла и носа с жалобами на затрудненное носовое дыхание, гнойное отделяемое из полости носа, стекание отделяемого по задней стенке глотки, тяжесть в проекции обеих верхнечелюстных пазух. Данные жалобы беспокоили в течение 1 нед. после перенесенной ОРВИ, которую пациент лечил самостоятельно, принимал противовирусные препараты, сосудосуживающие капли в нос, пастилки от боли в горле. На фоне данной терапии сначала отметил улучшение состояния, но через 5 дней снова появилось отделяемое из полости носа на фоне затрудненного носового дыхания. При осмотре отмечалось гнойное отделяемое в полости носа и средних носовых ходах с обеих сторон. Риноскопическая картина представлена на *рисунке 2*.

Согласно данным конусно-лучевой компьютерной томографии околоносовых пазух отмечалось утолщение слизистой обеих верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта, их неомогенное затемнение. Пациенту поставлен диагноз: острый поствирусный риносинусит. С учетом отсутствия повышения температуры тела, а также выраженного болевого синдрома решено воздержаться от применения системной антибиотикотерапии. Для лечения рекомендовано использование интраназальных глюкокортикостероидов, местной антибактериальной терапии (спрей Изофра по 1 впрыскиванию 4 р/сут). Через 1 нед. на контрольном осмотре – общее состояние удовлетворительное, жалоб пациент не предъявлял. При осмотре гнойное отделяемое в полости носа отсутствовало,

- **Рисунок 2.** Эндоскопическая картина правой половины носа
- **Figure 2.** Endoscopic picture of the right side of the nose



Гнойное отделяемое в правом носовом ходе

сохранились незначительный отек слизистой носа и небольшое количество слизистого отделяемого в носовых ходах. Лечение рекомендовано продолжить до 10 дней.

Еще одно осложнение респираторной вирусной инфекции, широко встречающееся в практике оториноларинголога, – острый средний отит (ОСО). Связь полости среднего уха с носоглоткой через евстахиеву трубу обуславливает возможность проникновения инфекции с развитием воспалительного процесса в барабанной полости и клеточной системе сосцевидного отростка. Распространенность данной патологии достаточно велика и составляет 20–30% ЛОР-заболеваний [16].

Проблема лечения ОСО у взрослых до сих пор остается одной из достаточно актуальных в современной оториноларингологии. Обусловлено это большой распространенностью и частотой случаев невосприимчивости микрофлоры к основным антибиотикам, повышением вирусных поражений среднего уха, неудовлетворительными результатами лечения, а нередко и переходом острого воспаления в хроническую форму [17–19].

Заболевание характеризуется в одних случаях легким течением, его симптомы проходят даже без лечения в течение 2–3 сут, в других – отличается тяжелым и затяжным течением, а в некоторых случаях принимает характер рецидивирующего течения. Вероятность развития в таких случаях внутричерепных осложнений (менингит, абсцесс мозга) или тромбоза сигмовидного синуса, лабиринтита, пареза лицевого нерва, мастоидита, сепсиса остается довольно высокой [19, 20]. Кроме этого, заболевание может стать причиной развития сенсоневральной тугоухости у взрослых [21].

Не менее актуальна данная проблема и у пациентов детского возраста. В США в настоящее время ОСО является одним из самых распространенных заболеваний детского возраста [22]. По данным Health Maintenance Organization, у 48% детей отмечаются однократные эпи-

зоды острого перфоративного или неперфоративного среднего отита в первые 6 мес. жизни или более 2 эпизодов за 12 месяцев жизни [23]. Другие исследования продемонстрировали, что к годовалому возрасту 62,4% детей переносят ОСО однократно, а 17,3% – три и более эпизодов этого заболевания. К 3-летнему возрасту ОСО переносят 71% детей. До 95% детей переносят хотя бы один эпизод ОСО за первые 7 лет жизни [24]. Рецидивирующее течение ОСО приводит к развитию хронической воспалительной патологии среднего уха, прогрессирующему снижению слуха, вызывая нарушение формирования речи и общего развития ребенка.

В классификации заболевания выделяют следующие формы:

1. **ОСО** – остро развившееся воспаление полостей среднего уха, проявляющееся одним или несколькими характерными симптомами (боль в ухе, повышение температуры, выделения из уха, снижение слуха, у детей – возбуждение, раздражительность, рвота, понос). Заболевание длится не более 3 нед. и даже при отсутствии лечения обычно разрешается спонтанно полным восстановлением анатомической целостности структур среднего уха и их функций. Однако возможно развитие затянувшегося и рецидивирующего ОСО, которые могут привести к возникновению стойких последствий и снижению слуха.
2. **Затянувшийся ОСО** характеризуется наличием симптомов воспаления среднего уха в течение 3–12 мес. после 1 или 2 курсов терапии антибиотиками.
3. **Рецидивирующий ОСО** определяется при наличии 3 или более отдельных эпизодов ОСО за период 6 мес. или 4 и более эпизодов за период 12 мес.

Одним из направлений терапии ОСО является восстановление функции слуховой трубы. Для этого на разных стадиях заболевания проводят туалет и анемизацию полости носа, анемизацию носоглоточного устья слуховой трубы, катетеризацию слуховой трубы, пневмомассаж барабанной перепонки.

Рекомендовано использование назальных деконгестантов, а также интраназальных глюкокортикостероидов. Не следует забывать о лечении заболеваний, приведших к тубарной дисфункции. Ими чаще всего являются острый и обострение хронического назофарингита, синуситы, которые вызывают инфекционно-аллергическое воспаление в области глоточного устья слуховой трубы [25].

Основным методом лечения ОСО является системная антибактериальная терапия, хотя не все формы данной патологии требуют назначения антибиотиков, т. к. острое воспаление среднего уха чаще является осложнением респираторно-вирусной инфекции, особенно в детском возрасте. Отечественные и зарубежные рекомендательные документы указывают на обязательное назначение антибиотиков во всех случаях заболевания у детей младше 2 лет, при затянувшемся среднем отите и рецидивирующем ОСО в любом возрасте, а также пациентам с иммунодефицитными состояниями [26].

Огромное место в лечении ОСО занимают топические препараты. Топическое применение антимикробных

средств позволяет создать необходимую концентрацию антибиотика в очаге воспаления, избегая неблагоприятного системного воздействия.

Ушные капли на основе аминогликозидов воздействуют на основные патогенные микроорганизмы, вызывающие отиты, но их применение эндоурально ограничено вследствие ототоксичности.

Ушные капли на основе фторхинолонов имеют широкий спектр антибактериальной активности, не обладают ототоксическим действием, однако их применение в детском возрасте ограничено. Рекомендовано ограничить широкое применение топических фторхинолонов эндоурально в связи с развитием лекарственной устойчивости, нарастанием вирулентности микроорганизмов, вызывающих средний отит [27].

Последние обзоры литературы показали, что применение фторхинолонов ассоциировано с инвалидизацией и длительными серьезными побочными эффектами, которые могут вовлекать сухожилия, мускулатуру, суставы, периферические нервы и центральную нервную систему. Применение фторхинолонов противопоказано в детской практике в связи с их негативным действием на растущую соединительную и хрящевую ткань [28].

В последнее время в лечении средних отитов отмечается тенденция к росту лекарственной устойчивости, нарастанию вирулентности микроорганизмов, вызывающих средний отит. Поэтому в настоящее время предпочтение рекомендовано отдавать ушным каплям на основе антибиотика рифамицина [27].

Ушные капли Отофа (Лаборатории Бушара – Рекордати, Франция) – единственные антибактериальные ушные капли с рифамицином в составе. Препарат обладает широким спектром антибактериальной активности, включающим грамположительные и грамотрицательные кокки (стафилококки, в т. ч. пенициллинрезистентные штаммы, стрептококки, менингококки), грамотрицательные аэробные возбудители (многие виды протей, кишечная палочка, гемофильная палочка (в т. ч. некоторые штаммы, резистентные к цефалоспорином)), к нему не отмечена резистентность микроорганизмов.

Таким образом, спектр действия рифамицина позволяет с успехом применять препарат именно при инфекционно-воспалительных заболеваниях среднего уха, т. к. он активен в отношении большинства бактерий, вызывающих данную патологию.

Важным является тот факт, что ушные капли Отофа представляют собой водный раствор антибиотика, что исключает болезненные ощущения при введении препарата. Присутствие же в составе макрогала, высокомолекулярного линейного полимера, удлиняет время контакта действующего вещества и делает препарат активным даже в условиях патологического отделяемого [29].

Рифамицин не является ототоксичным антибиотиком, поэтому Отофа может широко применяться при лечении перфоративных ОСО, а также при обострении хронических мезотимпанитов и эптитимпанитов и при воспалении послеоперационной полости среднего уха.

Эффективность препарата Отофа подтверждена в многочисленных клинических исследованиях [16, 30, 31]. Так, на кафедре оториноларингологии педиатрического факультета РГМУ проводилось исследование с целью определения эффективности и переносимости препаратов Отофа в комплексном лечении ОСО и наружного диффузного отита у детей от 0 до 14 лет.

В исследуемую группу вошли 55 детей от 0 до 14 лет с острым средним перфоративным отитом, острым гнойным средним отитом, а также обострением хронического гнойного среднего отита. Лечение ушными каплями Отофа было назначено пациентам основной группы на 2–4-й день от начала заболевания. Препарат Отофа применялся по 3 капли 3 р/сут. Средняя продолжительность курса лечения составила 7 дней. Местное лечение в контрольной группе осуществлялось с использованием традиционных средств.

Оценка проводилась на основании клинических субъективных симптомов (головная боль, боль в ухе, ощущение заложенности, снижение слуха, наличие отделяемого) и объективных данных (изменение цвета и инфильтрации барабанной перепонки, изменение количества и характера отделяемого, данные исследования слуха и анализов крови). Анализ динамики субъективных и объективных данных показал, что уже в первые 3 сут отмечалось уменьшение или исчезновение боли, заложенности, улучшение слуха у 47 (86%) детей основной группы. В контрольной группе этот показатель составил 40% (6 детей).

На 7-й день данные жалобы отсутствовали у 53 (96%) детей в основной группе и у 11 (73%) детей контрольной группы. Стоит отметить, что во всех случаях пациенты и их родители отмечали хорошую переносимость препарата, ни в одном случае не было аллергических реакций [16].

Благодаря доказанной эффективности ушные капли Отофа включены в клинические рекомендации МЗ РФ по лечению средних отитов [32].

Взрослым Отофу закапывают в наружный слуховой проход по 5 капель 3 р/сут, детская доза составляет 3 капли 3 р/сут. Перед использованием препарата флакон согревается в руке, чтобы избежать неприятных ощущений, связанных с попаданием холодной жидкости в ухо.

В заключение приводим клинический пример. Пациентка К. 32 лет поступила в клинику болезней уха, горла и носа УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) с жалобами на интенсивную боль в левом ухе, снижение слуха на левое ухо, ощущение переливания жидкости в левом ухе. Данные жалобы беспокоили в течение суток после перенесенной 5 дней назад ОРВИ. Пациентка лечилась самостоятельно (полоскала горло раствором антисептика, принимала противовирусный препарат, закапывала в нос сосудосуживающие капли).

При осмотре со стороны ЛОР-органов искривление перегородки влево с образованием гребня. При отоскопии наружный слуховой проход слева (AS) широкий, сво-

## ПОДБЕРИ ПРАВИЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ!

### РИНИТ, РИНОСИНУСИТ, РИНОФАРИНГИТ

Широкий антибактериальный спектр<sup>1</sup>



Комплексное действие<sup>2</sup>



<sup>1</sup> Радциг Е.Ю., Злобина Н.В. Топические антибиотики в лечении острого аденоидита у детей. Педиатрия. 2015;5

<sup>2</sup> Гарашенко Т.М., Тарасова Г.Д. и соавт. Современные возможности терапии риносинусита в детском возрасте. Мед Совет. Педиатрия. 2018;2

Информация для работников здравоохранения

Подробная информация – см. инструкции по применению лекарственных препаратов

ООО «Русфик», группа компаний Рекордати:  
Россия, 123610 г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12  
Телефон: +7 (495) 225 80 01; Факс: +7 (495) 258 20 07  
E-mail: info@rusfic.com

RECO  
GROUP

LABORATOIRES BOUCHARA-RECORDATI  
Лаборатории Бушара-Рекордати, Франция

- **Рисунок 3.** Отоскопическая картина (AS)
- **Figure 3.** Otoscopic picture (AS)



Барабанная перепонка утолщена, гиперемирована, выбухает в задних отделах. Опознавательные пункты не определяются

бодный. Барабанная перепонка утолщена, гиперемирована, выбухает в задних отделах, опознавательные пункты сглажены. Отоскопическая картина (AS) представлена на рисунке 3.

С учетом анамнеза и данных отоскопии пациентке поставлен диагноз: острый левосторонний гнойный средний отит. Под местной инфильтрационной анестезией проведено радиоволновое шунтирование барабанной перепонки слева, при этом получено около 1 мл гнойного отделяемого. В дальнейшем проведено консервативное лечение с применением системной антибактериальной терапии (амоксиклав 1000 мг 2 р/сут в течение 7 дней), анемизация устья слуховой трубы слева.

- **Рисунок 4.** Отоскопическая картина. Барабанная перепонка (AS)
- **Figure 4.** Otoscopic picture. Eardrum (AS)



В качестве местного антибактериального препарата были назначены ушные капли Отофа (по 5 капель 3 р/сут в течение 7 дней), не обладающие ототоксическим эффектом.

На фоне проведенного лечения уже на 3-и сутки гнойное отделяемое отсутствовало, боль в ухе не беспокоила. Сохранялась гиперемия барабанной перепонки в верхних отделах. При самопродувании через перфорацию выделялось небольшое количество слизистого отделяемого. Следует отметить, что окрашивание препаратом барабанной перепонки и кожи наружного слухового прохода не повлияло на оценку количества отделяемого и степени гиперемии барабанной перепонки.

При осмотре через 7 дней согласно данным отоскопии в задненижнем квадранте барабанной перепонки сохранялась перфорация диаметром 1 мм. Барабанная перепонка серого цвета с незначительной остаточной гиперемией в задневерхних отделах. При выполнении пробы Вальсальвы отделяемого не получено.

Таким образом, ушные капли Отофа показали себя как высокоэффективный антибактериальный препарат, быстро купирующий явления бактериального воспаления в полости среднего уха, что позволяет рекомендовать его в лечении среднего отита у детей и взрослых. Следует отметить, что окрашивание перепонки и наружного слухового прохода при применении препарата не затрудняет оценку отоскопической картины. Данные отоскопии (левое ухо, AS) до и после применения капель Отофа представлены на рисунках 4 и 5.

Широкое распространение воспалительных заболеваний ЛОР-органов обуславливает необходимость внедрения в практику топических лекарственных средств, способствующих более эффективной терапии данной патологии. Местное лечение обычно хорошо переносится больными и уменьшает возможность развития аллергических реакций, осложнений со стороны ЖКТ, а также вносит вклад в решение проблемы антибиотикорезистентности.



Поступила/Received 18.03.2019

- **Рисунок 5.** Отоскопическая картина. Барабанная перепонка (AS) после применения капель Отофа
- **Figure 5.** Otoscopic picture. Eardrum (AS) after application of Otof drops



- Малкох А.В., Анастасевич Л.А., Боткина А.С. Острые респираторные заболевания и возможности иммуномодулирующей терапии. *Лечащий врач*. 2008;8. <https://www.lvrach.ru/2008/08/5615064/>. Ссылка активна на 25.02.2019. [Malkoch A.V., Anastasevich L.A., Botkina A.S. Acute respiratory diseases and immunomodulatory therapy. *Lechaschi Vrach [Lechashhij vrach]*. 2008;8. <https://www.lvrach.ru/2008/08/5615064/> Accessed 25.02.2019.] (In Russ.)
- Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. [Uchajkin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O.V. Infectious diseases in children. M.: GEOTAR-Media, 2006.] (In Russ.)
- Карпова Е.П. Рациональная местная антибактериальная терапия при синуситах у детей. *Российская оториноларингология*. 2005;2(15):111–114 [Karpova E.P. Rational local antibacterial therapy for sinusitis in children. *Russian otorhinolaryngology [Rossijskaja otorinolaringologija]*. 2005;2(15):111–114.] (In Russ.)
- Лопатин А.С., Свистушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М.: Российское общество ринологов. 2009. [Lopatkin A.S., Svistushkin V.M. Acute rhinosinusitis: Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment principles. Clinical recommendations. Moscow: Russian Society of Rhinologists. 2009.] (In Russ.)
- Богомильский М.Р., Страчунский Л.С. Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста в фармакотерапии болезней ЛОР-органов. М., 2001:21–33. [Bogomil'skij M.R., Strachunskij L.S. Topical issues of pediatric otorhinolaryngology in pharmacotherapy of ENT-organ diseases M., 2001:21–33.] (In Russ.)
- Fokkens WJ., Lund VJ., Mullot J. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinolog*. 2012;50(1):1–12.
- Носуля Е.В., Ким И.А. Острый риносинусит в амбулаторной практике. *Consilium medicum*, 2005;07. [http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/05\\_04/300.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/05_04/300.shtml). [Nosulya E.V., Kim I.A. Acute rhinosinusitis in outpatient practice. *Consilium medicum*, 2005, 07/N [http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/05\\_04/300.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/05_04/300.shtml) Accessed 25.02.19.] (In Russ.)
- Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clinical Infection Diseases*. 2012;54(8):72–112.
- База данных NCI Thesaurus. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/NCIt>. Ссылка активна на 25.02.2019. [NCI Thesaurus. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/NCIt> Accessed 25.02.19.] (In Russ.)
- Изофра. Инструкция по применению. [https://medi.ru/instrukciya/izofra\\_6270/](https://medi.ru/instrukciya/izofra_6270/) Ссылка активна на 25.02.2019. [Isofra. Instructions for use. [https://medi.ru/instrukciya/izofra\\_6270/](https://medi.ru/instrukciya/izofra_6270/) Accessed 25.02.2019.] (In Russ.)
- Свистушкин В.М., Синьков Э.В. Воспалительные заболевания полости носа и околоносовых пазух. Роль средств местной терапии. Медицинский совет. 2016;18. [Svistushkin V.M., Sin'kov E.H.V. Inflammatory diseases of the nasal cavity and perirhinal sinuses. Role of local therapy. *Medical advice [Medicinskij sovet]*. 2016;18.] (In Russ.)
- Лайко А.А., Бредун А.Ю. Опыт применения препаратов Изофра и Полидекса с фенилэфрином в детской оториноларингологии. <https://medi.ru/info/12664/> Ссылка активна на 25.02.2019. [Lajko A.A., Bredun A.YU. Experience in using Isofra and Polydexa with phenylephrine in pediatric otorhinolaryngology. <https://medi.ru/info/12664/> Accessed 25.02.2019.] (In Russ.)
- Рязанцев С.В. Отофа, изофра и полидекса – новые препараты для лечения отитов и риносинуситов. *Новости оториноларингологии и логопатологии Санкт-Петербурга*. 2001;21:115–116. [Ryazancev S.V. Otof, isoфра and polydexa are new drugs for treating otitis and rhinosinusitis. *News of otorhinolaryngology and logopathology St. Petersburg [Novosti otorinolaringologii i logopatologii Sankt-Peterburg]*. 2001;21:115–116.] (In Russ.)
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1395н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при хроническом синусите». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 24 December 2012 No. 1395n «On Approval of the Primary Health Care Standard in Chronic sinusitis».] (In Russ.)
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1201н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при остром синусите». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 20, 2012 No. 1201n «On Approval of the Primary Health Care Standard in case of Acute sinusitis».] (In Russ.)
- Карпова Е.П., Усена Л.И. Современный подход к лечению острого среднего отита у детей. <https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennyy-podhod-k-lecheniyu-ostrogo-srednego-otita-u-detey>. Ссылка активна на 25.02.19 [Karpova E.P. Usenya L.I. Modern approach to the treatment of acute otitis media in children. <https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennyy-podhod-k-lecheniyu-ostrogo-srednego-otita-u-detey> Accessed 25.02.2019.] (In Russ.)
- Кравченко Д.В. Результаты обследования и лечения больных острым гнойным средним отитом. *Новости оториноларингологии и логопатологии*. 2002;1:77–78. [Kravchenko D.V. Results of examination and treatment of patients with acute purulent otitis media. *News of otorhinolaryngology and logopathology [Novosti otorinolaringologii i logopatologii]*. 2002;1:77–78.] (In Russ.)
- Николаев М.П., Байкова Н.Э., Зайцев В.М. Современные подходы к местной терапии при отитах. *Рос. отоларинг.* 2005;3(16):82–84. [Nikolaev M.P., Bajkova N.E., Zajcev V.M. Modern approaches to local therapy for otitis. *Russian otorhinolaryngology [Rossijskaja otorinolaringologija]*. 2005;3(16):82–84.] (In Russ.)
- Овчинников А.Ю. Опыт использования препарата кандибиотик в оториноларингологической практике. *Рос. отоларинг.* 2004;4(11):101–103. [Ovchinnikov A.YU. Experience of using the drug candibiotic in otorhinolaryngological practice. *Russian otorhinolaryngology [Rossijskaja otorinolaringologija]*. 2004;4(11):101–103.] (In Russ.)
- Туровский А.Б., Крюков А.И. Острое воспаление наружного и среднего уха. *Consilium Medicum*. 2000;8: 323–325 [Turovskij A.B., Kryukov A.I. Acute inflammation of the outer and middle ear. *Consilium Medicum*. 2000;8:323–325.] (In Russ.)
- Загорянская М.Е., Румянцев М.Е., Каменецкая С.Б. Роль эпидемиологического исследования слуха в ранней диагностике сенсоневральной тугоухости у взрослых. Тез. конференции «Современные методы диагностики и реабилитации больных с патологией внутреннего уха». 1997:23–24. [Zagoryanskaya M.E., Rumyanцева M.E., Kamenetskaya S.B. The role of epidemiological hearing research in early diagnosis of sensorineural hearing loss in adults. Theses of the conference «Modern methods of diagnostics and rehabilitation of patients with inner ear pathology». 1997:23–24.] (In Russ.)
- Pichichero M.E., Pichichero C.L. Persistent acute otitis media: Causative pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:178–83.
- Daly K.A., Brown J.E., Lindgren B.R. et al. Epidemiology of otitis media onset by six months of age. *Pediatrics*. 1999;103:58–66.
- Teale D.N., Klein J.O., Rosner B. et al. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston. *J Infect Dis*. 1989;160:83–94.
- Карманные рекомендации «Ведение пациентов с острыми воспалительными заболеваниями верхних отделов дыхательных путей» под ред. проф. В.М. Свистушкина. Приложение к журналу «Медицинский совет». 2017. [Pocket recommendations «Management of patients with acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract» under the editorship of Prof. V.M. Svistushkin. Appendix to the journal «Medical advice» [Medicinskij sovet]. 2017.] (In Russ.)
- Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов: Методические рекомендации под ред. С.В. Рязанцева. СПб.: Полифорум Групп, 2015 [Etiopathogenetic Therapy of Acute Otitis Media: Methodological Recommendations under the editorship of S.V. Ryazantsev. St. Petersburg: Polyforum Group, 2015.] (In Russ.)
- Резолюция совета экспертов НМАО по проблеме антибиотикотерапии в оториноларингологии, Кисловодск, 04.11.2018 г. *Российская оториноларингология*. 2019;18:1(98). [Resolution of the NMAO Council of Experts on Antibiotic Therapy in Otorhinolaryngology, Kislovodsk, 04.11.2018 *Russian otorhinolaryngology [Rossijskaja otorinolaringologija]*. 2019;18:1(98).] (In Russ.)
- Клинические рекомендации МЗ РФ «Острый синусит», 2016. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Acute sinusitis»] (In Russ.)
- Свистушкин В.М., Овчинников А.Ю., Никифорова Г.Н. Местная терапия при воспалительных заболеваниях наружного и среднего уха. Современный взгляд на проблему. *Российская оториноларингология*. 2005;3(16):93–96. [Svistushkin V.M., Ovchinnikov A.YU., Nikiforova G.N. Local therapy for inflammatory diseases of the outer and middle ear. Modern view on the problem. *Russian otorhinolaryngology [Rossijskaja otorinolaringologija]*. 2005;3(16):93–96.] (In Russ.)
- Балаянская Г.Л. Результаты применения ушных капель отофа и полидекса при лечении острых средних и наружных отитов у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2003;3:53–54. [Balyasinskaya G.L. Results of application of otofa and polydexa ear drops in the treatment of acute middle and external otitis in children. *Herald of otorhinolaryngology [Vestnik otorinolaringologii]*. 2003;3:53–54. Accessed 25.02.2019.] (In Russ.)
- Богомильский М.Р., Балаянский Г.Л., Минасян В.С., Люманова С.Р. Отофа (рифампицин) в лечении острых средних отитов у детей. 2003. <https://medi.ru/info/12050/> Ссылка активна на 25.02.2019. [Bogomil'skij M.R., Balyasinskij G.L., Minasyan V.S., Lyumanova S.R. Otof (rifamycin) in the treatment of acute otitis media in children. 2003 <https://medi.ru/info/12050/> Accessed 25.02.2019.] (In Russ.)
- Клинические рекомендации МЗ РФ «Острый средний отит», 2016. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Acute otitis media» 2016.] (In Russ.)

# Топическая терапия

## СОЧЕТАННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛОТКИ И РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

**С.В. МОРОЗОВА, Е.М. ПАВЛЮШИНА**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

### Информация об авторах:

**Морозова Светлана Вячеславовна** – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); e-mail: [doctormorozova@mail.ru](mailto:doctormorozova@mail.ru)  
**Павлюшина Екатерина Михайловна** – врач-оториноларинголог клиники болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного

учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); e-mail: [katya.pawlushina@yandex.ru](mailto:katya.pawlushina@yandex.ru)

### РЕЗЮМЕ

В развитии воспалительных заболеваний глотки этиологическими факторами могут быть представлены вирусные агенты, бактериальная инфекция, преимущественно стрептококковой природы, грибковое поражение, заболевания желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ, гастрит). Воспалительные изменения слизистой оболочки полости рта и глотки могут проявляться основными симптомами, такими как затруднение или боль при глотании, ощущение сухости во рту и глотке. Ксеростомия – состояние, которое развивается при уменьшении или прекращении секреции слюны и характеризуется сухостью в ротовой полости. При длительном течении сопровождается психоэмоциональными расстройствами и способствует развитию стоматологических заболеваний (стоматиты, гингивиты).

Препарат Септолете тотал, включающий цетилпиридиния хлорид и бензидамин, имеет противомикробное и противовоспалительное действие и может быть использован в качестве эффективной топической терапии различных воспалительных заболеваний глотки. Также препарат может быть полезен после оториноларингологических вмешательств (тонзиллэктомия).

**Ключевые слова:** боль в горле, воспаление, местная терапия, Септолете тотал, воспалительные заболевания глотки и ротовой полости, ксеростомия, тонзиллэктомия

**Для цитирования:** Морозова С.В., Павлюшина Е.М. Топическая терапия сочетанных воспалительных заболеваний глотки и ротовой полости. *Медицинский совет.* 2019; 8: 18-27. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-18-27>.

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

# Topical therapy

## OF COMBINED INFLAMMATORY DISEASES OF THE PHARYNX AND ORAL CAVITY

**Svetlana V. MOROZOVA, Ekaterina M. PAVLYSHINA**

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

### Author credentials:

**Morozova Svetlana Vyacheslavovna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry

of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: [doctormorozova@mail.ru](mailto:doctormorozova@mail.ru)  
**Pavlushina Ekaterina Mikhailovna** – an otorhinolaryngologist, Ear, Nose & Throat Clinic, Federal State Autonomous

Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: [katya.pawlushina@yandex.ru](mailto:katya.pawlushina@yandex.ru)

### ABSTRACT

In the development of inflammatory diseases of the pharynx, etiological factors may include viral agents, bacterial infection, mainly streptococcal nature, fungal infection, diseases of the gastrointestinal tract (GERD, gastritis). Inflammatory changes in the oral mucosa and pharynx can be manifested by the main symptoms such as a feeling of dryness in the mouth and throat, difficulty or pain when swallowing. Xerostomy is a condition that develops when saliva secretion decreases or stops and is characterized by dryness in the oral cavity. With long-term course is accompanied by psycho-emotional disorders and contributes to the development of dental diseases (stomatitis, gingivitis).

Septolette total including substances such as cetylpyridinium chloride and benzidamine, has antimicrobial and anti-inflammatory and can be used as an effective etiotropic and pathogenetic therapy of inflammatory diseases of the pharynx. It is also possible to use after otorhinolaryngological interventions (tonsillectomy).

**Keywords:** *sore throat, inflammation, localtherapy, Septotele total, inflammatory diseases of the pharynx and oral cavity, xerostomy, tonsilectomy*

**For citing:** Morozova S.V., Pavlyshina E.M. Topical therapy of combined inflammatory diseases of the pharynx and oral cavity. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 8: 18-27. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-18-27>.

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

Острые воспалительные заболевания глотки – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью – в подавляющем большинстве случаев представлены острым воспалением слизистой оболочки и лимфоидных структур ротоглотки (острым тонзиллофарингитом (ОТФ)) [1, 2]. Именно с данным заболеванием ежегодно сопряжены многочисленные диагностические ошибки и избыточное назначение системных антибактериальных препаратов, что привело к масштабной проблеме роста антибиотикорезистентности патогенных бактерий во всем мире, а также способствует риску возникновения нежелательных реакций на антибиотики и повышению стоимости лечения в каждом частном случае.

Последствия необоснованного и нерационального применения антибиотиков приводят к:

- 1) снижению эффективности эмпирической АБТ,
- 2) селекции резистентных штаммов,
- 3) увеличению стоимости лечения,
- 4) росту антибиотикорезистентности.

Сформированные в России в течение многих десятилетий стереотипы диагностики и лечения острых инфекционно-воспалительных заболеваний глотки (ангина), основанные на оценке фарингоскопической картины, нередко являлись причиной частых диагностических и тактических ошибок. К примеру, при объективном исследовании – орофарингоскопии – налеты на небных миндалинах могут быть в равной степени симптомом как стрептококкового тонзиллофарингита, так и инфекционного мононуклеоза, дифтеритического поражения, орофарингеального кандидоза. Напротив, картина «катаральной ангины» не противоречит БГСА – этиологии воспаления. В нескольких крупных отечественных и зарубежных исследованиях было убедительно продемонстрировано, что ни клиническая картина (включая наличие налетов на небных миндалинах и лихорадку), ни уровень маркеров воспаления (лейкоцитоз, нейтрофилез, «сдвиг влево», уровень С-реактивного белка и прокальцитонина) не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных тонзиллитов, а значит, не могут быть достаточным основанием для назначения антибактериальной терапии [1, 2].

Подтверждение БГСА-этиологии заболевания с помощью бактериологического исследования или экспресс-тестирования материала с поверхности небных миндалин и задней стенки глотки в контексте клинических рекомендаций является обязательным стандартом диагностики острого бактериального тонзиллофарингита [1, 2]. Диагностическая ценность бактериологического иссле-

дования для стрептококкового тонзиллофарингита: чувствительность – 97,3%, специфичность – 95,3%. Критерии назначения системной антибактериальной терапии при остром стрептококковом тонзиллофарингите:

- 1) выделение БГСА при бактериологическом исследовании,
- 2) положительный результат экспресс-теста на БГСА,
- 3) клинические признаки стрептококковой инфекции ( $\geq 2$  баллов по шкале Центора – МакАйзека) в случае невозможности проведения микробиологической диагностики.

Наряду с острыми тонзиллофарингитами, существуют и хронические формы патологических процессов в ротоглотке: катаральный или простой хронический фарингит, атрофический (субатрофический) фарингит, гипертрофический (диффузный и ограниченный – гранулезный, боковой) фарингит, смешанная форма заболевания (сочетание морфологических изменений в глотке различного характера). Хронические фарингиты – довольно частое заболевание, более того, у людей некоторых профессий они занимают по частоте встречаемости первое место. Хронические фарингиты регистрируются во всех возрастных группах. У детей и подростков преобладает простая и гипертрофическая форма хронического фарингита, у людей среднего и преклонного возраста – атрофическая. Мужчины болеют чаще, чем женщины; причем у последних чаще наблюдается атрофическая форма. В этиологии и патогенезе хронического фарингита присутствуют все те же неблагоприятные профессиональные и бытовые факторы, которые способствуют возникновению острого фарингита, влияют при повторном воздействии и на развитие хронического фарингита.

Возможные причины развития хронического фарингита: повторные острые фарингиты, регионарные инфекционные очаги (хронический тонзиллит, синуситы, кариес зубов), длительное затруднение носового дыхания, тонзиллэктомия в анамнезе, ГЭРБ, метаболический синдром, сахарный диабет, хроническая почечная или печеночная недостаточность), влияние местных факторов – постназальная стагнация, курение, неблагоприятные экологические и климатические факторы, особенности питания, использование пероральных глюкокортикостероидов.

При гипертрофическом и катаральном фарингите патоморфологические изменения представлены утолщением и отеком соединительнотканной стромы слизистой оболочки и подслизистого слоя, увеличением и повышением секреции слизистых и бокаловидных желез, утолщенным эпителием, гипертрофией лимфоидных образований (гранул и боковых валиков) слизистой оболочки глотки. При атрофическом фарингите слизистая оболочка

бледно-розовая, может иметь «лакированный» вид. Характеризуется истончением и сухостью слизистой оболочки глотки. При гипертрофическом фарингите больные обычно отмечают ощущение щекотания, царапания, саднения в глотке, неловкость и дискомфорт при глотании, покалывание, ощущение инородного тела, не мешающее приему пищи, но заставляющее часто производить глотательные движения. Жалобы при обострении – боль в горле при глотании (больше – при «пустом» глотке), ощущение саднения, першения, комка, инородного тела, дискомфорта в глотке, повышенное слюноотделение. Увеличение количества ротоглоточного секрета приводит к необходимости в непрерывном сплевывании. Возможны неприятные ощущения в ушах, обусловленные нарушением вентиляции барабанной полости. Иногда больные жалуются на ощущения «сдавления» и «стеснения» в глотке. В период ремиссии, как правило, жалобы отсутствуют или слабо выражены: имеется преходящий дискомфорт, першение; при атрофическом фарингите больных беспокоит ощущение сухости в глотке, затруднение или боль при глотании, преимущественно слюны, иногда наблюдается затрудненное дыхание, несмотря на то, что полость носа и носоглотки свободна, отмечается жажда и неприятный запах изо рта.

Этиология и клиническое течение хронического фарингита неразрывно связаны с хроническим воспалением небных миндалин. По современным представлениям, хронический тонзиллит (ХТ) – это «инфекционно-аллергическое заболевание с местными проявлениями в виде стойкой воспалительной реакции небных миндалин, морфологически выражающееся альтерацией, экссудацией и пролиферацией, приводящее к угнетению неспецифических факторов естественной резистентности организма, нарушению звеньев гуморального и клеточного иммунитета, с периодическими обострениями в виде ангины» [3–5].

Актуальность проблемы ХТ обусловлена его медико-социальной значимостью, распространенностью преимущественно среди детей и лиц молодого возраста, тенденцией к росту заболеваемости и высокой вероятностью развития сопряженных патологических состояний.

По данным разных авторов, ХТ страдают 5–10% взрослых и 10–15% детей. Данное заболевание клинически проходит бессимптомно для пациента, что не исключает отрицательного влияния миндалин на организм человека и формирование метатонзиллярных заболеваний (ревматические поражения сердца и суставов, острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит), которые развиваются у 6–37% больных ХТ [6–11]. Достоверно показано негативное влияние ХТ на развитие, течение и хронизацию заболеваний других органов и систем организма человека [12–17].

Важная роль в формировании ХТ принадлежит взаимодействию микроорганизмов, находящихся в лакунах небных миндалин с окружающими органами. У здоровых людей в небных миндалинах постоянно присутствуют различные микроорганизмы, т. к. именно здесь происходят презентация антигенов и индукция иммунного ответа.

Этиологическим фактором развития ХТ являются инфекционные агенты, среди которых наибольшее значение имеет *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А), который обнаруживается в 15–50% случаев. Кроме того, в составе микробных ассоциаций в лакунах небных миндалин при ХТ выявляются *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, анаэробы, аденовирусы, цитомегаловирусы, вирус герпеса и другие патогены [7, 10, 11]. В развитии ХТ преимущественно основную роль играют предшествующие острые воспалительные процессы. Для дальнейшего развития и поддержания хронического воспаления миндалин основным фактором является не столько вид возбудителя, сколько нарушение защитно-приспособительных механизмов миндалин, изменение общей реактивности и сенсibilизации организма. Небные миндалины, имеющие извитые лакуны, создают условия для задержки чужеродных белков и токсинов патогенных микроорганизмов, что способствует местной и общей сенсibilизации организма. Часто возникающие ангины способствуют образованию спаек и рубцов, которые obtурируют просвет лакун и препятствуют эвакуации их содержимого в виде пищи, слущенного эпителия, бактерий. На фоне изменения иммунной реактивности организма воспалительный процесс в тканях небных миндалин развивается в виде последовательно протекающих лакунарной, паренхиматозной и склеротической стадий ХТ. Большое значение придается изменению гуморального иммунитета на фоне ХТ. Отмечаются выраженные изменения показателей секреторных и сывороточных иммуноглобулинов. При изучении микробиоценоза слизистых оболочек ротоглотки выявлены нарушения количественного и качественного состава облигатной, добавочной и транзитной микрофлоры. Наиболее выраженные дисбиотические расстройства обнаружены у больных с обострением хронического тонзиллита, нарушения биоценоза сопровождались низким уровнем иммуноглобулинов в слюне классов А, М, G, особенно IgA [18]. Повышение С-реактивного белка в сыворотке крови как фактора гуморального иммунитета отражает активность воспалительного процесса в миндалинах [19–21].

Клиническая картина хронической тонзиллярной патологии складывается из местных и общих симптомов. Наиболее характерным проявлением ХТ являются рецидивирующие ангины, хотя возможно и безангинное течение патологического процесса. Больные также могут предъявлять жалобы на постоянные или периодические боли в глотке при глотании, боль и дискомфорт в области лимфатических узлов, локализованных по переднему краю верхней трети кивательной мышцы, першение в горле, ощущение «давления» в области миндалин, неприятный запах изо рта, отхождение гнойных пробок. Также характерны дискомфорт в горле, ощущение гнилостного запаха, образование «пробок» в лакунах миндалин, болевые ощущения в глотке в безангинный период. У пациентов с хроническим тонзиллитом будут предше-

ствовать ангины в анамнезе и признаки тонзиллогенной интоксикации (субфебрильная температура, слабость, недомогание, быстрая утомляемость, потливость, периодические боли в суставах, боли в области сердца без объективных нарушений). К неспецифическим признакам тонзиллогенной интоксикации относятся недомогание, субфебрилитет, потливость, быстрая утомляемость [9, 20].

Диагностическими признаками хронического тонзиллита является патологическое содержимое в лакунах: казеозно-гнойный детрит, лимфаденит, сращения и спаянность небных дужек с поверхностью миндалин, признак Зака – отечность в области верхнего угла, образованного передними и задними дужками, признак Преображенского – гиперплазия и инфильтрация краев верхних отделов небных дужек, признак Гизе – гиперемия передних небных дужек (рис. 1).

Патогномоничных симптомов ХТ не существует, диагноз ставится при наличии как минимум двух вышеперечисленных местных признаков тонзиллита [5, 9].

В клинической практике используются несколько классификаций ХТ.

*Классификация хронического тонзиллита (по Солдатову И.Б.)*

1. Компенсированная форма ХТ: местные признаки хронического воспаления миндалин без выраженной общей реакции, периодические ангины в анамнезе (не чаще 1 ангины в 1–2 года) либо безангинное течение воспаления.
2. Декомпенсированная форма ХТ: частые ангины (две и более в год), паратонзиллиты и паратонзиллярные абсцессы в анамнезе, наличие метатонзиллярных заболеваний.

Классификация хронического тонзиллита (по Преображенскому Б.С. и Пальчуну В.Т.) основана на симптомах тонзиллярной инфекции, а также наличии и степени выраженности токсико-аллергических реакций и сопряженных заболеваний:

1. Простая форма – характеризуется только местными признаками ХТ, ангины – реже 1 раза в год.
2. Токсико-аллергическая форма I (ТАФ I) характеризуется периодическими ангинами в анамнезе, местными признаками ХТ в сочетании с общими токсико-аллергическими явлениями (периодически субфебрильная температура, проявление тонзиллогенной интоксикации со слабостью, недомоганием, быстрой утомляемостью, периодическими болями в суставах, болью в сердце в период обострения без объективных нарушений на ЭКГ).
3. Токсико-аллергическая форма II (ТАФ II) характеризуется более выраженными признаками ТАФ I (функциональные нарушения сердечной деятельности, регистрируемые на ЭКГ, боли в сердце и нарушение ритма сердца как во время ангины, так и вне обострения ХТ, длительная субфебрильная температура, функциональные нарушения в почках, печени, сосудистой системе, суставах, регистрируемые лабораторно) и сопряженными заболеваниями, имеющими с ХТ единые этиопатогенетические факторы: местными (пара-

тонзиллярный абсцесс, парафарингит, фарингит) и общими (острый и хронический тонзиллогенный сепсис, ревматизм, инфекционные артриты, приобретенные пороки сердца, заболевания мочевыделительной системы, предстательной железы, щитовидной железы, оболочек мозга) [15, 16].

При хроническом тонзиллите возможно развитие заболевания отдаленных органов и систем: коллагеновые болезни (ревматизм, СКВ, узелковый периартериит, склеродермия, дерматомиозит); ревматические и неревматические кардиты; очаговый или диффузный гломерулонефрит; тиреоидит, тиреотоксикоз; заболевания кожи (псориаз, экзема, многоформная экссудативная эритема); тромбоцитопеническая пурпура, геморрагический васкулит; рецидивирующее рожистое воспаление.

Наличие заболевания, сопряженного с ХТ, общим этиотропным фактором, – абсолютный признак ТАФ II [9, 15, 16]. Согласно классификации Л.А. Луковского, различают 3 формы ХТ: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную. Для компенсированного ХТ характерно наличие только местных симптомов, причем данная форма может быть начальной стадией развития ХТ. При субкомпенсированном ХТ, кроме местных проявлений, имеют место повторяющиеся ангины, регионарный лимфаденит, эпизоды тонзиллогенной интоксикации. Декомпенсация ХТ характеризуется более тяжелыми обострениями, выраженными длительными проявлениями интоксикации, развитием коморбидных, в т. ч. сопряженных, патологических состояний [12, 15, 16]. При наличии декомпенсированной формы ХТ необходимо указывать, в чем заключается декомпенсация [5]. Выбор метода лечения зависит от формы ХТ, общего состояния больного, наличия сопутствующих заболеваний. При простой форме и ТАФ I ХТ (по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну), компенсированной форме ХТ (по И.Б. Солдатову) проводится комплексное консервативное лечение, которое включает санацию всех гнойных очагов и лечение сопут-

● **Рисунок 1.** Фарингоскопическая картина хронического тонзиллита

● **Figure 1.** Pharyngoscopic presentation of chronic tonsillitis



ствующих заболеваний ЛОР-органов; общее воздействие, направленное на повышение реактивности организма; местное лечение миндалин. К общим методам принадлежат закаливающие процедуры: физические занятия на свежем воздухе, закаливание водой, систематические занятия спортом. В комплексном лечении больных ХТ возможно использование иммуномодуляторов, адаптогенов, фитопрепаратов, гомеопатических средств. Наиболее распространенным и эффективным методом консервативного лечения является промывание лакун миндалин растворами антисептиков, возможно с использованием вакуум-аспирации и низкочастотного ультразвука («Тонзиллор»). В комплекс лечебных мероприятий входят физиотерапевтические процедуры: ультравысокочастотная и микроволновая терапия, ультразвук, ультрафиолетовое облучение области миндалин. Для максимального терапевтического эффекта курсы повторяют 1–2 раза в год. Комплексное лечение нередко приводит к длительной ремиссии заболевания. Критериями эффективности являются улучшение фарингоскопической картины, уменьшение количества обострений, предотвращение развития осложнений. Вряде случаев возможно проведение органосохраняющих вмешательств в области небных миндалин: интралакунарное воздействие лучом волоконного лазера, радиоволновая лакунотомия и др. [22]. При ТАФ II (Б.С. Преображенский, В.Т. Пальчун), декомпенсированной форме (И.Б. Солдатов) ХТ и отсутствии эффекта не однократно проводимого консервативного лечения показано хирургическое лечение – тонзиллэктомия. В последние десятилетия среди оториноларингологов наблюдалась тенденция к использованию органосохраняющих методов лечения ХТ даже при наличии показаний к тонзиллэктомии. Вместе с тем, по данным отечественных и иностранных авторов, за этот же период времени отмечено возрастание частоты развития таких жизненно опасных осложнений тонзиллогенной инфекции, как флегмозные и абсцедирующие формы ларингита, эпиглоттит, гнойное воспаление парафарингеальной клетчатки, медиастенит и сепсис [23–26].

Частота радикальных вмешательств при ХТ не снижается – ежегодно в мире проводится около 600 тыс. тонзиллэктомий [3, 15, 20, 23]. Показаниями к данной операции являются частые рецидивы острого тонзиллита (более двух раз в год), наличие тонзиллогенной интоксикации, гнойно-септические осложнения, развитие сопряженных заболеваний, негативное влияние ХТ на течение воспалительных заболеваний других органов и систем, выраженная гипертрофия небных миндалин, приводящая к обструкции глотки. Противопоказания к тонзиллэктомии практически аналогичны противопоказаниям к другим хирургическим вмешательствам. Чаще всего тонзиллэктомия проводится в период ремиссии воспалительного процесса, однако при развитии гнойно-септических осложнений тонзиллэктомия проводится одновременно с дренированием патологического очага. Современная оториноларингология располагает широким выбором методик тонзиллэктомии. Удаление минда-

лин проводят, кроме классических способов, с помощью радиоволновых приборов, высокоэнергетического лазерного излучения, холодной плазмы – коблатора и т.д. Данные вмешательства отличаются способом воздействия на миндалины и окружающие ткани, объемом кровопотери, выраженностью послеоперационных воспалительных изменений и сроками восстановления. При благоприятном течении послеоперационного периода на 1–2-й день после тонзиллэктомии ниши миндалин покрываются налетом фибрина, развиваются реактивные явления в виде отека и гиперемии окружающих структур, возможны увеличение и болезненность регионарных лимфатических узлов шеи, субфебрильная температура тела. Длительность болевого синдрома варьирует от 2 до 8 дней. С 5–6-го дня отмечаются уменьшение фибринозного налета, полное очищение ниш – к 10–12-му дню, эпителизация раны завершается на 15–21-е сутки. Одним из самых выраженных проявлений раннего послеоперационного периода является боль. Боль в глотке усиливается при глотании слюны, приеме пищи, разговоре, поворотах и наклонах головы. Болевые ощущения приводят к ограниченному движению головы, что может способствовать более длительному сохранению реактивных воспалительных явлений, повышению риска инфицирования послеоперационной области и замедлению процессов репарации.

Следует отметить преимущества использования радиоволновой хирургической методики при проведении тонзиллэктомии. Разрез по краю передней небной дужки игольчатым электродом позволяет уменьшить кровоточивость и улучшить обзор капсулы небной миндалины. Благодаря использованию специальной петли, подсоединенной к радиохирургическому аппарату для отсечения небной миндалины у нижнего полюса, коагулируются сосуды и уменьшается риск интра- и послеоперационных кровотечений. Помимо этого, использование радиоволновой техники уменьшает послеоперационный реактивный отек в глотке, способствует более раннему очищению раны от фибринозного налета. При хирургическом лечении пациентов с гипертрофическим фарингитом также с успехом используется радиохирургическая аппаратура. Для редукции гранул и боковых валиков глотки применяются игольчатый или шариковый электроды в режиме коагуляции. Операция проводится под местной аппликационной анестезией [27].

Среди факторов, предрасполагающих к осложненному послеоперационному периоду тонзиллэктомии, следует отметить ксеростомию. Ксеростомия (синдром сухого рта) – это состояние, которое характеризуется сухостью во рту и развивается при уменьшении (гипосалия) или при полном отсутствии секреции слюны (асалия) (рис. 2) [28–30]. Продолжительное снижение слюноотделения вызывает дискомфорт, обусловленный сухостью полости рта, и является фактором риска возникновения как общих заболеваний (болезни желудочно-кишечного тракта, психоэмоциональные расстройства), так и стоматологических заболеваний (кариес зубов, пародонтиты, гингивиты, глоссалгии, парестезии) [31, 32]. Данный син-

дром чрезвычайно негативно влияет на качество жизни пациентов и является актуальной проблемой в стоматологической практике, оториноларингологии, онкологии, а также других областях медицины [32–37]. Оценивая распространенность ксеростомии, следует отметить, что данное состояние выявляется примерно у 12% мировой популяции людей, а в старших возрастных группах достигает 25% [38]. На сегодняшний день выделяют субъективную и объективную ксеростомию [39]. Субъективная ксеростомия выявляется при многих системных заболеваниях, кроме того, субъективная ксеростомия может развиваться транзиторно у пациентов, перенесших хирургические эндоназальные и фарингеальные вмешательства. Объективная ксеростомия подтверждается данными сиалометрии, когда уровень секреции слюны составляет менее 0,2 мл/мин [40, 41].

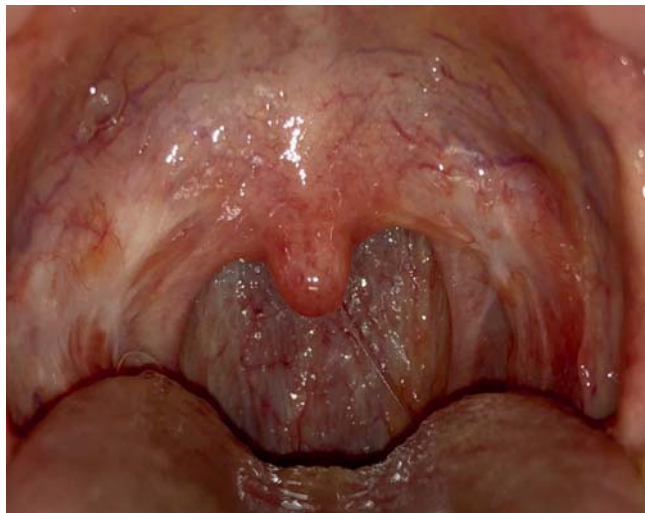
В развитии ксеростомии различают три стадии: начальную, клинически выраженную и позднюю [42]. Слюна выполняет защитную, регенеративную функции, поддерживает реминерализацию зубов путем притока кальция и фосфора, содержит в своем составе вещества, обладающие антибактериальным, противовирусным и противогрибковым действием. Сухость во рту способствует развитию стоматита, парадонтита, инфекционных поражений слизистой оболочки полости рта [43]. Для выявления гипofункции слюнных желез на ранних стадиях эффективно применение анкетирования и сиалометрии [44].

В оториноларингологической практике ксеростомия встречается у пациентов в раннем послеоперационном периоде после хирургических вмешательств на структурах полости носа и глотки. В исследовании, проведенном А.И. Крюковым, Н.Л. Кунельской, одним из симптомов в послеоперационном периоде у больных, перенесших тонзиллэктомию, было ощущение сухости полости рта. Были выявлены случаи транзиторной ксеростомии и отмечались ее проявления в начальной стадии. При подготовке к хирургическому вмешательству, а также сразу после операции в первые несколько дней использовали препарат искусственной слюны, который позволил предотвратить или существенно снизить сухость полости рта и субъективные симптомы ксеростомии [45].

В лечении воспалительных заболеваний глотки широко используются препараты местного действия. На сегодняшний день имеется большой спектр комбинированных средств, применяемых при воспалительных заболеваниях глотки и ротовой полости, одним из которых является препарат Септолете тотал [46]. Неоспоримым достоинством данного препарата является его рациональный состав: бензидами (нестероидный противовоспалительный препарат, НПВП) и антисептическое средство цетилпиридиния хлорид, которое обладает антибактериальным, противогрибковым и противовирусным действием. Цетилпиридиния хлорид – четвертичное аммонийное соединение с высокими поверхностными свойствами, которые позволяют действующему веществу проникать в глубокие слои слизистой оболочки глотки, миндалин, межзубных пространств и т.д., достигая, таким образом,

● **Рисунок 2.** Фарингоскопическая картина состояния после двусторонней тонзиллэктомии на фоне ксеростомии

● **Figure 2.** Pharyngoscopic picture of the condition after bilateral tonsillectomy against the background of xerostomia



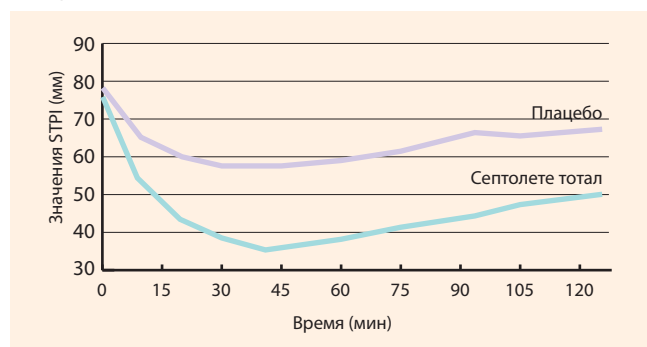
самых отдаленных и защищенных участков ротовой полости, которые являются прекрасной средой для размножения патогенных микроорганизмов.

Цетилпиридиния хлорид действует как поверхностно-активный катион (положительно заряженный ион) и благодаря эмульгационным свойствам деполаризуют мембрану микроорганизмов, резко увеличивая ее проницаемость, приводя к гибели микроорганизма, обуславливая бактерицидный и фунгицидный эффекты. Опубликованы результаты исследования цетилпиридиния хлорида по влиянию на микрофлору в очаге поражения слизистой оболочки глотки. По данным недавно проведенного плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Септолете тотал, у 402 пациентов с инфекцией верхних дыхательных путей с вовлечением миндалин были продемонстрированы выраженный терапевтический и антиангинальный эффекты [47].

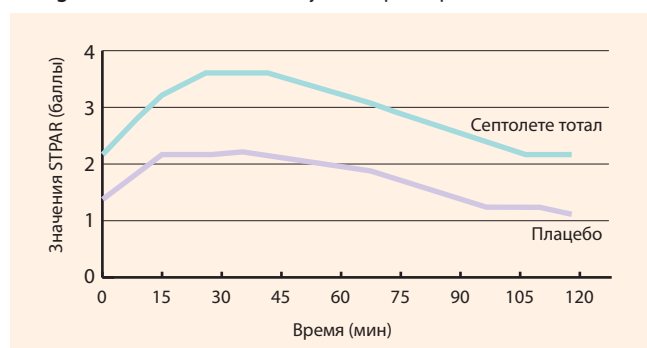
Исследование Košir P. за 2014 г. продемонстрировало быстрое, в течение 15 минут после рассасывания таблетки, сокращение интенсивности боли (рис. 3, 4). Также было отмечено статистически значимое уменьшение боли в горле на протяжении как минимум 3 ч по сравнению с плацебо. Большое количество пациентов ответили на терапию. Ответившим считался каждый пациент, чья величина интенсивности боли была уменьшена на 13 мм по шкале ВАШ (на всех трех временных точках 1 ч, 2 ч и 3 ч) (рис. 5, 6). В конце лечения ярко выраженное снижение симптомов тонзиллофарингита по шкале ТРА наблюдалось у 90% пациентов (рис. 7) [50, 51].

Полученные данные свидетельствуют о том, что препараты линейки Септолете обладают выраженной активностью в отношении как грампозитивных микроорганизмов, включая стафилококки и стрептококки, так и грамотрицательных возбудителей, включая представителей семейства энтеробактерий [48]. Возможность при-

- **Рисунок 3.** Снижение интенсивности боли
- **Figure 3.** Reduction in pain intensity



- **Рисунок 4.** Влияние на субъективное ощущение боли в горле
- **Figure 4.** Effect on the subjective perception of sore throat



менения Септолете тотал в оториноларингологической практике, помимо прочего, объясняется и тем, что цетилпиридиния хлорид высокоактивен и в отношении микробных биопленок. Так, данный препарат имеет высокий показатель проникновения в биопленку (71%) и в отличие от других препаратов сохраняет его высокий уровень (66%) после отмывания солевым раствором. Данные результаты свидетельствуют о прочном связывании цетилпиридиния хлорида с экзополисахаридами матрикса биопленки.

Препарат характеризуется и противовирусным действием за счет способности проникать через оболочку вируса благодаря эмульгационным свойствам, а также в результате опосредованного воздействия на вирусные частицы путем активации синтеза  $\alpha$ -интерферонов и стимуляции местного иммунитета.

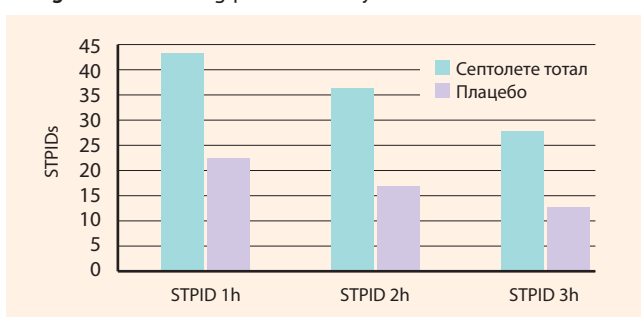
Помимо цетилпиридиния хлорида, Септолете тотал содержит бензидамин, который является нестероидным противовоспалительным средством. Бензидамин – НПВС из группы индазолов. Оказывает противовоспалительное и местное обезболивающее действие, обладает антисептическим действием против широкого спектра микроорганизмов. Механизм действия препарата связан со стабилизацией клеточных мембран и ингибированием синтеза простагландинов.

Бензидамин оказывает антибактериальное и специфическое антимикробное действие за счет быстрого проникновения через мембраны микроорганизмов с последующим повреждением клеточных структур, нарушением

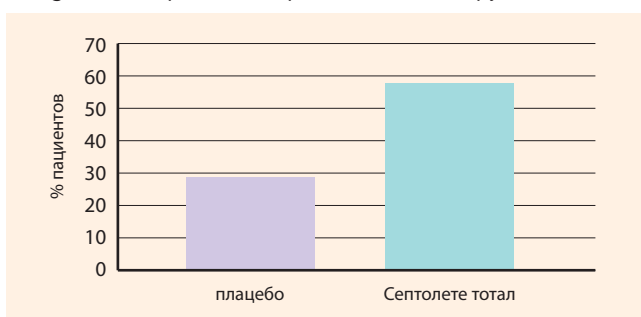
метаболических процессов и лизосом клетки. Обладает противогрибковым действием в отношении *Candida albicans*. Вызывает структурные модификации клеточной стенки грибов и их метаболических цепей, таким образом, препятствует их репродукции, что явилось основанием для применения бензидамина при воспалительных процессах в ротовой полости, включая инфекционную этиологию. При использовании препаратов бензидамина клинически отмечается уменьшение гиперемии и отека слизистой оболочки ротоглотки уже в 1-е сутки приема, независимо от формы производства препарата [47].

Показаниями к применению является симптоматическая терапия болевого синдрома воспалительных заболеваний полости рта и ЛОР-органов (различной этиологии): гингивит, глоссит, стоматит (в т. ч. после луче-

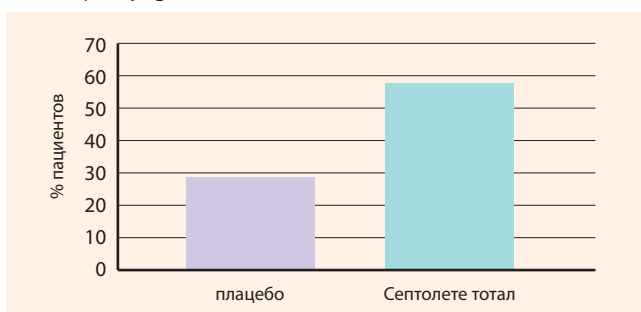
- **Рисунок 5.** Снижение интенсивности боли в течение 3 часов
- **Figure 5.** Reducing pain intensity for 3 hours



- **Рисунок 6.** Ответ на терапию с использованием Септолете тотал
- **Figure 6.** Response to Septotele Total therapy



- **Рисунок 7.** Влияние Септолете тотал на снижение симптомов тонзиллофарингита
- **Figure 7.** Effect of Septotele Total on reducing symptoms of tonsillopharyngitis



# Твое горло - твоя сила.

www.septolete.ru



**НОВЫЕ  
ВКУСЫ\***

- Таблетки  
детям с 6 лет
- Спрей с 12 лет



Уникальная комбинация антисептика  
и местного НПВС\*\* для комплексного  
лечения **боли в горле с тройным  
эффектом:**

- обезболивающий
- противовоспалительный
- антисептический

\* Септолете Тотал таблетки для рассасывания лимон бузина,  
Септолете Тотал таблетки для рассасывания лимон мед

\*\* по данным ГРЛС на 26.03.2019 (НПВС - нестероидное  
противовоспалительное средство)

www.krka.ru

## Септолете® **ТОТАЛ**

 **KRKA**

Имеются противопоказания. Перед применением  
ознакомьтесь с инструкцией.

вой и химиотерапии); фарингит, ларингит, тонзиллит; кандидоз слизистой оболочки полости рта (в составе комбинированной терапии); калькулезное воспаление слюнных желез; после оперативных вмешательств и травм (тонзиллэктомия, переломы челюсти); после лечения и удаления зубов; пародонтоз. Взрослым и детям от 12 лет назначают по 3–4 таблетки в сутки с интервалами 3–6 часов.

Препарат Септолете тотал, кроме доказанных эффективности и широты действия, обладает отличной переносимостью. Клиническое обследование пациентов не обнаруживает патологических изменений в лабораторных и иммунологических показателях [49]. По результа-

там Košir P. за 2014 г. только у 1,6% пациентов после использования Септолете тотал возникал дискомфорт в ротоглотке при глотании [50, 51].

Таким образом, проблема воспалительных заболеваний глотки не теряет актуальности, а выбор адекватной терапии при наличии сопутствующих заболеваний полости рта остается важным аспектом в решении данной проблемы. Септолете тотал неоднократно подтвердил обоснованность применения в широкой оториноларингологической, стоматологической и терапевтической практике как топический препарат, оказывающий эффективное противовоспалительное, анальгетическое и антисептическое воздействие.



Поступила/Received 05.03.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Острый тонзиллофарингит. Клинические рекомендации, 2016, КР 306, 6–18. [Acute tonsillopharyngitis. Clinical guidelines, 2016, KR 306, 6–18.] (In Russ.)
2. Карнеева О.В., Дайхес Н.А., Поляков Д.П. Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов. *РМЖ. Оториноларингология*. 2015;(6):307–311. [Karneeva O.V., Dajhes N.A., Polyakov D.P. Protocols for the diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. *RMJ. Otorinolaringologiya*. 2015;(6):307–311.] (In Russ.)
3. Арефьева Н.А. Тонзиллярная патология. Современное состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии*. 2012;6:10–13. [Arefeva N.A. Tonsillar pathology. Status update on the problem. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2012;6:10–13.] (In Russ.)
4. Луковский Л.А. Новые данные к обоснованию единой клинической классификации тонзиллита. *Сердечно-сосудистая патология. Киев*. 1966;259–266. [Lukovskij L.A. New data to justify uniform clinical classification of tonsillitis. *Serdечно-Sosudistaya Patologiya*. 1966;259–266.] (In Russ.)
5. Руководство по оториноларингологии. Под ред. И.Б. Солдатова. М.: Медицина, 1994. 608 с. [Guide to otorhinolaryngology. Under the editorship of I.B. Soldatova. M.: Medicina, 1994. 608 p.] (In Russ.)
6. Антонив В.Д., Перекрест А.И., Короткова Т.В. Некоторые аспекты тонзиллярной проблемы в настоящее время. *Вестник оториноларингологии*. 1995;6:43–46. [Antoniv V.D., Perekrast A.I., Korotkova T.V. Some aspects of the tonsillar problem at present stage. *Vestnik Otorinolaringologii*. 1995;6:43–46.] (In Russ.)
7. Гуров А.В., Поливода А.М., Полякова Т.С. Современный взгляд на проблему терапии тонзиллофарингитов. *РМЖ*. 2007;15(2):146. [Gurov A.V., Polivoda A.M., Polyakova T.S. Modern view on the issue of treatment of tonsillopharyngitis. *RMJ*. 2007;15(2):146.] (In Russ.)
8. Дергачев В.С. Дифференцированный подход к терапии хронического тонзиллита: Мат-лы XVI съезда оториноларингологов РФ. Сочи, 21–24 марта 2001 г. С. 359–364. [Dergachev B.S. Differentiated approach to the treatment of chronic tonsillitis: Materials of the XVI Congress of Otorhinolaryngologists of the Russian Federation. Sochi, March 21–24, 2001 359–364.] (In Russ.)
9. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 288 с. [Pal'chun V.T., Luchihin L.A., Kryukov A.I., Inflammatory diseases of the pharynx. A guide for practitioners. M.: GEOTAR-Media, 2007. 288 p.] (In Russ.)
10. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Никитин К.А. Ангина и хронический тонзиллит. СПб., 2002. 145 с. [Pluzhnikov M.S., Lavrenova G.V., Nikitin K.A. Angina and chronic tonsillitis. SPb., 2002. 145 p.] (In Russ.)
11. Полякова Е.П., Полякова Т.С. Хронический тонзиллит: диагностика, лечение, профилактика. *РМЖ*. 2004;12(2):65–69. [Polyakova E.P., Polyakova T.S. Chronic tonsillitis: diagnosis, treatment, prevention. *RMJ*. 2004;12(2):65–69.] (In Russ.)
12. Андреев В.Н. Поражение внутренних органов при хроническом тонзиллите в фазе декомпенсации. *Здравоохранение Кишинева*. 1984;6:26–28. [Andreev V.N. Damage of the internal organs in chronic tonsillitis in the decompensation phase. *Zdravoohranenie Kishineva*. 1984;6:26–28.] (In Russ.)
13. Бабич Н.Ф., Павлюкова Е.Н. Новое в диагностике влияния хронического тонзиллита на развитие дистрофии миокарда: Материалы науч.-практ. конф. ОРЛ и расширенного пленума РНОЛО. М., 1990. С. 141–144. [Babich N.F., Pavlyukova E.N. M., 1990. New in the diagnosis of the effect of chronic tonsillitis on the development of myocardial dystrophy: Materials of scientific-practical. conf. ORL and Extended Plenum RNOLO P. 141–144.] (In Russ.)
14. Дергачев В.С., Рылина М.А. и др. Состояние иммуноэндокринных взаимоотношений у больных хроническим тонзиллитом. *Новости оториноларингологии и логопатологии*. 1997;4(12):50–51. [Dergachev V.S., Rylyina M.A., et al. The immunoendocrine relationship status in patients with chronic tonsillitis. *Novosti Otorinolaringologii i Logopatologii*. 1997;4(12):50–51.] (In Russ.)
15. Пальчун В.Т. Классификация и лечебная тактика при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии*. 2013;3:8–11. [Palchun V.T. Classification and treatment tactics for chronic tonsillitis. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2013;3:8–11.] (In Russ.)
16. Преображенский Б.С. Хронический тонзиллит и его связь с другими заболеваниями. М., 1954. 57 с. [Preobrazhenskij B.S. Chronic tonsillitis and its association with other diseases. M., 1954. 57 p.] (In Russ.)
17. Oko A., Niemir Z. et al. The effect of tonsillectomy on the level of circulating immune complexes and urine changes in patients with glomerulonephritis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewntznej*. 1997;97(6):518.
18. Феклисова Л.В., Казакова С.П., Галкина Л.А. Микробиоценоз слизистых оболочек рото-
19. Быкова В.П. Современный аспект тонзиллярной болезни. *Архив патологии*. 1996;3:22–30. [Bykova V.P. Modern aspect of tonsillar disease. *Arkhiv Patologii*. 1996;3:22–30.] (In Russ.)
20. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Левин М.Я., Назаров П.Г., Никитин К.А. Хронический тонзиллит: клиника и иммунологические аспекты. СПб.: Диалог, 2005. 221 с. [Pluzhnikov M.S., Lavrenova G.V., Levin M.YA., Nazarov P.G., Nikitin K.A. Chronic tonsillitis: clinical presentation and immunological aspects. SPb: Dialogue 2005. 221 p.] (In Russ.)
21. Пономарев Л.Е., Шубич М.Г. Актуальные вопросы тонзиллярной иммунологии. *Новости оториноларингологии и логопатологии*. 1998;2:105–110. [Ponomarev L.E., Shubich M.G. Topical issues of tonsillar immunology. *Novosti Otorinolaringologii i Logopatologii*. 1998;2:105–110.] (In Russ.)
22. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Дедова М.Г., Шевчик Е.А. Оптимизация послеоперационного периода у больных хроническим тонзиллитом. *РМЖ*. 2015;6:326–331. [Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Dedova M.G., Shevchik E.A. Optimization of the postoperative period in patients with chronic tonsillitis. *RMJ*. 2015;6:326–331.] (In Russ.)
23. Кирасирова Е.А., Горбан Д.Г., Лафуткина Н.В. и др. Тактика лечения больных с осложненным течением тонзиллогенной инфекции. *Вестник оториноларингологии*. 2010;2:58–59. [Kirasirova E.A., Gorban D.G., Lafutkina N.V., et al. Approaches to the management of patients with complicated tonsillogenic infection. *Vestnik Otorinolaringologii* 2010;2:58–59.] (In Russ.)
24. Ahmed A.O., Aliyu I., Kolo E.S. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy: Our experience. *Niger J. Clin. Pract.* 2014;17(Issue 1):90–94.
25. Bell P.R., Hall S.J., Ferguson G. Increasingly hard to swallow - 18 years of changing tonsillectomy practice in Northern Ireland. *Ulster Med. J.* 2013;82(2):121–125.
26. Costales-Marcos M., Lopes-Alvares F., Nunez-Batalla F. et al. Peritonsillar infection: prospective study of 100 consecutive cases. *Acta Otorrinolaringol Eps*. 2012;468–475.
27. Свистушкин В.М., Синьков Э.В. Применение радиоволновой хирургии в оториноларингологии. *РМЖ*. 2015;6:320–321. [Svistushkin V.M., Sin'kov E.V. Use of radio-wave surgery in oto-

- rhinolaryngology. RMJ. 2015;6:320-321.] (In Russ.)
28. Ронь Г.И. Ксеростомия, Екатеринбург: ООО «Премииум Пресс», 2008. 136 с. [Ron' G.I. Xerostomia, Yekaterinburg: Premium Press LLC, 2008. 136 p.] (In Russ.)
  29. Niderfors T. Xerostomia and hyposalivation. *Adv Dent Res.* 2000;14:48–56.
  30. Thomson W.M., Chalmers J.M., Spencer A.J., Williams S.M. The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health.* 1999 Mar;16(1):12-7.
  31. Денисов А.Б. Механизмы патологических и приспособительных процессов при заболеваниях слюнных желез: экспериментальное исследование: дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1995. 296 с. [Denisov A.B., Mechanisms of pathological and adaptive processes in salivary glands diseases: an experimental study: Dr. of Sci. (Med.) Dissertation. M.1995. 296 p.] (In Russ.)
  32. Пожарицкая М.М. Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса в твердых и мягких тканях полости рта. Ксеростомия. (Методическое пособие). М.: ГОУВУНМЦ МЗ РФ, 2001. 48 с. [Pozharitskaya M.M. The role of saliva in the physiology and development of the pathological process in the hard and soft tissues of the oral cavity. Xerostomia (Methodology Guide). M.: GOUVUNMTS MZ RF 2001. 48 p.] (In Russ.)
  33. Busato I.M., Ignácio S.A., Brancher J.A., Grégio A.M., Machado M.A., Azevedo-Alanis L.R. Impact of xerostomia on the quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Sep;108(3):376-82.
  34. Осокин М.В. Состояние слюнных желез у больных с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 101 с. [Osokin M.V. The salivary glands state in patients with chronic renal failure in the terminal stage: Dr. of Sci. (Med.) Dissertation. M.2007. 101 p.] (In Russ.)
  35. Васильев В.И., Лихванцева В.Г., Сафонова Т.Н. Синдром Шегрена: рук-во для врачей. М., 2013. 600 с. [Vasil'ev V.I., Lihvanceva V.G., Safonova T.N. Sjogren syndrome: a guide for practitioners. M., 2013. 600 p.] (In Russ.)
  36. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Лучевые сialoadенопатии у пожилых и старых людей и их лечение. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2014;1(45):75-79. [Lobejko V.V., Iordanishvili A.K. Radiation sialoadenopathies in elderly and old people and their treatment. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Medicinskoy Akademii* 2014;1(45):75-79.] (In Russ.)
  37. Billings RJ., Proskin H.M., Moss M.E. Xerostomia and associated factors in a community-dwelling adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1996;24:312–316.
  38. Madinier I., Jehl-Pietri C., Monteil R.A. Les hypo sialiesd'originemedicamentouse. *Ann Med Interne* 1997;148:398-405.
  39. Барановский А.Л. Сухость в полости рта. *Consilium Provisorum.* 2002;2(8):22-24. [Baranovskij A.L. *Consilium Provisorum.* Dry Mouth. *Consilium Provisorum.* 2002;2(8):22-24.] (In Russ.)
  40. Гринин В.М., Корсакова Т.В. Искусственная слюна Oral Balance и ее роль при синдроме ксеростомии. *ДенталМаркет.* 2003;2:13-15. [Grinin V.M., Korsakova T.V. Oral Balance artificial saliva and its role in xerostomia syndrome. *DentalMarket.* 2003;2:13-15.] (In Russ.)
  41. Хетагуров В.В. и др. Использование гелеобразного заменителя слюны при ортопедическом лечении больных с ксеростомией. *Панорама ортопедической стоматологии.* [Hetagurov V.V. et al. Use of saliva replacement gel in the orthopedic treatment of patients with xerostomia. *Panorama Ortopedicheskoy Stomatologii* 2001;4:25-29] (In Russ.)
  42. Хетагуров В.В. и др. Использование гелеобразного заменителя слюны при ортопедическом лечении больных с ксеростомией. *Панорама ортопедической стоматологии.* [Hetagurov V.V. et al. Use of saliva replacement gel in the orthopedic treatment of patients with xerostomia. *Panorama Ortopedicheskoy Stomatologii* 2001;4:25-29] (In Russ.)
  43. Подвязников С.О. Краткий взгляд на проблему ксеростомии. *Опухли головы и шеи.* 2015;5(1):42-44. [Podvyaznikov S.O. A brief look at the problem of xerostomia. *Opukholi Golovy i Shei.* 2015;5(1):42-44.] (In Russ.)
  44. Комарова К.В., Раткина Н.Н. Стоматологический статус пациентов с ксеростомией. *Современные проблемы науки и образования.* 2013;6:570. [Komarova K.V., Ratkina N.N. Dental status of patients with xerostomia. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovanie.* 2013;6:570.] (In Russ.)
  45. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Изотова Г.Н., Товмасын А.С., Киселева О.А. Симптоматическая терапия временной ксеростомии у больных после хирургических вмешательств на структурах полости носа и глотки. *Медицинский совет.* 2014;1:40-44. [Kryukov A.I., Kunel'skaya N.L., Carapkin G.Yu., Izotova G.N., Tovmasyan A.S., Kiseleva O.A. Symptomatic therapy for temporary xerostomia in patients after surgical interventions on the nasal cavity and pharynx structures. *Meditsinsky Sovet.* 2014;1:40-44.] (In Russ.)
  46. Крюков А.И. Этиотропная и патогенетическая терапия болевого синдрома в ротоглотке. *Медицинский совет.* 2015; 3. [Kryukov A.I. Etiotropic and pathogenetic therapy of oropharyngeal pain. *Meditsinsky Sovet.* 2015;3.] (In Russ.)
  47. Koir P.A comparison of therapeutic equivalence between test and reference formulations of the fixed combination of 3 milligrams benzydamine hydrochloride and 1 milligram cetylpyridinium chloride in the treatment of sore throat associated with upper respiratory tract infections. *Med Razgl.* 2015;54(Suppl 3): 33–42.
  48. Wething J.F. Double blind study of benzydamine hydrochloride, a new throat lozenge for sore throat. *Clin. Ther.* 1985;7(5):641-6.
  49. Zabolotnyy D.I. et al. Treating of chronic pharyngitis at the stage of aggravation: clinical, immunological and microbiological aspects. *Zdorovja Ukraini. The Medical Journal.* 2007;19(176):1-3.
  50. Košir P. Clinical experience with Septotele plus products in the treatment of sore throat. *KRKA Med Farm.* 2014;26(38):136-143.
  51. Гуров А.В., Юшкина М.А., Гусева О.А. Местная терапия воспалительных заболеваний ротоглотки. *Трудный пациент.* 2018;3(16):41-46. [Gurov A.V., Yushkina M.A., Guseva O.A. Local therapy of inflammatory oropharynx diseases. *Trudny Patsient.* 2018;3(16):41-46.] (In Russ.)

# Ингаляционная мультинаправленная терапия острого риносинусита

С.В. МОРОЗОВА, В.М. СВИСТУШКИН, Л.С. КАРАПЕТАН

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, улица Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

## Информация об авторах:

**Морозова Светлана Вячеславовна** – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); e-mail: doctormorozova@mail.ru

**Свистушкин Валерий Михайлович** – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Карапетын Лиана Самвеловна** – ассистент кафедры оториноларингологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 607-54-55; e-mail: lianaent@gmail.com

## РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается проблема антибиотикорезистентности, широкое и далеко не всегда обоснованное применение системных антибиотиков при лечении острого риносинусита (ОРС). Приводится основной спектр бактериальных возбудителей острого риносинусита, их чувствительность и резистентность, в том числе в РФ. Представлен топический ингаляционный препарат Флуимуцил ИТ, содержащий муколитик и топический антибиотик, как возможная альтернатива системных антибиотиков в лечении ОРС в связи с его лучшей переносимостью, в том числе и у детей, и менее выраженными побочными явлениями.

**Ключевые слова:** острый риносинусит, ингаляционная терапия, местная антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, N-ацетилцистеин, тиамфеникол

**Для цитирования:** Морозова С.В., Свистушкин В.М., Карапетын Л.С. Ингаляционная мультинаправленная терапия острого риносинусита. Медицинский совет. 2019; 8: 28-32. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-28-32>.

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

# Multidirectional inhalation therapy of acute rhinosinusitis

Svetlana V. MOROZOVA, Valery M. SVISTUSHKIN, Liana S. KARAPETYAN

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

## Author credentials:

**Morozova Svetlana Vyacheslavovna** – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**Svistushkin Valery Michailovich** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Karapetyan Liana Samvelovna** – Assistant of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 607-54-55; e-mail: lianaent@gmail.com

## ABSTRACT

In the article is discussed the problem of antibiotic resistance, widespread and not always justified use of systemic antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis. The main spectrum of bacterial pathogens of acute rhinosinusitis, their sensitivity and resistance are showed, including in the Russian Federation. Presents topical inhalational drug Fluimucil IT contains mucolytic and antibiotic as a possible replacement of systemic antibiotics, in conjunction with its better tolerability, including in children, and less pronounced side effects.

**Keywords:** acute rhinosinusitis, inhalation therapy, local antibacterial therapy, antibiotic resistance, N-acetylcysteine, thiamphenicol

**For citing:** Morozova, S.V., Svistushkin V.M., Karapetyan L.S. Multidirectional inhalation therapy of acute rhinosinusitis. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 28-32. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-28-32>.

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

Одной из глобальных проблем современной медицины является антибиотикорезистентность. Появлению антибиотикорезистентности способствует широкое и далеко не всегда обоснованное назначение антибактериальных препаратов. В то же время известно, что за последние несколько десятилетий не было разработано ни одной новой молекулы антибактериального препарата. Производство новых антибактериальных препаратов требует существенных финансовых затрат, которые не успевают восполняться, так как к каждому новому препарату очень быстро формируется резистентность основных патогенов.

Оториноларингологи зачастую становятся виновниками необоснованного назначения системных антибиотиков [1]. По официальным данным, вторичная бактериальная инфекция околоносовых пазух после перенесенной вирусной инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) развивается у 0,5–2% взрослых и у 5% детей [2, 3]. Острый риносинусит (ОРС) лишь в 2–10% случаев имеет бактериальную этиологию, а в 90–98% случаев вызывается вирусами. Несмотря на это, ОРС – пятая по распространенности причина назначения антибиотиков среди всех заболеваний человека. В США 9% рецептов на антибиотики у взрослых и 21% таких рецептов у детей выписывают по поводу ОРС. В России, по приблизительным расчетам (отсутствуют официальные статистические данные), до 10 млн человек ежегодно переносят ОРС. Однако можно предположить, что реальное число больных значительно выше в связи с наблюдаемой общемировой тенденцией к увеличению заболеваемости.

Основой рациональной этиотропной терапии бактериального ОРС являются данные микробиологического исследования. Данные литературы показывают, что при использовании культуральных методов бактерии при ОРС высевают из пунктата околоносовых пазух в среднем в 61% случаев, а в мазках из среднего носового хода – только в среднем в 33% случаев [4, 5].

В течение последних лет выделяют группу респираторных патогенов как основных возбудителей бактериальных ОРС. Основными считаются *Streptococcus pneumoniae* (19–47%), *Haemophilus influenzae* (26–47%), ассоциация этих возбудителей (около 7%). *S. pneumoniae* – грамположительный микроорганизм из группы альфа-гемолитических стрептококков. Считается, что пневмококк заселяется в носоглотке человека сразу после рождения. Причем каждый серотип, постепенно сменяя друг друга, может персистировать от 1 до 12 мес. Соответственно, он может присутствовать в полости носа годами и способен в любой момент вызвать развитие ОРС. *H. influenzae* – мелкая грамотрицательная палочка, по сравнению с пневмококком более устойчивая к антибиотикам по данным различных исследований. Так же как пневмококки, ее различные серотипы, сменяя друг друга, колонизируют носоглотку в течение всей жизни. Если для пневмококка характерна выработка экзотоксина, то *H. influenzae* не продуцирует эндотоксин, который обладает цитотоксическими свойствами и существенно нарушает функцию мерцательного эпителия. *H. influenzae* обладает способно-

стью проникать в клетки дыхательного эпителия и макрофаги и длительно персистировать в них [1, 6, 7]. С инфицированием *H. influenzae* связывают риск развития менингита и других внутричерепных осложнений.

С меньшей частотой высеиваются β-гемолитические стрептококки не группы А (1,5–13%), *S. pyogenes* (5–9%), не β-гемолитические стрептококки (5%), *S. aureus* (2%), *M. catarrhalis* (1%), *H. parainfluenzae* (1%), грамотрицательные патогены – редко. Факультативно-анаэробная микрофлора (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, а также *Prevotella* и *Porphyromonas*) может участвовать в поддержании активного воспаления в пазухе и способствовать развитию хронического воспаления [4, 5].

В этиологии бактериального ОРС у детей большую роль играет *M. catarrhalis*, доходя до 15–20% случаев. Статистические данные показывают, что ОРС, вызванный *M. catarrhalis*, обычно имеет легкое течение и еще более высокую тенденцию к саморазрешению.

Спектр возбудителей ОРС и их резистентность к антибиотикам существенно варьируют в зависимости от географических, социально-экономических и прочих условий, более того, они меняются с течением времени. Эти особенности обязательно нужно учитывать при подборе антибиотикотерапии. Согласно результатам проспективного многоцентрового микробиологического исследования, которое проводилось в 3 городах центральной части России – Смоленске, Москве и Санкт-Петербурге с сентября 2000 г. по апрель 2003 г., бактериальная этиология синусита установлена в 65,4% случаев. При этом монокультура выделена в 87,3% случаев, микробные ассоциации – в 12,7%. Преобладающими возбудителями были *S. pneumoniae* и *H. influenzae* (47,0 и 23,8% от всех выделенных штаммов соответственно); в 6,9% случаев выявлена ассоциация этих возбудителей. Третьими по частоте встречаемости (12,9%) были β-гемолитические стрептококки не группы А.

Учитывая резкий рост числа детей и подростков, вакцинированных против пневмококка (с 2014 г. антипневмококковая вакцина введена как обязательная в Российский национальный календарь прививок), можно предполагать некоторое перераспределение возбудителей ОРС в сторону уменьшения доли пневмококков и увеличения доли гемофильной палочки у привитых пациентов, как это произошло в других странах, где массовая вакцинация началась несколько десятилетий назад [6]. Однако с недавнего времени в России все чаще проводится вакцинация против гемофильной палочки (обязательна для детей из группы риска). В связи с этим информация о вакцинации также должна рассматриваться среди прочих факторов при выборе антибактериального препарата и ожидается дальнейшее перераспределение статистических данных.

При одонтогенных и тяжелых осложненных синуситах в мазках с большей частотой высеиваются атипичные возбудители (анаэробные стрептококки, бактероиды, фузобактерии). Так, в одном из исследований рост анаэробов в мазках из среднего носового хода был получен у 43% больных с острым фронтитом (30% в чистой культуре, 13% в ассоциации), а при осложненном синусите –

у 81% (38 и 43% соответственно) [9]. Вероятность анаэробной инфекции должна учитываться при эмпирическом выборе адекватного антибиотика, в тех случаях, когда дифференциальная диагностика между ОРС и обострением хронического процесса сложна.

В некоторых исследованиях определено увеличение доли (около 10%) внутриклеточных бактерий (хламидий, микоплазм) в развитии острого синусита как у взрослых, так и у детей. Диагностика указанных патогенов должна включать в себя методики, доказывающие их количественное присутствие и активность (ИФА, ПЦР в реальном времени). Также возрастает роль стафилококков (в частности, *S. aureus*) в структуре микробного пейзажа пораженных синусов. Причем на фоне аллергического воспалительного процесса стафилококк приобретает свойства длительно персистирующего микроорганизма, способного прочно фиксироваться на слизистой оболочке и длительно выживать, образуя биопленки.

Известно, что пусковым моментом в развитии ОРС обычно бывает инфекция верхних дыхательных путей, наиболее типичным возбудителем которой являются риновирусы. Вызванное вирусом воспаление вызывает отек слизистой оболочки, транссудацию плазмы и гиперсекрецию желез. ОРС практически всегда вызывается застоем секрета и нарушением воздухообмена в ОНП, когда страдает механизм мукоцилиарного клиренса и продлевается время контакта патогенных бактерий с клетками слизистой оболочки. Еще одним патогенетическим фактором ОРС может быть привычка к частому высмаркиванию. Очищение полости носа посредством высмаркивания создает давление порядка 60–80 мм рт. ст., которого достаточно для проталкивания инфицированного секрета из среднего или верхнего носового хода в полость пазухи. В случае острого воспаления слизистая оболочка пораженной пазухи, которая в норме имеет толщину папиросной бумаги, утолщается в 20–100 раз, формируя подушкообразные образования, иногда заполняющие практически весь просвет пазухи. В условиях выраженного отека, блокады естественного соустья, стагнации секрета и снижения парциального давления кислорода в пазухах создаются оптимальные условия для развития бактериальной инфекции.

Российские и европейские клинические рекомендации включают препараты, воздействующие на различные звенья патогенеза ОРС. Так, к рекомендациям с уровнем доказательности А относятся интерназальные глюкокортикостероиды (ИГКС), ирригационная терапия, антибактериальная терапия.

В связи с трудностями получения материала для микробиологического исследования при ОРС, а также необходимостью ожидания результатов в течение 3–7 дней антибактериальные препараты назначаются эмпирически.

Критериями ОРС являются длительность болезни не более 4 недель и полное исчезновение симптомов после выздоровления. Для рецидивирующего ОРС характерны до 4 эпизодов ОРС в год, при этом периоды между обострениями (когда симптомы заболевания отсутствуют и лечение не проводится) должны длиться не менее 8 нед. [3].

В зависимости от локализации воспалительного процесса выделяют верхнечелюстной синусит, сфеноидит (воспаление клиновидной пазухи), фронтит (воспаление лобной пазухи и этмоидит (воспаление в клетках решетчатого лабиринта)). ОРС исключительно часто протекает с односторонним поражением нескольких пазух – полисинусит. Вовлечение в воспалительный процесс всех ОНП с одной стороны называют гемисинуситом, одновременное двустороннее поражение всех ОНП – пансинуситом.

В детском возрасте возможность вовлечения в воспалительный процесс той или иной ОНП связана с возрастной анатомией последних. У детей первых лет жизни значимыми являются воздухоносные полости решетчатого лабиринта и верхнечелюстные пазухи, в то время как лобные и клиновидные пазухи достигают достаточного размера в период в среднем с 4 до 8 лет. В связи со сложностью дифференциации острого аденоидита и ОРС у детей, эти диагнозы также рассматриваются в едином ключе [10].

По тяжести течения выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы ОРС.

ОРС легкого течения имеет выраженную тенденцию к самостоятельному разрешению. При тяжелой форме ОРС помимо местных выражены признаки общей интоксикации. Отмечается повышение температуры до 38 °С и выше, беспокоит интенсивная головная боль, выражена болезненность при надавливании или перкуссии в местах проекции верхнечелюстных и/или лобных пазух, может развиваться реактивный отек век и мягких тканей лица, а также внутричерепные осложнения.

Согласно документу EPOS-2012 [6], диагноз бактериального ОРС может быть выставлен при наличии как минимум двух из перечисленных критериев:

- продолжительность болезни более 7–10 дней или усиление симптомов после видимого улучшения;
- интенсивность симптомов (в частности, болей в проекции ОНП и в зубах верхней челюсти) > 7 баллов по ВАШ;
- гнойные выделения в полости носа при передней риноскопии;
- повышенные уровни СОЭ и С-реактивного белка;
- температура тела > 38 °С.

Таким образом, антибактериальная терапия показана при среднетяжелой и тяжелой форме острого синусита (уровень доказательности Ia, шкала убедительности А), исходя из предполагаемого ведущего бактериального возбудителя или их комбинации. При легкой форме антибиотиков рекомендуются только в случаях рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей и клинической симптоматики ≥ 5–7 дней. Также антибактериальная терапия проводится больным с тяжелой сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет) и у пациентов с иммуносупрессией.

Учитывая результаты отечественных исследований по выявленным основным патогенам ОРС и их чувствительности к антибиотикам, препаратами первого выбора являются пенициллины, а именно ампициллин. В тех же исследованиях показано, что более 5% штаммов *H. influenzae* в России нечувствительны к незащищенным пени-

циллинам. У этого контингента пациентов препаратом выбора являются ингибиторзащищенные пенициллины (в сочетании с клавулановой кислотой и сульбактамом). Пероральные цефалоспорины III поколения с высокой антипневмококковой активностью являются другим вариантом лечения. При непереносимости препаратов пенициллинового ряда (аллергические реакции) пациентам могут быть назначены макролидные антибиотики, особенно потому что существуют перекрестные аллергические реакции на препараты цефалоспоринового ряда. Вероятность перекрестных аллергических реакций на цефалоспорины составляет 1,9 и 0,6% для II и III поколений соответственно [8, 9]. Вместе с этим, по данным последнего исследования SOAR, в России был выявлен низкий уровень чувствительности *S. pneumoniae* к антибиотикам группы макролидов (klarитромицин, азитромицин) – только 68,8%, при этом уровень чувствительности *Haemophilus influenzae* к klarитромицину и азитромицину по критериям EUCAST (Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам) не превышал 0,4 и 2,2% соответственно.

Препаратами второй линии являются фторхинолоны III–IV поколений, которые назначаются при неэффективности первого курса антибиотикотерапии. Спектр антимикробного действия этой группы препаратов адаптирован к возбудителям инфекций ВДП, и их калькулируемая бактериологическая эффективность приближается к 100%. Следует помнить, что эти препараты нельзя использовать у лиц младше 18 лет.

Данные многоцентрового исследования резистентности пневмококков, гемофильной палочки и стрептококков группы А «PeGAC» с 1999 по 2009 г. свидетельствуют о достаточно высоком количестве резистентных к ципрофлоксацину штаммов – 7,8% в 2006–2009 гг. (16,1% в 1999–2003 гг.).

Серьезной проблемой системной антибиотикотерапии являются их побочные эффекты. Выбор антибактериального препарата для конкретного пациента должен быть сделан с учетом возможных побочных эффектов. Наиболее частыми побочными эффектами системных антибиотиков являются: дисбактериоз, диарея, гепатотоксичность, кардиотоксичность, нейротоксичность, ототоксичность, нефротоксичность.

Обзор литературы, посвященной этому вопросу, показал, что число пациентов, отметивших побочные эффекты лечения, составило 31% в группе, получавшей амоксициллин, по сравнению с 22% в группе плацебо. Необходимость в отмене препарата возникла у 3,4% больных, получавших амоксициллин/клавуланат, против 1% в группе плацебо [10].

Серьезные опасения вызывает кардиотоксический эффект, способный вызывать тяжелые, иногда летальные, аритмии, особенно у пожилых людей и у лиц, уже имеющих нарушения сердечного ритма. Эти побочные явления наиболее часто отмечают при приеме макролидов.

В связи с этим не рекомендуется назначение макролидов пожилым пациентам и пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В 2016 г. FDA выпустило предупреждение о том, что неблагоприятные побочные явления, связанные с приемом фторхинолонов (тендинит, разрыв сухожилий, периферическая нейропатия, удлинение интервала QT, пируэтная тахикардия, *myasthenia gravis*, гиперчувствительность, отслойка сетчатки), в целом делают их применение в лечении ОРС необоснованным и небезопасным. В связи с этим лечение фторхинолонами возможно только в тех клинических ситуациях, когда не остается других альтернатив антибактериальной терапии.

Таким образом, в современной оториноларингологической практике сохраняется актуальность проблемы обоснованного и правильного подбора антибактериальных препаратов, в том числе препаратов для местного применения.

В российских клинических рекомендациях приводятся антимикробные препараты для местного воздействия на слизистые оболочки, которые могут назначаться в комплексе с системным применением антибиотиков, а в некоторых случаях и как альтернативный метод лечения острых синуситов. Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств I).

К таким препаратам относится тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (Флуимуцил ИТ) – продукт итальянской фармацевтической компании ZAMBON. Первые упоминания об испытаниях данного препарата *in vitro* и *in vivo* датируются 1970 г., и уже на этой стадии он показал высокую эффективность в отношении основного спектра бактериальных возбудителей острого синусита [14].

Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат – это комплексное соединение, объединяющее в своем составе антибиотик тиамфеникол и муколитик ацетилцистеин. Попадая на слизистые оболочки, препарат расщепляется на составляющие части, а именно тиафеникол и ацетилцистеин. Тиамфеникол является антибиотиком из группы хлорамфеникола, обладает бактериостатическим эффектом и препятствует синтезу белка бактериальной стенки. Тиамфеникол обладает широким спектром антибактериального действия, эффективен *in vitro* в отношении рассмотренных выше «респираторных патогенов», как грамположительных: *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*, так и грамотрицательных: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Brucella spp.*, *Bacteroides spp.* Важными преимуществами тиамфеникола является активность в отношении устойчивых к пенициллину штаммов *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* VISA, большинства устойчивых к метициллину изолятов и атипичных патогенов, таких как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Препарат активен в отношении тех серотипов *Streptococcus pneumoniae*, которые устойчивы к β-лактамам пенициллинам [14–19].

Другой компонент препарата – ацетилцистеин относится к муколитикам прямого действия. Эффективно разжижает слизь, гной, снижает их вязкость и способствует их отхождению благодаря механизму разрыва дисуль-

фидных связей мукопротеидов. Ацетилцистеин облегчает проникновение антибиотика тиамфеникола в ткани, угнетает адгезию бактерий на эпителии верхних и нижних дыхательных путей.

Важно подчеркнуть, что муколитики, к которым относятся препараты N-ацетилцистеина, входят в современные российские стандарты терапии острых и хронических синуситов [4].

Безусловным преимуществом тиамфеникола является его низкая сывороточно-протеиновая связь и, следовательно, высокая биологическая доступность и высокий коэффициент проникновения в ткани.

Другая важная особенность заключается в том, что он является единственным антибиотиком в классе хлорамфениколов, не имеющим гематологической токсичности. Этот факт делает его достаточно безопасным и позволяет рекомендовать его, в том числе и в педиатрической практике.

Флуимуцил – антибиотик ИТ имеет большой опыт применения, накоплена база исследований, которые говорят об эффективности, безопасности препарата, а

также его преимуществах: непосредственное воздействие в очаге инфекции, оптимальная концентрация действующего вещества в очаге, отсутствие системных побочных эффектов и меньшая вероятность образования резистентных штаммов [19–21].

Следует отметить, что тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат в числе немногих препаратов может использоваться официально ингаляционно и местно для введения внутри пазух.

Производитель заявляет, что препарат может использоваться ингаляционно в следующих дозировках: взрослым – по 250 мг 1–2 раза в сутки; детям – по 125 мг 1–2 раза в сутки и местно – путем введения в околоносовые пазухи по 1–2 мл раствора (для взрослых растворяют в 4 мл воды для инъекций 500 мг сухого вещества, для детей – 250 мг).

Все вышесказанное свидетельствует об обоснованности и целесообразности применения препарата Флуимуцил ИТ для лечения пациентов, страдающих острым риносинуситом, в широкой клинической практике.



Поступила/Received 25.03.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Минздравсоцразвития России. Заболеваемость населения России в 2007 г. Статистические данные. Часть I. 2008. [Minzdravsocrazvitiya Rossii. Zabollevaemost' naseleniya Rossii v 2007 g. Statisticheskie dannyy'e. Chast' I. 2008.] (In Russ.)
2. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей. Под ред. Яковлева В.П., Яковлева С.В. М.: Литтерра, 2003. 1008 с. [Rational antimicrobial pharmacotherapy. Guidelines for practitioners. Under ed. Yakovleva V.P., Yakovleva S.V. M.: Litterra, 2003. 1008 s.] (In Russ.)
3. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;2:20–27. [Rachina S.A., Kozlov R.S., Tatochenko V.K. et al. Practice of treatment of acute respiratory infections in children in outpatient polyclinics of the Russian Federation: results of multicenter pharmacoepidemiological research. *Clinical pharmacology and therapy [Klinicheskaya farmakologiya i terapiya]* 2016;2:20–27.] (In Russ.)
4. Острый синусит. Клинические рекомендации национальной медицинской ассоциации оториноларингологов. МЗ РФ 2016. [Acute sinusitis. Clinical recommendations of the national medical association of otorhinolaryngologists. MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION 2016.] (In Russ.)
5. Свистушкин В.М., Савватеева Д.М. Современные тенденции в лечении пациентов с острым риносинуситом. *PMЖ. Оториноларингология*. 2016;4:251–254. [Svistushkin V.M., Savvateeva D.M. Current trends in the treatment of patients with acute rhinosinusitis. *RMJ. Otorhinolaryngology. [RMZh. Otorinolaringologiya]*. 2016; 2016;4:251–254.] (In Russ.)
6. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. <https://doi.org/10.4193/Rhino50E2>.
7. Anon J.B., Jacobs M.R., Poole M.D., Ambrose P.G., Benninger M.S., Hadley J.A., Craig W.A. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jun;130(6):794–6. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2003.12.003>.
8. Gill J.M., Fleischut P., Haas S., Pellini B., Crawford A., Nash D.B. Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: a national ambulatory network study. *Family medicine*. 2006;38:349–354.
9. Носуля Е.В. Антибиотики в комплексной терапии бактериального риносинусита: возможности и ограничения. *Российская ринология*. 2014;22(3):36–40. [Nosulya E.V. Antibiotics in the treatment of bacterial rhinosinusitis: possibilities and limitations. *Russian Rhinology. [Rossijskaya rinologiya]*. 2014;22(3):36–40.] (In Russ.)
10. Möller W., Schuschnig U., Meyer G., Mentzel H., Keller M. Ventilation and drug delivery to the paranasal sinuses: studies in a nasal cast using pulsating airflow. *Rhinology*. 2008;46(3):213–220.
11. Boe J., Dennis J.H. European Respiratory Society Nebulizer Guidelines: Technical Aspects. *Eur Respir Rev*. 2000;72(10):1–237.
12. Пшенинников Д.С. Перспективы ингаляционной терапии острого риносинусита. *Наука молодых*. 2017;2:277–282. <https://doi.org/10.23888/HMJ20172277-282>. [Pshennikov D.S. Prospects of inhalation therapy of acute rhinosinusitis. *Science of young people [Nauka molodyh]*. 2017;2:277–282.. <https://doi.org/10.23888/HMJ20172277-282>.] (In Russ.)
13. Dennis J.H. A review of issues relating to nebulizer standards. *J Aerosol Med*. 1998;11(Suppl 1):73–79.
14. Grassi C. & De Benedetto F. Recent Clinical Evidence of the Efficacy and Safety of Thiamphenicol Glycinate Acetylcysteinate and Thiamphenicol Glycinate. *Journal of Chemotherapy*. 2002;14(3):279–284. doi: 10.1179/joc.2002.14.3.279.
15. Колосова Н.Г., Дронов И.А. Топическая ингаляционная антибактериальная терапия респираторных инфекций у детей. *PMЖ*. 2017;5:319–32. [Kolossova N.G., Dronov I.A. Topical inhalation antibacterial therapy of respiratory infections in children. *RMJ [RMZh]*. 2017;5:319–32.] (In Russ.)
16. Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания. М.: Zambon Group S.P.A., 2004. [Chuchalin A.G., Soodaeva S.K., Avdeev S.N. Fluimucil: mechanisms of action and significance in the treatment of respiratory diseases. M.: Zambon Group S.P.A., 2004.] (In Russ.)
17. Macchi A., Ardito F., Marchese A., Schito G.C. & Fadda G. Efficacy of N-Acetyl-Cysteine in Combination with Thiamphenicol in Sequential (Intramuscular/Aerosol) Therapy of Upper Respiratory Tract Infections Even When Sustained by Bacterial Biofilms. *Journal of Chemotherapy*. 2006;18(5):507–513. doi: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
18. Tullio V., Cuffini A., Mandras N., Roana J., Banche G., Ungheri D., Carlone N. Influence of thiamphenicol on the primary functions of human polymorphonuclear leucocytes against *Streptococcus pyogenes*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2004 October;24(4):381–385. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.03.027>.
19. Mazzei T. Thiamphenicol: pharmacokinetic and safety considerations. *GIMMOC*. 2000;4:15–19.
20. Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-Acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2942–2948.
21. Aslam S., Darouiche R.O. Role of antibiofilmantimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int. J. Artif. Organs*. 2011;34(9):752–758.

# Опыт применения топических натуропатических средств У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ЛОР-ОРГАНОВ

Г.Н. НИКИФОРОВА, В.М. СВИСТУШКИН, Л.С. КАРАПЕТЯН

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

## Информация об авторах:

**Никифорова Галина Николаевна** – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**Свистушкин Валерий Михайлович** – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); e-mail: svvm3@yandex.ru

**Карапетын Лиана Самвеловна** – ассистент кафедры оториноларингологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 607-54-55; e-mail: lianaent@gmail.com

## РЕЗЮМЕ

Посттравматические реактивные изменения в области ЛОР-органов могут обуславливать косметические дефекты, способствовать развитию инфекционно-воспалительных процессов. Формирование ограниченных отеков и гематом является естественным после определенных, даже адекватно выполненных хирургических вмешательств. В клинической практике встает вопрос об эффективном и безопасном применении местных средств, обладающих противовоспалительным, противоотечным и обезболивающим действием для ускорения течения посттравматических реактивных процессов. Натуропатические средства обладают высокой безопасностью, достаточно выраженным противовоспалительным, обезболивающим и репаративным эффектом. Препарат на основе арники горной (*Arnica montana*) – уникальное лекарственное средство местного действия, в состав которого входят только свежие растения арники в концентрации 7% ТМ. Эффективность и высокая безопасность препарата позволяет рекомендовать его для лечения ушибов, кровоподтеков и гематом кожных покровов в области ЛОР-органов, в т. ч. и после хирургических вмешательств.

**Ключевые слова:** травмы ЛОР-органов, ушиб, отек, кровоподтек, противоотечные топические препараты, арника

**Для цитирования:** Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Карапетын Л.С. Опыт применения топических натуропатических средств у пациентов с патологией лор-органов. *Медицинский совет*. 2019; 8: 33-37. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-33-37>.

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

# Experience of application of topichesky naturopathic means FOR PATIENTS WITH ENT PATHOLOGY

Galina N. NIKIFOROVA, Valery M. SVISTUSHKIN, Liana S. KARAPETIAN

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

## Author credentials:

**Nikiforova Galina Nikolaevna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Ear, Nose and Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**SVISTUSHKIN Valery Michailovich** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: svvm3@yandex.ru

**Karapetian Liana Samvelovna** – Assistant of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7(916) 607-54-55; e-mail: lianaent@gmail.com

## ABSTRACT

Post-traumatic reactive changes in the area of ENT-organs can cause cosmetic defects, contribute to the development of infectious and inflammatory processes. The formation of limited edema and bruising is natural after certain even adequately performed surgical interventions. In clinical practice, the question arises of the effective and safe use of local drugs that have anti-inflammatory, anti-edema and analgesic effects to accelerate the course of post-traumatic reactive processes. Naturopathic agents have high

safety, sufficiently pronounced anti-inflammatory, analgesic and reparative effect. The drug based on arnica mountain (*Arnica montana*) is a unique topical drug that only contains fresh Arnica plants in a concentration of 7% TM. Efficiency and high safety of this drug allows us to recommend it for the treatment of bruises and hematomas of the skin in the area of ENT-organs, including after surgical interventions.

**Keywords:** *traumas of ENT-organs, bruises, edema, bruising, antipyretic topical preparations, arnica*

**For citing:** Nikiforova G.N., Svistushkin V.M., Karapetian L.S. Experience of application of topichesky naturopathic means for patients with ent pathology. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 8: 33-37. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-33-37>.

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

Травмы ЛОР-органов в клинической практике встречаются достаточно часто и в ряде случаев являются опасными для жизни человека, могут обуславливать косметические дефекты, способствовать развитию инфекционно-воспалительных процессов. Для травм носа, околоносовых пазух, глотки, гортани и уха часто характерно поражение сопредельных зон, в т. ч. глазницы, костей и полости черепа, зубов, причем внешние изменения в области воздействия травмирующего агента не всегда отражают истинный объем полученного повреждения. Многие такие состояния являются urgentными и требуют оказания неотложной помощи и госпитализации. Данные о распространении травм ЛОР-органов в научной литературе достаточно скудны и противоречивы, о частоте встречаемости таких патологических состояний имеются единичные указания. Необходимо также учитывать, что значительное число пациентов с легкими травмами головы и шеи, в т. ч. ЛОР-органов, к врачам не обращается. Пациенты с ушибами и травмами в оториноларингологических отделениях составляют 6–10% от всего госпитализированного контингента. Известно, что костные повреждения верхней и средней зон лица являются самыми распространенными (43–53%) среди оториноларингологических травм и составляют, по данным разных авторов, от 18,8 до 50% от переломов челюстно-лицевой области и около 8 – 30% от всех переломов человеческого скелета [1–9].

Статистических данных по частоте травм глотки практически нет. Травмы гортани и трахеи, по разным данным, составляют 8–12% от всей патологии этих органов и в 10% случаев являются сочетанными с повреждениями начальных отделов пищеварительной трубки [10]. Травмы органа слуха являются достаточно частыми у взрослых и детей, имеют различный характер, нередко наблюдаются сочетанные поражения, однако данные о распространении таких повреждений в человеческой популяции в литературных источниках практически отсутствуют [6, 7, 11].

Наличие, характер и степень повреждения ЛОР-органов устанавливаются на основании данных анамнеза, осмотра, в т. ч. с использованием эндоскопической техники и микроскопии, а также результатов дополнительных исследований: рентгенографии, компьютерной томографии, стробоскопии, магнитно-резонансной томографии, ультразвуковой диагностики по показаниям. Во многих случаях необходимы консультации ряда специалистов: невролога, нейрохирурга, челюстно-лицевого хирурга, окулиста и др. Объем и вид медицинской

помощи таким пациентам определяется тяжестью их состояния, а также локализацией, характером и объемом полученного повреждения. Травмы области головы и шеи в ряде случаев требуют неотложной госпитализации в многопрофильный или оториноларингологический стационар. Пациентам с тупой травмой или с проникающим ранением шеи необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей. При любых повреждениях ЛОР-органов необходимо исключить черепно-мозговую травму и костно-травматические изменения. Неотложная помощь предполагает противошоковые мероприятия, предупреждение аспирации крови и ликвора, остановку кровотечения, восстановление проходимости дыхательных путей, первичную хирургическую обработку раны. Богатая иннервация области ЛОР-органов обуславливает выраженный болевой синдром при травматических повреждениях, что делает необходимым проведение адекватного обезболивания. При повреждении покровных тканей обязательно введение противостолбнячной сыворотки. В случае посттравматической деформации носа в первые несколько дней после повреждения (до развития реактивного отека или после его разрешения) производится репозиция костей носа.

Травмы могут быть получены под действием механических, термических и химических факторов. Клинически различают закрытые (ушибы) и открытые (ссадины и раны) травмы. Открытые повреждения, за исключением хирургических, практически всегда являются первично инфицированными.

Ссадины представляют собой поверхностные повреждения кожи. Как правило, кровотечение из ссадин отсутствует или является минимальным, перифокальные воспалительные изменения не выражены. Ссадины заживают в течение нескольких дней без каких-либо следов. Рана – это открытое повреждение кожных покровов или слизистых оболочек с возможным нарушением целостности подлежащих тканей. Для ран ЛОР-органов характерны достаточно выраженное кровотечение, а также зияние и ложный дефект, развивающиеся вследствие сократимости мягких тканей в области повреждения. Таким пациентам необходимы первичная хирургическая обработка с ушиванием раны [11, 12]. Область ЛОР-органов имеет ряд особенностей, которые определяют клиническую картину, проявления и тактику ведения пациентов с травмами данной зоны: богатые васкуляризация и иннервация, риск обезобра-

живания, нарушения целостности ряда важных органов и полостей, функциональные нарушения мимической, жевательной мускулатуры, мышц глотки и гортани.

Ушиб – это закрытое повреждение тканей при целостности кожных покровов, наступает под действием какой-либо механической травмирующей силы. При ушибах возникает разрыв сосудов и коллагеновых волокон кожи, сосудов подкожной жировой клетчатки и отдельных структур тканей, в ряде случаев включая надкостницу и надхрящницу. В результате ушиба кровотечение из мелких сосудов продолжается, как правило, несколько минут, из более крупных – до суток. Клинически ушибы проявляются кровоподтеками, отеком (припухлостью) и гематомами. Кровоподтеки обусловлены имбибцией кровью кожи и подкожных структур. В первые часы кровоподтеки имеют красно-синий цвет, затем постепенно окраска меняется – кровоподтек приобретает синий, буроватый, зеленоватый, желтоватый оттенок и исчезает полностью обычно на 7–10-е сутки. Цвет кровоподтека свидетельствует о сроках получения травмы. Изменение окраски кровоподтека обусловлено процессом распада гемоглобина. Кровоизлияния более легко возникают у лиц с повышенной хрупкостью сосудов, в т. ч. у детей и стариков. Если в мягкие ткани изливается значительное количество крови, может образоваться гематома – полость с ограниченным скоплением жидкой или свернувшейся крови. Признаками гематомы мягких тканей являются ограниченная припухлость плотноэластичной консистенции и флюктуация данной области при пальпации. Отек при ушибе обусловлен пропитыванием мягких тканей кровью, лимфой или воспалительной жидкостью. Выраженность отека тканей в области ушиба зависит от объема и плотности подкожной клетчатки, отек наиболее выражен на 2–3-е сутки после травмы [11, 12]. В связи с хорошим развитием подкожно-жирового слоя для любых ушибов большинства областей ЛОР-органов характерно быстрое развитие значительно выраженного отека и пропитывание клетчатки кровью. В области ЛОР-органов, за исключением ушной раковины и наружного носа, при ушибах гематома образуется достаточно редко. Кроме того, развитие ограниченных отеков и гематом является естественным после определенных, даже адекватно выполненных хирургических вмешательств и не может считаться осложнением. Данные изменения наблюдаются после, а также в ряде случаев после операций, особенно после различных остеотомий. У пациентов со смуглой кожей инфраорбитальные гематомы выглядят как «тени под глазами» и всасываются очень медленно, в течение нескольких месяцев [13, 14].

Лечению ушибов ЛОР-органов должно быть уделено определенное внимание, в т. ч. и в связи с косметическими проблемами. В первые часы после получения травмы больным показано местное применение холода. При формировании гематомы ее содержимое необходимо эвакуировать через пункционную иглу и наложить давящую повязку, при неэффективности проводится вскрытие полости гематомы [12].

В клинической практике все чаще встает вопрос об эффективном и безопасном применении местных средств, обладающих противовоспалительным, противоотечным и обезболивающим действием для ускорения течения посттравматических реактивных процессов. Обычно с данной целью используются лекарственные средства, содержащие нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды, гепарин, троксерутин, а также натуропатические средства [15]. Последние обладают высокой безопасностью, а также достаточно выраженным противовоспалительным, обезболивающим и репаративным эффектом. В ряду натуропатических топических лекарственных средств важное место занимают препараты на основе арники горной (*Arnica montana*) [16, 17]. Арника горная (горный баранник, горный купальник, бородака, заячья капуста, букваца) – многолетнее лекарственное растение, преимущественно распространенное в средней полосе Северного полушария. Кроме арники горной, целебными свойствами обладают также арника сахалинская и арника луговая. В составе корней арники горной имеются дубильные компоненты, воск, горечи, смолы, эфирные масла, растительные аналоги гормонов, камедь, а также изомасляная, муравьиная и ангеликовая кислоты. В соцветиях содержатся дубильные вещества, горечи, алкалоиды, камедь, лютеолин, холин, цинарин, карнаубовый спирт, зеаксантин, геленин, стерины, масла, витамин С, органические кислоты и ряд других биологически активных компонентов. Стебли и листья арники также содержат лекарственные вещества, но в меньшем количестве [18].

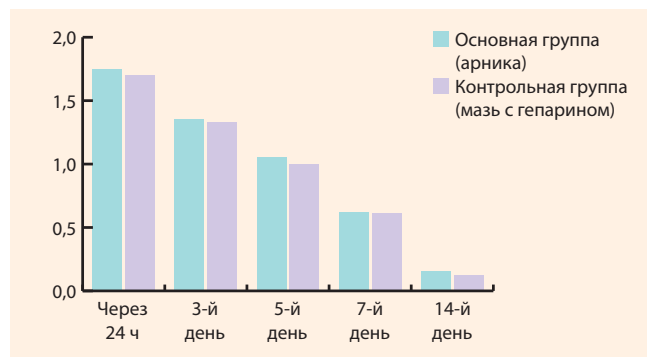
Арнигель – лекарственный препарат местного действия, в состав которого входят только свежие растения арники в концентрации 7% ТМ, благодаря чему препарат эффективно, быстро и бережно устраняет синяки, снимает отек и воспаление. В производстве используются целые и свежие растения, то есть арника не проходит процесса обработки и, таким образом, сохраняются все ее составляющие и активные вещества. Используемые в производстве растения на 100% произрастают в дикой природе в зонах, сертифицированных Ecosert (одна из наиболее строгих организаций в Европе, занимающихся сертификацией ингредиентов для косметических и лекарственных средств). В отличие от многих топических препаратов, данное лекарственное средство не содержит искусственных консервантов и красителей и разрешено к использованию с 1 года.

В Клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ имени И.М. Сеченова было проведено наблюдательное неинтервенционное исследование эффективности и безопасности местного арникасодержащего препарата в лечении пациентов, имеющих гематомы и кровоподтеки кожных покровов в области ЛОР-органов, в т. ч. и после перенесенных различных хирургических вмешательств.

В исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 21 до 63 лет, 12 женщин и 18 мужчин, перенесших различные нетяжелые травмы области ЛОР-органов и хирургические вмешательства с развившимися крово-

● **Рисунок 1.** Динамика выраженности реактивных изменений (отека и инфильтрации кожи) по ВАШ пациентов основной (n = 15) и контрольной (n = 15) групп

● **Figure 1.** Dynamics of the intensity of reactive changes (edema and infiltration of the skin) on VAS scale in patients of the treatment (n = 15) and control (n = 15) groups



подтеками, гематомами, отеком. Все пациенты были распределены на две однородные группы – спектр и тяжесть хирургических вмешательств и травм в обеих группах были сопоставимыми. Основная группа – 15 пациентов, которым в ранний период после операции или травмы местно наносили равномерным тонким слоем гель на кожу болезненных участков при отсутствии нарушения ее целостности и втирали легкими массажными движениями до полного впитывания. Процедуру проводили 2 раза в день в течение 7 дней. Контрольную группу составили 15 пациентов, которым в ранний послеоперационный период по аналогичной схеме на область посттравматических изменений наносили мазь на основе гепарина.

Местные клинические посттравматические проявления оценивали через 24 часа после травмы, на 3, 5, 7 и 14-й дни после травмы (хирургического вмешательства) посредством визуально-аналоговых шкал (ВАШ). Отдельно учитывали нежелательные явления, связанные с применением вышеуказанных топических препаратов. Оценивались два критерия – динамика объективных изменений (характеристики отека, кровоподтеков, гематом) и субъективных жалоб (болевых ощущений и дискомфорта в области посттравматических изменений).

Выраженность реактивных изменений (отека и инфильтрации кожи) в вышеуказанные сроки наблюдения по 3-балльной ВАШ (показатели оценивались в значениях до десятых балла) пациентов основной группы составила, соответственно,  $1,75 \pm 0,43$ ,  $1,34 \pm 0,48$ ,  $1,02 \pm 0,26$ ,  $0,65 \pm 0,23$  и  $0,15 \pm 0,03$  балла, у группы контроля –  $1,70 \pm 0,52$ ,  $1,32 \pm 0,52$ ,  $1,00 \pm 0,25$ ,  $0,63 \pm 0,22$  и  $0,13 \pm 0,05$  балла соответственно (рис. 1).

У пациентов исследовалась также динамика цвета кровоподтека по 5-балльной ВАШ (показатели отмечались в значениях до десятых балла) – преобладание красно-синего оттенка оценивалось в 5 баллов, синего – в 4, буроватого – в 3, зеленоватого – в 2, желтоватого – в 1 балл, при отсутствии кровоподтека – 0 баллов. Именно такая динамика цвета кровоподтеков после ушибов

отмечается, по данным литературы, при нормальном течении патологического процесса [12]. В основной группе значения исследуемого признака составили  $4,25 \pm 1,2$ ,  $3,07 \pm 1,1$ ,  $1,85 \pm 0,55$ ,  $0,85 \pm 0,3$  и  $0,1 \pm 0,05$  балла соответственно, в группе контроля –  $4,25 \pm 1,05$ ,  $3,1 \pm 1,2$ ,  $1,80 \pm 0,45$ ,  $0,87 \pm 0,25$  и  $0,1 \pm 0,05$  балла (рис. 2).

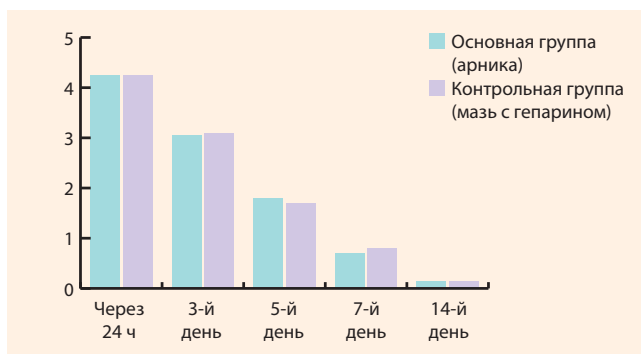
Динамика субъективных жалоб (болевых ощущений и дискомфорта в области посттравматических изменений) у пациентов групп наблюдения и контроля по 3-балльной ВАШ в основной группе составила  $2,45 \pm 0,45$ ,  $1,2 \pm 0,3$ ,  $0,75 \pm 0,25$ ,  $0,15 \pm 0,05$  и  $0,1 \pm 0,01$  балла соответственно, в группе контроля –  $2,5 \pm 0,55$ ,  $1,35 \pm 0,25$ ,  $0,8 \pm 0,1$ ,  $0,2 \pm 0,05$  и  $0,1 \pm 0,01$  балла (рис. 3).

Ни у одного из наблюдаемых пациентов как основной группы, применявших гель, так и контрольной на фоне использования мази с гепарином нежелательных явлений выявлено не было.

Высокие показатели средней ошибки величин можно объяснить неоднородностью выраженности травматиче-

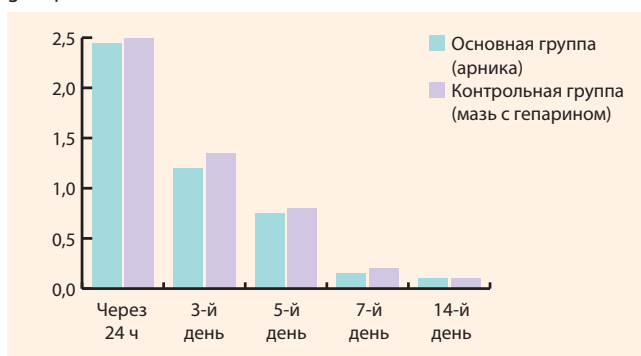
● **Рисунок 2.** Динамика цвета кожи (разрешения кровоподтека) по ВАШ пациентов основной (n=15) и контрольной (n = 15) групп

● **Figure 2.** Dynamics of the skin colour (bruise healing) on VAS scale in patients of the treatment (n = 15) and control (n = 15) groups



● **Рисунок 3.** Динамика субъективных жалоб (болевых ощущений и дискомфорта в области посттравматических изменений) по ВАШ пациентов основной (n = 15) и контрольной (n = 15) групп

● **Figure 3.** Dynamics of the subjective complaints (pain and discomfort in the area of post-traumatic changes) on VAS scale in patients of the treatment (n = 15) and control (n = 15) groups



ских повреждений области ЛОР-органов и индивидуальными особенностями репаративных процессов у каждого отдельно взятого пациента.

Таким образом, исходя из вышеизложенного можно сделать заключение, что препарат имеет достаточный противоотечный, противовоспалительный и разрешающий кровоподтеки эффект, сопоставимый с результатами использования традиционно применяемой гепаринсодержащей мази. При этом результаты проведенного исследо-

вания демонстрируют определенное преимущество Арнигеля в степени снижения субъективных ощущений боли и дискомфорта в месте травмы. Эффективность и высокая безопасность гомеопатических препаратов позволяет рекомендовать данное лекарственное средство, содержащее арнику, для лечения ушибов, кровоподтеков и гематом кожных покровов в области ЛОР-органов, в т. ч. и после хирургических вмешательств.



Поступила/Received 23.02.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Акадже А., Гунько В.И. Проблемы медицинской реабилитации больных с переломами скулоорбитального комплекса. *Стоматология*. 2004;1:65-69. [A. Akadzhe, Gunko V.I. Issues of medical rehabilitation of patients with zygomatic orbital complex fractures. *Stomatologiya*. 2004;1:65-69.] (In Russ).
2. Rohrich R.J., Adams Jr.W.P. Nasal fracture management: minimizing secondary nasal deformities. *Plast Reconstruct Surg*. 2000;106(2):266-273.
3. Murray J.A., Maran A.G., Mackenzie I.J. et al. Open and closed reduction of the fractured nose. *Arch Otolaryngol*. 1984;110:797-802.
4. Николаев М.П. О тактике лечения травм лицевого скелета. *Вестник оториноларингологии*. 1999;1:28-30. [Nikolaev M.P. New approaches to the treatment of injuries of the facial skeleton. *Vestnik Otorinolaringologii*. 1999;1:28-30.] (In Russ).
5. Guyuron B., Zarandy S. Does rhinoplasty make the nose more susceptible to fracture? *Plastic and reconstructive surgery*. 1994;93(2):313-317.
6. Бабияк В.И., Накатис Я.А. Клиническая оториноларингология. СПб.: Гиппократ, 2005. 800 с. [Babiyak V.I., Nakatis Ya.A. Clinical otorhinolaryngology. SPb.: Hippocrates, 2005. 800 p.] (In Russ).
7. Оториноларингология: Национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с. [Otorhinolaryngology: National guidelines. Under the editorship of V.T. Palchun. M.: GEOTAR-Media, 2008. 960 p.] (In Russ).
8. Русецкий Ю.Ю. Функциональные и эстетические аспекты диагностики и реконструктивного хирургического лечения свежих травм наружного носа. Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.04. М., 2010. 46 с. [Rusetsky Yu.Yu. Functional and aesthetic aspects of the diagnosis and reconstructive surgical treatment of recent injuries of the external nose. Extended abstract of Dr. Sci. (Med.) Dissertation: 14.00.04. M., 2010. 46 p.] (In Russ).
9. Юнусов А.С., Дайхес Н.А., Рыбалкин С.В. Переломы скелета носа в детском возрасте. М.: Вест-Консалтинг, 2007. 143 с. [Yunusov A.S., Daykhes N.A., Rybalkin S.V. Fractures of the nasal skeleton in childhood. M.: West-Consulting, 2007. 143 p.] (In Russ).
10. Пинчук Т.П., Осипов А.С., О Жи Хо Е.А. Повреждения гортани и трахеи: эндоскопическая диагностика и лечение. *Эндоскопическая хирургия*. 2010;2:55-60. [Pinchuk T.P., Osipov A.S., O Zhi Kho E.A. Traumatic damage to the larynx and trachea: endoscopic diagnosis and treatment. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*. 2010;2:55-60.] (In Russ).
11. Шустер М.А., Калина В.О., Чумаков Ф.И. Неотложная помощь в оториноларингологии. М.: Медицина, 1989. 304 с. [Shuster M.A., Kalina V.O., Chumakov F.I. Emergency care in otorhinolaryngology. M.: Medicine, 1989. 304 p.] (In Russ).
12. Шмидт И.З. Ушибы мягких тканей в поликлинической практике: диагностика и лечение. *Справочник поликлинического врача*. 2002;2:31-35. [Schmidt I.Z. Soft tissue bruises in outpatient practice: diagnosis and treatment. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2002;2:31-35] (In Russ).
13. Ford C.N., Battaglia D.G., Gently L.R. Preservation of the periosteal attachment in lateral osteotomy. *Ann. Plast. Surg*. 1984;12:107.
14. Holt G.R., Garner E.T., McLarey D. Postoperative sequelae and complications of rhinoplasty. *Otolaryngol. Clin. North. Am*. 1987;20(4):853-876.
15. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Топические натуропатические средства при травмах носа у детей. *Детская оториноларингология*. 2013;3:25-27. [Karpova E.P., Tulupov D.A. Topical naturopathic medicine for nose injuries in children. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2013;3:25-27.] (In Russ).
16. Stevinson C., Devaraj V.S., Fountain-Barber A. et al. Homeopathic arnica for prevention of pain and bruising: randomized placebo-controlled trial in hand surgery. *J. R. Soc. Med*. 2003;96(2):60-65.
17. Baumann L. Botanical ingredients in cosmeceuticals. *Drugs Dermatol*. 2007;6(11):1084-1088.
18. Носов А. Лекарственные растения. М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. 350 с. [Nosov A. Medicinal plants. M.: EKSMO-Press, 2001. 350 p.] (In Russ).

# Комплексная терапия острого инфекционного ринита

**А.А. КРИВОПАЛОВ, С.В. РЯЗАНЦЕВ, П.А. ШАМКИНА**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

## Информация об авторах:

**Кривопалов Александр Александрович** – д.м.н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 316-22-56; e-mail: [krivopalov@list.ru](mailto:krivopalov@list.ru)

**Рязанцев Сергей Валентинович** – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 316-28-52;

e-mail: [professor.ryazantsev@mail.ru](mailto:professor.ryazantsev@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-1710-3092>  
**Шамкина Полина Александровна** – клинический ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 316-22-56; e-mail: [spbniilor@gmail.com](mailto:spbniilor@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

Статья посвящена применению комплексного препарата Коризалия в лечении острого инфекционного ринита у детей. Плюсами препарата Коризалия являются возможность применения его на любом этапе лечения, комбинация с другими лекарственными препаратами. Комплекс активных веществ, входящих в состав Коризалии, обуславливает противовоспалительное, антисекреторное и детоксикационное действие. Данные различных исследований доказывают высокий профиль безопасности и эффективности Коризалии не только во взрослой, но что очень важно – в детской оториноларингологической практике.

**Ключевые слова:** острый ринит, терапия ринита, комплексное лечение, Коризалия

**Для цитирования:** Кривопалов А.А., Рязанцев С.В., Шамкина П.А. Комплексная терапия острого инфекционного ринита. *Медицинский совет*. 2019; 8: 38-42. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-38-42>.

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

# Complex homeopathic therapy of acute infectious rhinitis

**Alexander A. KRIVOPALOV, Sergei V. RYAZANSEV, Polina A. SHAMKINA**

Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 190013, Russia, St. Petersburg, Bronnitskaya St., 9

## Author credentials:

**Krivopalov Alexander Alexandrovich** – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Tel.: +7 (812) 316-22-56; e-mail: [krivopalov@list.ru](mailto:krivopalov@list.ru)

**Ryazantsev Sergei Valentinovich** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research Coordination Activities, Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Tel.: +7 (812) 316-28-52; e-mail: [professor.ryazantsev@mail.ru](mailto:professor.ryazantsev@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-1710-3092>

**Shamkina Polina Aleksandrovna** – Resident Medical Practitioner, Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Tel.: +7 (812) 316-22-56; e-mail: [spbniilor@gmail.com](mailto:spbniilor@gmail.com)

## ABSTRACT

The article is devoted to the use of the combined drug Coryzalia in the treatment of acute rhinitis. The advantages of Coryzalia are the possibility of using it at any stage of treatment, combination with other drugs. The complex of active ingredients that make up the drug, has anti-inflammatory, antisecretory and detoxifying effects. The results of various studies confirm the high safety profile and efficacy of Coryzalia not only for adults, but also for treatment of children.

**Keywords:** acute rhinitis, rhinitis therapy, complex treatment, Coryzalia

**For citing:** Krivopalov A.A., Ryazansev S.V., Shamkina P.A. Complex homeopathic therapy of acute infectious rhinitis. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 38-42. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-38-42>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Острый ринит – самое распространенное инфекционное заболевание в мире. Ежегодно до 15% населения нашей планеты страдают от эпидемий гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). В Российской Федерации показатель заболеваемости за эпидсезон 2017–2018 г. составил 19 506 случаев на 100 тыс. населения, т. е. до 20% наших сограждан ежегодно страдают ОРВИ. Экономический ущерб в нашей стране от респираторных вирусных инфекций с 2014 года составляет более 110 млрд рублей в год, что можно сравнить со средним годовым бюджетом города численностью населения 400 тыс. человек [1–2].

ОРВИ способствуют развитию воспалительных процессов верхних дыхательных путей, уха и нижних дыхательных путей. В число осложнений гриппа и респираторных вирусных инфекций входят: синдром сегментарного поражения легких, отек легких, геморрагическая пневмония, абдоминальный синдром, менингизм, интоксикационная энцефалопатия, геморрагический синдром. Ежегодно от осложнений гриппа и ОРВИ в мире умирают до 4 млн детей в возрасте до 5 лет [3].

Большое значение в патогенезе ОРВИ имеет нарушение иммунологической реактивности организма. При недостаточности неспецифических факторов защиты слизистой оболочки носа (лизоцим, муцин, лактоферрин, мукоцилиарный клиренс), клеточных и гуморальных факторов иммунной регуляции происходит фиксация и инвазия вирусов, запускается процесс репликации инфекционного агента и гибели клеток мерцательного эпителия. Ответом на повреждение является диффузное поражение всех отделов носовой полости с развитием классических симптомов воспалительной реакции: сосудистая вазодилатация с резким отеком слизистой, выраженная экссудация, остановка мукоцилиарного эскалатора, стаз слизи с затоплением и резким сужением носовых ходов, нарушение всех функций полости носа [4].

Традиционно в терапии ОРВИ широко используются адреномиметики (деконгестанты), антигистаминные препараты, которые имеют ряд нежелательных побочных эффектов [5]. Нарушение режима дозирования деконгестантов приводит к развитию медикаментозного ринита – заболевания, характеризующегося химическим повреждением, хроническим воспалительным процессом слизистой оболочки полости носа, а также тахифилаксией – снижением, а со временем и полным исчезновением чувствительности к сосудосуживающему препарату. Медикаментозный ринит характеризуется патоморфологическими изменениями: замещением цилиндрического реснитчатого эпителия многослойным плоским, нарушением работы слизистых желез с гиперпродукцией секрета, нарушением тонуса – дилатацией кровеносных и лимфатических сосудов, стойким отеком слизистой и блокадой носовых ходов. Системные проявления передозировки деконгестантов – беспокойство, тремор, бессонница, головная боль, тахикардия и артериальная гипертензия [6].

Сложность этиопатогенеза ОРВИ диктует необходимость комплексного подхода к терапии. В то же время в

настоящее время имеет место рост проблемы полипрагмазии, частоты побочных эффектов и осложнений неоправданного назначения лекарственных препаратов. Это является основанием для поиска новых возможностей эффективной и безопасной медикаментозной терапии респираторных вирусных инфекций.

В этом вопросе большой интерес представляют комплексные лекарственные препараты на основе природных компонентов, применение которых совместимо с нестероидными противовоспалительными средствами, топическими/системными кортикостероидами, деконгестантами. Несомненным плюсом таких препаратов является возможность их использования на любой стадии заболевания совместно с другими методами лечения. Интересным с этой точки зрения представляется препарат Коризалия («Лаборатория Буарон», Франция).

Коризалия – это комплексный препарат, в состав которого входит ряд природных активных веществ, обладающих комбинированным секретолитическим, антисекреторным, противовоспалительным, общеукрепляющим, восстанавливающим действием (табл.).

На сегодняшний день в литературе накоплен достаточный опыт использования Коризалии в оториноларингологической практике и представлены результаты клинических исследований по эффективности и безопасности применения препарата в терапии острого ринита у взрослых и детей [7–10].

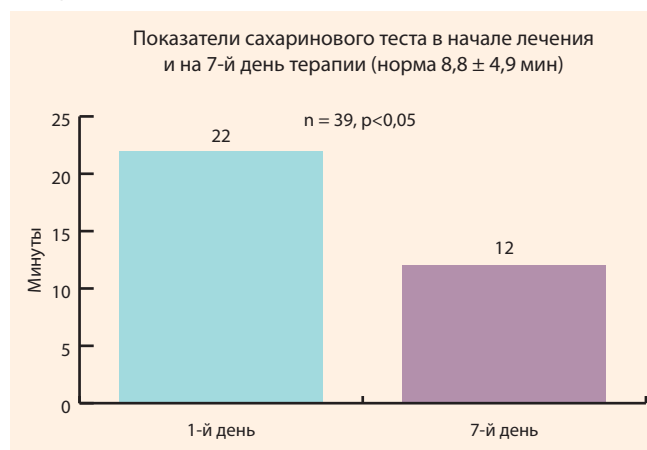
Одно из таких исследований было проведено в 2016 г. на базе клиники кафедры педиатрии МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследовании принимали участие 39 детей от 3 до 15 лет с острым инфекционным ринитом. Они были разделены на 2 группы: Группа I (19 детей) получали монотерапию препаратом Коризалия, Группа II (20 детей), помимо Коризалии, получали сосудосуживающие препараты. Курс лечения составлял 14 дней, с последующим

### ● Таблица. Состав препарата Коризалия

### ● Table . Composition of Corizalia drug

Alium sepa (лук репчатый)	Уменьшает водянистые выделения и слезотечение при ринитах, урежает частоту чихания
Pulsatilla (прострел луговой)	Уменьшает воспаление слизистой носа, облегчает отхождение слизисто-гнойных выделений, снимает заложенность носа, восстанавливает обоняние
Gelsemium sempervirens (жасмин вечнозеленый)	Снижает интенсивность лихорадки, головной боли, мигалгий
Kalium bichromicum (калий двухромовокислый)	Обеспечивает муколитический и дренажный эффекты при риносинуситах
Belladonna (красавка обыкновенная)	Уменьшает воспаление слизистой оболочки носовой полости, снимает гиперемию и отек. Облегчает заложенность носа. Уменьшает прилив крови в зону воспаления, улучшает носовое дыхание
Sabadilla (схенокаулон лекарственный)	Уменьшает ринорею и зуд в полости носа и носоглотке, снижает интенсивность чихания

- **Рисунок 1.** Результаты сахаринового теста
- **Figure 1.** Results of the saccharin test



наблюдением за пациентами еще в течение 2 недель. В баллах оценивали состояние носового дыхания, выделения из носа. Уже через 3 дня у пациентов с инфекционным ринитом в обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение определяемых параметров. У 65% пациентов Группы II, получавших сосудосуживающую терапию, через 3 дня стала возможным их отмена в связи с восстановлением носового дыхания и уменьшением симптомов ринита. У 50% детей к 3-му дню лечения насморк полностью купировался.

В исследовании использовались специфичные для ЛОР-практики инструментальные методы исследования, которые позволяют определить состояние слизистой носа и носового дыхания:

- измерялась цилиарная активность назального эпителия посредством сахаринового теста с использованием пищевого сахарозаменителя на основе сахара (Milford Suss)
- проводился морфометрический анализ и подсчет частоты биения ресничек (ЧБР) эпителия полости носа с помощью компьютерной программы MMC MultiMeter (Санкт-Петербург, Россия)
- проводилась риноманометрия на приборе Риолан (Санкт-Петербург, Россия)

Время сахаринового теста в начале исследования составляло 22 минуты (норма  $8,8 \pm 4,9$  минут), на 7-й день лечения сократилось до 12 минут, т.е. уже было в пределах нормы. Сокращение времени сахаринового теста свидетельствует о восстановлении состояния слизистой оболочки носа (рис. 1).

Частота биения ресничек (ЧБР, в норме равна 6–10 Гц) в среднем у пациентов в начале исследования составляла 1,45 Гц, а на 7-й день терапии увеличилась до 4,25 Гц. Это доказывает, что Коризалия способствует восстановлению мукоцилиарного клиренса при ринитах и нормализует работу слизистой оболочки носа. Нужно иметь в виду, что восстановление ЧБР всегда отстает по времени от клинического выздоровления и снижения выраженности симптомов (рис. 2).

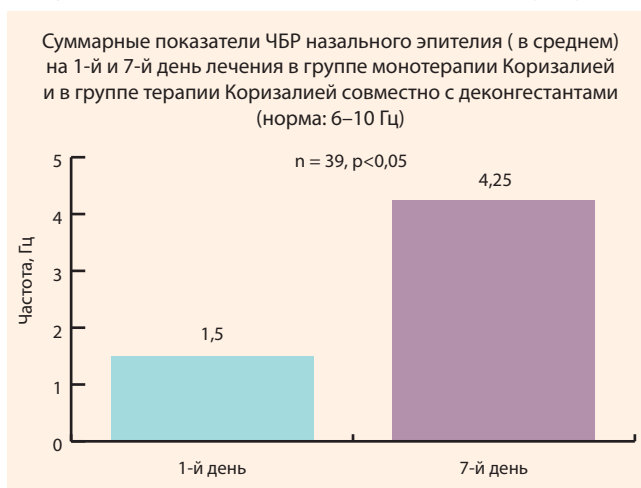
Показатели риноманометрии во всех группах у пациентов с ринитами статистически достоверно уве-

личились по сравнению с началом терапии, что подтверждает снижение назальной обструкции. К 7-му дню лечения проходимость носовых ходов приблизилась к норме (рис. 3).

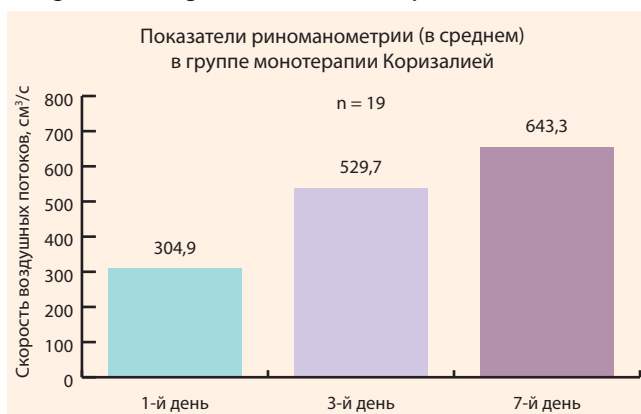
Таким образом, данное исследование подтвердило клиническую эффективность и безопасность препарата Коризалия в лечении острого инфекционного ринита с точки зрения положительной динамики симптомов. Инструментальные методы исследования показали, что Коризалия оказывает лечебный эффект на состояние и функционирование эпителия носовой полости при остром инфекционном рините [11].

Работа, проводившаяся на кафедре детской оториноларингологии Российской медицинской академии последилового образования, доказывает эффект применения Коризалии в лечении острого инфекционного ринита у детей с тубарной дисфункцией. В этом исследовании принимали участие 150 детей от 3 до 15 лет, которые были распределены на три группы по 50 человек в каждой. Группа I в качестве лечения применяла ирригационную терапию в комплексе с препаратом

- **Рисунок 2.** Динамика частоты биения ресничек (ЧБР)
- **Figure 2.** Dynamics of the ciliary beat frequency (CBF)



- **Рисунок 3.** Динамика показателей риноманометрии
- **Figure 3.** Changes in rhinomanometry measurements



Коризалия. Группа II применяла интраназальное введение физиологического раствора и сосудосуживающего препарата в течение недели. Группа III получала монотерапию препаратом Коризалия. Эффективность проводимого лечения базировалась на динамике субъективных и объективных критериев, которые оценивались по шкале ВАШ, эндоскопическому обследованию полости носа и носоглотки. По результатам исследования значимая положительная динамика субъективных данных отмечалась в Группе I по сравнению с детьми в Группе II и III. Применение препарата Коризалия в терапии острого ринита, с осложнением в виде тубарной дисфункции легкой степени доказывает свою эффективность, сравнимую с традиционными сосудосуживающими препаратами. В сочетании с регулярной ирригационной терапией применение Коризалии повышает клиническую эффективность терапии ринита в сочетании с тубарной дисфункцией, а за счет комбинированного противовоспалительного и мукоактивного действия и отсутствия побочных эффектов, присущих альфа-адреномиметикам, ее прием достоверно снижает риск возникновения осложнений острого инфекционного ринита у детей [12].

В клинике кафедры детской оториноларингологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова в 2014–2015 гг. проводился сравнительный анализ эффективности применения препарата Коризалия по сравнению с традиционным лечением острым инфекционным риносинуситом.

В исследовании принимало участие 24 ребенка с острым риносинуситом, которые были распределены по 12 человек в основную и контрольную группы. Пациенты основной группы получали монотерапию препаратом Коризалия, пациенты контрольной группы – комплексное лечение (деконгестант, ирригационная терапия, антигистаминный препарат). Длительность лечения составляла 1 неделю. По динамике субъективных и объективных показателей были сделаны следующие выводы: уже на 3-е сутки от начала лечения препаратом Коризалия достигалась положительная динамика клинических симптомов, а именно в 2 раза уменьшались проявления ринита (заложенность носа, ринорея, головные боли). Таким образом, монотерапия препаратом Коризалия дает статистически более выраженный положительный эффект лечения, чем проводимая традиционная терапия, что позволяет рекомендовать препарат к применению в комплексной терапии инфекционных ринитов в детской практике [13].

Исследования, проводимые под руководством профессора Е.Ю. Радциг, доказали эффективность использования препарата Коризалия в лечении острых ринитов у детей. На кафедре оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова в Москве было проведено исследование среди пациентов детского возраста. Основная группа получала монотерапию препаратом Коризалия, контрольная группа – сосудосуживающую терапию и физиотерапевтические процедуры.

# РИНИТЫ?

## ЗАЛОЖЕННОСТЬ НОСА?

КОРИЗАЛИЯ ПРИ СОВМЕСТНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ С ДЕКОНГЕСТАНТАМИ УСИЛИВАЕТ ДЕЙСТВИЕ ТЕРАПИИ, ПОЗВОЛЯЯ БОЛЬШИНСТВУ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ РИНИТОМ ВЫЛЕЧИТЬ НАСМОРК УЖЕ К 3 ДНЮ ЛЕЧЕНИЯ<sup>1,2</sup>

- ✓ Способствует устранению заложенности носа<sup>1,2</sup>
- ✓ Помогает восстановлению мукоцилиарного клиренса назального эпителия<sup>1</sup>
- ✓ Сочетается с другими препаратами<sup>1,2</sup>
- ✓ Обладает высоким профилем безопасности<sup>1,2</sup>



1. Гепле Н.А., Фарбер И.М., Озерская И.В., Малавина У.С., Малышева В.С., Бухаров Д.Г. Использование препарата Коризалия у детей с острым инфекционным и персистирующим аллергическим ринитом. Педиатрия. 2017;4(133):52-58.  
2. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шатапов В.А., Шервашидзе С.В. Острый ринит. Новые возможности терапии. Медицинский совет. 2017;8:14-19.

**BOIRON®**

Информация для медицинских работников. Реклама

Уже к 3-му дню в основной группе наступало улучшение состояния детей, тогда как в контрольной группе динамика выраженности симптомов уменьшалась только к 5-му дню. Результат лечения детей препаратом Коризалия оказался достоверно лучше, чем у пациентов, применяющих традиционную терапию сосудосуживающими препаратами [14].

По результатам вышеприведенных исследований, на фоне терапии комплексным препаратом Коризалия у детей с острым инфекционным ринитом была зарегистрирована равномерная стойкая статистически значимая положительная динамика клинической картины заболевания начиная с первых дней терапии. Ни в одном исследовании не было выявлено побочных эффектов. Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата.

Монотерапия или добавление в схему терапии пациентов с острым инфекционным ринитом (ОРВИ) препарата Коризалия позволяет достигнуть положительных

результатов лечения как в виде уменьшения общеклинических проявлений, так и купировать основные симптомы заболевания: ринореи, заложенности носа, отека слизистой носовой полости. Полученные результаты позволяют судить о генезе быстрого позитивного влияния Коризалии на лечение острого инфекционного ринита и симптомо-комплекс ОРВИ, который связан с противовоспалительным, антисекреторным и детоксикационным эффектом препарата.

Необходимо отметить, что Коризалия включена в методические рекомендации национальной ассоциации оториноларингологов 2017 г. для лечения ринитов.

Таким образом, на основании многочисленных исследований, подтверждающих высокий профиль эффективности и безопасности, препарат Коризалия рекомендует к широкому применению в лечении острого инфекционного ринита у детей в оториноларингологической и общеклинической практике.



Поступила/Received 27.01.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Информационный бюллетень ВОЗ № 310 (июль 2015 г.) Банк данных Глобальной обсерватории здравоохранения. [Электронный ресурс] URL: <http://www.who.int/gho/database/ru> (дата обращения: 15.03.2019) [WHO Newsletter No. 310 (July 2015) Global Health Observatory Data Repository. [Electronic resource] URL: <http://www.who.int/gho/database/ru> (access date: 15.03.2019)] (In Russ.)
- Банк документов. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс] URL: <http://old.rosminzdrav.ru/docs> (дата обращения: 15.03.2019) [Bank of documents. Ministry of Health of the Russian Federation. [Electronic resource] URL: <http://old.rosminzdrav.ru/docs> (access date: 15.03.2019)] (In Russ.)
- Жукова Л. Дифференциальный диагноз, лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций. *Врач*. 2010;10:2-6. [Zhukova L. Differential diagnosis, treatment and prevention of acute respiratory viral infections. *Vrach*. 2010;10:2-6.] (In Russ.)
- Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенов факторов. *Вестник оториноларингологии*. 2000;3:60-64. [Ryzansev S.V., Khmel'nitskaya N.M., Tyrnova E.V. The role of the mucous membrane in the protection of ENT organs from antigenic potentially pathogenic factors. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2000;3:60-64.] (In Russ.)
- Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Власова Н.П. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время. *Лечащий врач*. 2013;1:52. [Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Vlasova N.P. The possibilities for the treatment of patients with acute respiratory viral infections at the present time. *Lechaschy Vrach*. 2013;1:52.] (In Russ.)
- Заплатников А.Л. Безопасное применение назальных сосудосуживающих препаратов у детей. *ПМЖ*. 2008;18: 1207-1208. [Zaplatnikov A.L. The safe use of nasal vasoconstrictors in children. *PMJ*. 2008;18:1207-1208.] (In Russ.)
- Старостина С.В., Селезнева Л.В. Применение комплексных препаратов у пациентов с острым вирусным риносинуситом. Медицинский совет. 2018;8:94-97. [Starostina S.V., Selezneva L.V. The use of combination drugs in patients with acute viral rhinosinusitis. *Meditsinsky Sovet*. 2018;8:94-97. doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-94-97.] (In Russ.)
- Носуля Е.В. Медикаментозный ринит. *Вестник оториноларингологии*. 2017;3:84-90. [Nosulya E.V. Rhinitis medicamentosa. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2017;3:84-90. doi: 10.17116/otorino201782384-90.] (In Russ.)
- Радциг Е.Ю., Селькова Е.П., Богомилский М.Р., Гренкова Т.А., Ермилова Н.В., Маскаева М.И., Сапаева Н.В. Эффективность комплексных гомеопатических препаратов в период сезонного всплеска заболеваемости. *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)*. 2007;2:13-18. [Radtsig E.Yu., Sel'kova E.P., Bogomilsky M.R., Grenkova T.A., Ermilova N.V., Maskaeva M.I., Sapaeva N.V. The efficacy of complex homeopathic medicines during the seasonal upsurge of morbidity. *Consilium Medicum. Peditria. (Pril.)*. 2007;2:13-18.] (In Russ.)
- Карпова Е.П., Тулупов Д.А. О роли комплексных гомеопатических препаратов в симптоматической терапии ОРВИ у детей. *Детская оториноларингология*. 2013;2:38-41. [Karpova E.P., Tulupov D.A. The role of complex homeopathic medicines in the symptomatic treatment of acute respiratory viral infections in children. *Detskaya Otorinolaringologia*. 2013;2:38-41.] (In Russ.)
- Геппе Н.А., Фарбер И.М., Озерская И.В., Малявина У.С., Малышев В.С., Бухаров Д.Г. Использование препарата Коризалия у детей с острым инфекционным и персистирующим аллергическим ринитом. *Доктор.Ру. Педиатрия*. 2017; 4: 52-58. [Geppe N.A., Farber I.M., Ozyorskaya I.V., Malyavina U.S., Malyshov V.S., Bukharov D.G. Use of Coryzalia in children with acute infectious and persistent allergic rhinitis. *Doctor.Ru. Peditria*. 2017;4:52-58.] (In Russ.)
- Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Божатова М.П., Карпычева И.Е. Новый подход к лечению острого ринита у детей с тубарной дисфункцией. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;33:74-79. 2222 [Karpova E.P., Tulupov D.A., Bozhatova M.P., Karpycheva I.E. A new approach to the treatment of acute rhinitis in children with tubular dysfunction. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2011;33:74-79.] (In Russ.)
- Гарашенко Т.И., Ильенко Л.И., Ревякина В.А., Карнеева О.В., Гарашенко М.В. Возможности гомеопатической терапии в лечении инфекционных и аллергических ринитов у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(6):45-51. [Garashchenko T.I., Il'enko L.I., Revyakina V.A., Karneeva O.V., Garashchenko M.V. Possibilities for the homeopathic therapy in the treatment of infectious and allergic rhinitis in children. *Voprosy Prakticheskoi Peditrii*. 2016;11(6):45-51. doi: 10.20953/1817-7646-2016-6-45-51.] (In Russ.)
- Радциг Е.Ю., Гарашенко Т.И., Богомилский М.Р. О возможности монотерапии ринита различной этиологии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;1:65-66. [Radtsig E.Yu., Garashchenko T.I., Bogomilsky M.R. Possibilities for the monotherapy of rhinitis of different etiology. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2008;1:65-66.] (In Russ.)

# Современные методы оценки морфофункционального состояния

## РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

**А.В. ГУРОВ<sup>1,2</sup>, Л.М. МИХАЛЕВА<sup>3</sup>, М.В. ГОРДИЕНКО<sup>1</sup>, А.Г. ЕРМОЛАЕВ<sup>1</sup>, З.В. МУРЗАХАНОВА<sup>1</sup>, Д.Л. МУРАТОВ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы: 117152, Россия, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека»: 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

### Информация об авторах:

**Гуров Александр Владимирович** – д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии лечебного факультета имени академика Б.С. Преображенского и кафедры микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии, клинических исследований и научного прогнозирования государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: + 7(916) 138-11-98; e-mail: alex9999@inbox.ru

**Михалева Людмила Михайловна** – д.м.н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», зав. патологоанатомическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

города Москвы «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(903) 621-44-57, e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

**Гордиенко Мария Владимировна** – аспирант кафедры оториноларингологии лечебного факультета имени академика Б.С. Преображенского и кафедры микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(925) 059-32-52; e-mail: mashunia\_07@bk.ru

**Ермолаев Александр Геннадьевич** – аспирант кафедры оториноларингологии лечебного факультета имени академика Б.С. Преображенского и кафедры микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: +7(903) 761-62-98;

e-mail: ermolaev2009@yandex.ru

**Мурзаханова Зульфия Ваизовна** – аспирант кафедры оториноларингологии лечебного факультета имени академика Б.С. Преображенского и кафедры микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 534-76-73; e-mail: z-u-l-4-i-k@mail.ru

**Муратов Дмитрий Леонидович** – к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии лечебного факультета имени академика Б.С. Преображенского и кафедры микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (910) 467-06-07; e-mail: alex9999@inbox.ru

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены сведения о преимуществах и возможностях современных методов патоморфологических исследований, применяемых в оториноларингологии, не только позволяющих дифференцировать различные формы патологических процессов, но и дающих представление об изменении их физиологических функций, а также возможность проследить за этапностью процессов регенерации. Особое внимание в статье уделено возможностям иммуногистохимического метода исследования.

**Ключевые слова:** иммуногистохимическое исследование в оториноларингологии, регенерация барабанной перепонки, хронизация воспаления в среднем ухе, хроническое воспаление небных миндалин

**Для цитирования:** Гуров А.В., Михалева Л.М., Гордиенко М.В., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В., Муратов Д.Л. Современные методы оценки морфофункционального состояния различных органов и тканей в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2019; 8: 43-47. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-43-47>.

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

# Modern methods of assessment of morphofunctional state

## OF VARIOUS ORGANS AND TISSUES IN OTOLARYNGOLOGY

**Aleksander V. GUROV<sup>1,2</sup>, Lyudmila M. MIKHALEVA<sup>3</sup>, Maria V. GORDIENKO<sup>1</sup>, Alexander G. ERMOLAEV<sup>1</sup>, Zulfiya V. MURZAKHANOVA<sup>1</sup>, Dmitry L. MURATOV<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution «Sverzhnevsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute» of the Moscow Healthcare Department: 117152, Russia, Moscow, Zagorodnoe Shosse, 18a, Bldg. 2

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution Research Institute of Human Morphology: 117418, Russia, Moscow, Tsyurupy, 3

#### Author credentials:

**Gurov Aleksander Vladimirovich** – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Otorhinolaryngology of Preobrazhensky General Medicine Department and Chair for Microbiology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Senior Researcher, Department of Epidemiology, Clinical Research and Scientific Forecasting, State Budgetary Healthcare Institution «Sverzhnevsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute» of Moscow Healthcare Department; Tel.: + 7(916) 138-11-98; e-mail: alex9999@inbox.ru

**Mikhaleva Lyudmila Mikhaylovna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Federal State Budgetary Research Institution «Research Institute of Human Morphology», Head of the Pathoanatomical Department, State Budgetary Institution of Healthcare of the city

of Moscow «City Clinical Hospital No. 31 of the Moscow Health Department»; Tel.: +7(903) 621-44-57, e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

**Gordienko Maria Vladimirovna** – Dr. of Sci. (Med.), a postgraduate student of Chair for Otorhinolaryngology of Preobrazhensky General Medicine Department and Chair for Microbiology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(925) 059-32-52; e-mail: mashunia\_07@bk.ru

**Ermolaev Alexander Gennadievich** – Dr. of Sci. (Med.), a postgraduate student of Chair for Otorhinolaryngology of Preobrazhensky General Medicine Department and Chair for Microbiology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov National Research Medical University» of the Ministry of Health

of the Russian Federation; Tel.: +7(903) 761-62-98; e-mail: ermolaev2009@yandex.ru

**Murzakhanova Zulfiya Vaizovna** – a postgraduate student of Chair for Otorhinolaryngology of Preobrazhensky General Medicine Department and Chair for Microbiology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (903) 534-76-73; e-mail: z-u-l-4-i-k@mail.ru

**Muratov Dmitry Leonidovich** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Otorhinolaryngology of Preobrazhensky General Medicine Department and Chair for Microbiology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (910) 467-06-07; e-mail: alex9999@inbox.ru

#### ABSTRACT

The article presents information about the advantages and possibilities of modern methods of pathomorphological assessment used in otorhinolaryngology that not only allow to differentiate various forms of pathological processes, but also provide insight into the change in their physiological functions, as well as the opportunity to follow the stages of regeneration processes. Special attention is paid to the possibilities of the immunohistochemical method of assessment.

**Keywords:** immunohistochemical assay in otolaryngology, tympanic membrane regeneration, chronic inflammation in the middle ear, chronic inflammation of palatal tonsils

**For citing:** Gurov A.V., Mikhaleva L.M., Gordienko M.V., Ermolaev A.G., Murzakhanova Z.V., Muratov D.L. Modern methods of assessment of morphofunctional state of various organs and tissues in otolaryngology. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 43-47. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-43-47>.

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

Несмотря на наметившуюся тенденцию существенного прогресса развития медицины в последние десятилетия, а также разработку, внедрение и развитие новых медицинских технологий, позволяющих наиболее точно, быстро и эффективно диагностировать наличие патологического процесса в органах и тканях, воспалительные заболевания ЛОР-органов до сих пор остаются значимой проблемой здравоохранения практически всех стран мира [1, 2].

При этом достаточно высокий процент от общей патологии ЛОР-органов занимают острые воспалительные заболевания, часто приводящие не только к временной потере трудоспособности пациента, но и к хронизации воспалительного процесса, развитию стойких необратимых морфофункциональных изменений в структуре слизистой оболочки пораженного органа, не поддающиеся консервативному лечению. Развитие хронического течения изначально острого воспаления в большинстве случа-

ев является результатом неадекватного, несвоевременного начатого или незавершенного лечения острого процесса в его начальных фазах [3]. Помимо этого, во многом, если не в основном, хронизация воспалительных изменений обусловлена нарушением принципов неотложности и достаточности лечения острого воспаления. Также еще одним широко распространенным фактором, усугубляющим хронизацию острого воспаления ЛОР-органов, является преждевременное прекращение или уменьшение лечебного воздействия до наступления выздоровления (или окончания показанного курса лечения) [3, 4].

Стоит отметить, что вопросы диагностики, восстановления утраченных либо поврежденных тканей и органов в оториноларингологии относятся к важнейшим, не утратившим своей актуальности. Разработано большое количество различных методов и способов консервативного и хирургического лечения ЛОР-заболеваний. Однако остаются дискуссионными и недостаточно изученными опре-

деленные моменты дифференцировки клеточных структур, пролиферации в ходе воспалительных процессов, активности репаративных процессов, протекающих в различные сроки болезни и ремиссии, а также вопросы дифференциального диагноза между истинно воспалительными изменениями и другими формами патологических процессов [5–8].

Данные факты указывают на то, что проблема объективизации структурных изменений, а параллельно с этим и физиологических изменений тканей, возникающих в условиях как острого, так и хронического воспалительного процесса, остается нерешенной, а существующие методики, способы диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся различными патоморфологическими изменениями в оториноларингологии, не всегда эффективны, что может способствовать росту числа осложнений, а также онкологических заболеваний и снижению качества жизни больных [9–11]. Все это диктует необходимость более детального изучения специфики изменений citoархитектоники тканей, изменения присущих им физиологических функций в условиях повреждения и развития воспалительной реакции, а также процессов апоптоза и регенерации.

Одним из самых современных и передовых методов исследования и диагностики как ЛОР-патологии, так и других заболеваний в смежных медицинских специальностях в настоящее время является иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимическое исследование – особый вид исследования ткани организма человека, который предполагает использование специальных реактивов, которые представляют собой структуру антител, способных связываться в тканях организма человека с определенными патологически измененными участками (представляющими собой структуру антигена), тем самым позволяя судить, присутствует ли в ткани тот или иной вид патологического процесса или нет. Таким образом, врач-морфолог на молекулярном уровне может оценивать и анализировать присланный на исследование кусочек ткани организма человека и изучать его функциональную активность. С помощью данного метода можно оценить как клеточный состав воспалительного инфильтрата, так и состояние местной иммунной защиты слизистой оболочки.

Особое значение для изучения характера повреждения тканей в динамике имеет искусственное моделирование повреждения, в том числе и воспалительного характера, на лабораторных животных в условиях эксперимента, что позволяет отслеживать этапность процессов регенерации. Во всем мире в лабораторной практике в качестве модели для эксперимента чаще используют крыс и кроликов. Такой выбор неслучаен, поскольку данные лабораторные животные имеют сходное анатомо-гистологическое строение соединительнотканых образований различных органов и систем.

Барабанная перепонка данных животных также имеет сходное строение с барабанной перепонкой человека, при этом они имеют широкий наружный слуховой проход, что обуславливает доступность визуализации барабанной перепонки при отоскопическом исследовании.

Указанные животные являются выгодными объектами для изучения также и с точки зрения экономических затрат.

Барабанная перепонка крысы и кролика, так же как человека, состоит из двух частей: натянутой и ненатянутой, имеет те же слои: 1) эпидермальный слой ороговевающего плоского эпителия, 2) слой соединительной ткани, 3) слой эпителиальных клеток слизистой оболочки, представленный эпидермисом. Эпидермальный слой состоит из 3–5 клеточных слоев. Слой соединительной ткани содержит волокна, расположенные радиально ближе кнаружи, циркулярно ближе к внутреннему слою. Между этими слоями находятся тонкие косые волокна. Волокна соединительной ткани имеют сходство с коллагеновыми и эластиновыми волокнами. В ненатянутой части барабанной перепонки эластиновые волокна преобладают над коллагеновыми. В соединительной ткани барабанной перепонки располагается сеть сосудов микроциркуляторного русла. Внутренний слизистый слой барабанной перепонки непрерывно переходит в слизистую оболочку среднего уха, он состоит из реснитчатых столбчатых эпителиальных клеток. Ближе к периферии слизистый слой барабанной перепонки представлен многорядным мерцательным эпителием, а в центре барабанной перепонки – однослойный плоский или кубический эпителий. Знания строения клеточного состава барабанной перепонки необходимы для оценки динамики и особенностей регенерации барабанной перепонки [12].

Всем известны стадии заживления раневого повреждения: воспалительная реакция в ответ на альтерацию, пролиферация, реорганизация рубца. Ряд авторов сравнивают регенерацию барабанной перепонки с регенерацией кожи [13]. Еще в 1995 г. Broekaert D. описал ряд особенностей, характерных для регенерации барабанной перепонки: базальный слой эпидермальных клеток обладает способностью к синтезу ДНК и митозу, первой стадией заживления ран является воспаление, которое микроскопически выглядит как сквамозный гиперпластический эпителий на границе с перфорацией, с обильным образованием кератина [14]. A Boedts D. в 1995 г. в своих исследованиях указал на то, что при острой травме барабанной перепонки в толще эпителия по краю перфорации накапливается экссудат, состоящий из интерстициальной жидкости, крови и лимфы, из которого впоследствии образуется уплотненный слой, обеспечивающий благоприятную среду для заживления раны. При этом на расстоянии около 2 мм от края перфорации барабанной перепонки он наблюдал эпителиальные клетки, которые находились в состоянии митоза, в наибольшем количестве в области прикрепления рукоятки молоточка к барабанной перепонке [15]. Вторая стадия заживления ран – пролиферативная, которая характеризуется пролиферацией и миграцией плоского эпителия, фибробластов, клеток кубического эпителия. Maria S. в 2010 г. в своей работе описала микроскопические особенности регенерации тканей барабанной перепонки после травматической перфорации в различных участках барабанной перепонки в эксперименте на крысах: область прикрепления рукоятки молоточка к барабанной перепонке

автор указал как центр роста кератиноцитов, поскольку именно в этой области была отмечена наибольшая митотическая активность эпителиальных клеток, фибробластов, быстрый рост эпителиальных клеток, кровеносных сосудов по сравнению с отдаленными от области прикрепления рукоятки молоточка частями барабанной перепонки. Некоторые авторы считают, что к центру пролиферации также можно отнести кольцевидную связку барабанной перепонки, однако частичное иссечение рукоятки молоточка приводит к незаживающей перфорации барабанной перепонки, этот факт указывает на то, что именно рукоятка молоточка является центром пролиферационной активности. Это наблюдение показывает, что вмешательства, подразумевающие улучшение регенерации перфорации барабанной перепонки, должны быть сконцентрированы на области прикрепления рукоятки молоточка, а не на месте перфорации перепонки [16].

Для оценки пролиферативной способности тканей барабанной перепонки в условиях острого среднего отита Шевлюк Н.Н. и соавт. применили в своей работе гистохимическое исследование с периодатом калия и реактивом Шиффа по Мак Манусу с контролем амилазы. Результат анализа морфофункциональной характеристики тканей барабанной перепонки на этапах воспаления демонстрировал наличие выраженной пролиферативной активности [17]. В ходе исследования выявляли экспрессию про- и антиапоптотических белков (p53, bcl-2). Для идентификации клеток с признаками пролиферативной активности применяли иммуноцитохимическую реакцию с моноклональными антителами KI-67 с использованием реактивов. Результат анализа морфофункциональной характеристики тканей барабанной перепонки на этапах воспаления демонстрировал наличие выраженной пролиферативной активности [17].

Для оценки клеточного состава воспалительного инфильтрата слизистой оболочки среднего уха в настоящее время также применяют иммуногистохимическое исследование с антителами к CD68 (макрофаги), к CD138 (плазматические клетки), к CD45 (общий лейкоцитарный антиген). Возрастание количества макрофагов и их активность особенно характерны для декомпенсированных воспалительных процессов. Для плазматических клеток характерна высокая скорость синтеза и секреции антител, что отличает их от предшественников (В-лимфоцитов). Хорошо развитый секреторный аппарат данных клеток позволяет синтезировать и секретировать несколько тысяч молекул иммуноглобулинов в секунду. Количество плазматических клеток увеличивается при различных инфекционно-аллергических и воспалительных заболеваниях. Плазматические клетки имеют многоэтапный путь развития, характерной чертой которого является то, что их предшественники могут выступать в роли самостоятельных иммунокомпетентных клеток. Скопление лейкоцитов в тканях свидетельствует о выраженности остроты воспалительного процесса.

Наряду с объективными сложностями, которые возникают при проведении патоморфологического исследования элементов среднего уха, существует целый ряд

проблем, связанных с изучением структур небных миндалин при их патологических изменениях. Небные миндалины, как самые крупные лимфоидные образования глотки, являются важными органами в формировании как местного, так и общего иммунитета. В то же время анатомические особенности небных миндалин, в частности наличие глубоко ветвящихся крипт (4–5 порядков), не только играют ключевую роль в физиологических функциях миндалин, но и активно способствуют формированию и развитию патологических процессов.

Самой распространенной патологией небных миндалин является хронический тонзиллит [18]. Несмотря на частоту встречаемости, разность подходов к диагностике, а тем более к лечению данной патологии огромна. Все это не в последнюю очередь обусловлено недостаточной изученностью цитоархитектоники небных миндалин в норме и при хронической тонзиллярной патологии. С этой проблемой отчасти позволяют справиться современные методики исследования, позволяющие оценить не только характер патоморфологических изменений в миндалинах, но и их функциональную активность, в частности методика иммуногистохимического исследования.

Имеющиеся литературные данные в области проблемы хронического воспаления в небных миндалинах отличаются отсутствием исследований с большой выборкой, а также исследований, отражающих этапность развития воспаления в данных органах. В качестве контрольной группы в современных исследованиях чаще всего используются небные миндалины от пациентов с наличием гипертрофических изменений, с лабораторно подтвержденным отсутствием  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А. При этом в группе пациентов с хроническим тонзиллитом отбираются небные миндалины от больных с различными формами данного заболевания в соответствии с классификацией Б.С. Преображенского и В.Т. Пальчуна.

Обобщенные литературные данные исследования небных миндалин с использованием метода иммуногистохимии и различными антителами представляют следующую картину. Исследование маркера пролиферации клеток Ki-67 демонстрирует наличие положительного результата у пациентов с хроническим тонзиллитом с одинаковой локализацией, с преобладанием накопления в области зародышевого центра. В миндалинах с признаками гипертрофического тонзиллита такие клетки численно преобладают в зоне зародышевого центра и по периферии фолликула со статистически достоверной разницей [15].

По результатам исследования маркеров антиапоптотической активности клеток Bcl-2 и сурверина были получены данные, что экспрессия Bcl-2 преобладает по периферии фолликулов и увеличена в клетках у пациентов с хронической тонзиллярной патологией. Экспрессия сурверина преобладает в зародышевом центре и также увеличена в клетках небных миндалин с признаками хронического тонзиллита [19].

Исследование маркеров апоптотической активности клеток Fas/CD95, каспазы-3, Fas: Fas/CD95 демонстрирует тот факт, что положительные клетки присутствуют в

обоих исследуемых группах с преобладанием в клетках зародышевого центра. Каспаза-3 преобладает в миндалинах у пациентов с хроническим тонзиллитом. Факт экспрессируется без отличий в группах как с гипертрофическим, так и с хроническим тонзиллитом [19].

В Т-лимфоцитах экспрессируется 8 из 10 TLR-рецепторов, из которых экспрессия TLR-1, 2, 5, 9, 10 наиболее выражена. Клетки CD8<sup>+</sup> (Т-киллеры) экспрессируют TLR-рецепторы слабее, чем CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы). При этом CD4<sup>+</sup> демонстрируют значительно более высокие уровни TLR-1 и TLR-9, чем CD8<sup>+</sup>, а экспрессия TLR-3 значительно выше в CD8<sup>+</sup>-клетках. При сравнении экспрессии TLR в миндалинах пациентов, инфицированных БГСА, и пациентов контрольной группы выявляются достоверные различия: клетки CD8<sup>+</sup> миндалин с хроническим тонзиллитом увеличивают экспрессию TLR-2, 3, 5, а CD4<sup>+</sup> снижают экспрессию TLR-9 [20]. TLR присутствуют в эпителиаль-

ных клетках небных миндалин, в первую очередь в криптальном и люминарном эпителии [21, 22]. Результаты данных исследований позволяют четко дифференцировать гипертрофические процессы, возникающие в лимфоидной ткани, и воспалительные изменения в структуре миндалин.

Таким образом, развитие фундаментальных и прикладных научных исследований в области изучения морфофункционального состояния тканей при различных заболеваниях в оториноларингологии представляют собой новую веху в современной клинической науке. Данные, полученные в таких исследованиях, расширяют понимание механизмов развития патологических изменений и процессов регенерации при них, а также способствуют выбору наиболее эффективной тактики лечения, что, в свою очередь, улучшает качество жизни пациентов и оптимизирует экономические затраты.



Получила/Received 25.02.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Богданов Б.А. Медико-социальные последствия воспалительных заболеваний среднего уха и системный подход по лечению этих заболеваний: дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005. 22 с. [Bogdanov B.A. Medical and social impact of inflammatory diseases of the middle ear and a systematic approach to the treatment of these diseases: extended abstract of Cand. Sci. (Med.) Dissertation. Novosibirsk, 2005. 22 p.] (In Russ).
- Лучихин Л.А., Магомедов М.М., Горбачева В.А. Эффективность ушных капель «Отофа» и «Полидекса» при лечении воспалительных заболеваний уха. *Вестник оториноларингологии*. 1999;4:32–5. [Luchikhin L.A., Magomedov M.M., Gorbachev V.A. The efficacy of Otof and Polydexa ear drops in the treatment of inflammatory diseases of the ear. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 1999;4:32–5.] (In Russ).
- Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Магомедов М.М. Практическая оториноларингология. М., 2006. 367 с. [Palchun V.T., Luchikhin L.A., Magomedov M.M. Practical otorhinolaryngology. M., 2006. 367 p.] (In Russ).
- Пальчун В.Т. Предупредить хронизацию и осложнения острого воспаления ЛОР-органов. *Вестник оториноларингологии*. 2009;2:4–6. [Palchun V.T. How to prevent chronization and complications of acute inflammation of the upper respiratory tract. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2009;2:4–6.] (In Russ).
- Асташенко С.В., Аникин И.А. Реоперации при хроническом гнойном среднем отите: основные причины. *Российская оториноларингология*. 2011;2:202–204. [Astashenko S.V., Anikin I.A. Reoperation in chronic purulent otitis media: the main reasons. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2011;2:202–204.] (In Russ).
- Долгов В.А., Шевлюк Н.Н., Иванова Н.И., Лунькова Л.Б., Чесноков В.П., Мажарцева Н.А. Морфофункциональная характеристика тканей барабанной перепонки и результаты миринопластики на разных сроках ремиссии хронического гнойного среднего отита. *Практическая медицина*. 2015;2(87):60–63. [Dolgov V.A., Shevlyuk N.N., Ivanova N.I., Lunkova L.B., Chesnokov V.P., Mazhartseva N.A. Morphofunctional characteristics of the tympanic membrane tissues and the results of myringoplasty at different periods of remission of chronic suppurative otitis media. *Prakticheskaya Meditsina*. 2015;2(87):60–63.] (In Russ).
- Косяков С.Я., Коршок В.В., Пчеленок В.В. Результаты закрытых типов операции при хроническом среднем отите с холестеатомой. *Российская ринология*. 2012;20(2):42. [Kosyakov S.Ya., Korshok V.V., Pchelenok V.V. The outcomes of closed surgery in chronic otitis media with cholesteatoma. *Rossiyskaya Rinologiya*. 2012;20(2):42.] (In Russ).
- Шербакова Я.Л., Янов Ю.К., Кузовков В.Е., Мегрелишвили С.М. Нарушения слуха и методы их коррекции. *Российская оториноларингология*. 2014;6:104–110. [Shcherbakova Ya.L., Yanov Yu.K., Kuzovkov V.E., Megrelishvili S.M. Hearing disorder and methods for correction. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2014;6:104–110.] (In Russ).
- Тарасов Д.И., Федорова О.К., Быкова В.П. Заболевания среднего уха: руководство для врачей. М.: Медицина, 1988. 288 с. [Tarasov D.I., Fedorova O.K., Bykova V.P. Diseases of the middle ear: a guide for practitioners. M.: Medicine, 1988. 288 p.] (In Russ).
- Кротов Ю.А. Миринопластика при обширных перфорациях барабанной перепонки. *Вестник оториноларингологии*. 2001;5:57–59. [Krotov Yu.A. Myringoplasty in extensive perforations of the tympanic membrane. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2001;5:57–59.] (In Russ).
- Onal K. et al. A multivariate analysis of otological, surgical and patient-related factors in determining success in myringoplasty. *Clin Otolaryngol*. 2005;30(2):115–20.
- Шевлюк Н.Н., Стадников А.А. Представления о тканях. История и современность. *Морфология*. 2014;145(2):74–78. [Shevlyuk N.N., Stadnikov A.A. Visions of the tissues. The past and the present. *Morfologia*. 2014;145(2):74–78.] (In Russ).
- Broekaert D. The tympanic membrane: a biochemical updating of structural components. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1995;49:127–137.
- Boedts D. Tympanic membrane perforations. *Acta Otorhino-laryngol Belg*. 1995;49:149–158.
- Maria et al. Tympanic Membrane Healing Histology. *Laparoscope*. 2010;120:2060–2065.
- Boedts D. The tympanic epithelium in normal and pathological conditions. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1978;32:295–419.
- Шевлюк Н.Н., Долгов В.А. Морфофункциональная характеристика тканей барабанной перепонки в процессе развития экспериментального среднего отита. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;23(3):143–148. doi:10.12737/21760. [Shevlyuk N.N., Dolgov V.A. Morphofunctional characteristics of the tympanic membrane tissues in the process of developing experimental otitis media. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy*. 2016;23(3):143–148. doi:10.12737/21760.] (In Russ).
- Каспранская Г.П., Лопатин А.С. Хронический тонзиллит: разные взгляды на проблему. *Медицинский совет*. 2013;5-6:69–71. [Kaspranskaya G.P., Lopatin A.S. Chronic tonsillitis: different views on the problem. *Meditsinsky Sovet*. 2013;5-6:69–71.] (In Russ).
- Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. «Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015 Oct;35(4):277–84.
- Månsson A., Adner M., Höckerfelt U., Cardell L.O. A distinct Toll-like receptor repertoire in human tonsillar B cells, directly activated by PamCSK, R-837 and CpG-2006 stimulation (Immunology. 2006 Aug;118(4):539–48. Epub 2006 Jun 16).
- Хафизова Ф.А. Дис. ... д-ра мед. наук. 2012. [Khafizova F.A. Dissertation of Dr. of Sci. (Med.). 2012.] (In Russ).
- Lange M.J., Lasiter J.C., Misfeldt M.L. Toll-like receptors in tonsillar epithelial cells. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Apr;73(4).

# Особенности поражения ЛОР-органов

## У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

**В.М. СВИСТУШКИН<sup>1</sup>, Э.В. СИНЬКОВ<sup>1</sup>, Г.Л. ШУМКОВА<sup>1</sup>, Е.Л. АМЕЛИНА<sup>2</sup>, С.А. КРАСОВСКИЙ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, улица Большая Пироговская, д. 6, стр.1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»: 115682, Россия, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

### Информация об авторах:

**Свистушкин Валерий Михайлович** – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Синьков Эдуард Викторович** – к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(499) 248-55-38; e-mail: 1178461@mail.ru

**Шумкова Галина Леонидовна** – аспирант

кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), научный сотрудник Центра муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства» на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru

**Амелина Елена Львовна** – к.м.н., зав. лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения

«Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; тел.: +7 (499) 780-08-06; e-mail: eamalina@mail.ru

**Красовский Станислав Александрович** – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: +7 (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Среди заболеваний ЛОР-органов у пациентов с муковисцидозом превалирует полипозный риносинусит. Застой инфицированной густой слизи в околоносовых пазухах и нарушение носового дыхания усугубляет тяжесть течения бронхолегочной патологии. Необходимо своевременное обследование и лечение патологии верхних дыхательных путей у пациентов с МВ. В хирургическом лечении методом выбора является расширенная FESS. Эта методика позволяет сохранить анатомию лицевого скелета и обеспечить дренаж околоносовых пазух. Наблюдение ЛОР-врачом и консервативное лечение полипозного риносинусита должно проводиться в течение всей жизни пациента с МВ. Необходимо постоянное использование местной муколитической и антибактериальной терапии. Методом доставки лекарственных средств может служить компрессорный ингалятор с режимом для околоносовых пазух.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, полипозный риносинусит

**Для цитирования:** Свистушкин В.М., Синьков Э.В., Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Красовский С.А. Особенности поражения лор-органов у взрослых пациентов с муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2019; 8: 48-53. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-48-53>.

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

# Features of defeat of ent organs

## AT ADULT PATIENTS WITH CF

**Valery M. SVISTUSHKIN<sup>1</sup>, Eduard V. SINKOV<sup>1</sup>, Galina L. SHUMKOVA<sup>1</sup>, Elena L. AMELINA<sup>2</sup>, Stanislav A. KRASOVSKY<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency»: 115682, Russia, Moscow, Orekhovy Boulevard, 8

### Author credentials:

**Svistushkin Valery Michailovich** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M.

Sechenov», Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Sinkov Eduard Victorovich** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(499) 248-55-38; e-mail: 1178461@mail.ru.

**Shumkova Galina Leonidovna** – Postgraduate student of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education of the First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

(Sechenov University), Researcher at the Cystic Fibrosis Center of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency» on the basis of the State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow «D.D. Pletnev City Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow»; tel.: +7(499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru

**Amelina Elena Lvovna** – Cand. of Sci. (Med.), Deputy Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency»; tel.: +7 (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

**Krasovsky Stanislav Alexandrovich** – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, the Cystic Fibrosis Laboratory, the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency»; a pulmonologist, the 2nd Pulmonology Department of the State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow «Pletnev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow»; Senior Researcher, the Research Clinical Cystic Fibrosis Department, the Federal State Budgetary Research Institution «Medical Genetic Research Center»; tel.: +7(495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

## ABSTRACT

Among diseases of ENT organs at patients with the CF prevails chronic rhinosinusitis. Stagnation of the infected dense slime in the paranasal sinus and violation of nasal breath aggravates weight of a course of lung pathology. Timely inspection and treatment of pathology of the top airways at patients with CF is necessary. In surgical treatment method of a choice is expanded FESS. This technique allows to keep anatomy of a facial skeleton and to provide a drainage the paranasal sinus. Supervision by the ENT specialist and conservative treatment of a chronic rhinosinusitis has to be carried out during all life of the patient with CF. Continuous use of local mukolitic and antibacterial therapy is necessary. As method of delivery of medicines the compressor inhaler with the mode for the chronic rhinosinusitis can serve.

**Keywords:** Cystic Fibrosis, chronic rhinosinusitis

**For citing:** Svistushkin V.M., Sinkov E.V., Shumkova G.L., Amelina E.L., Krasovsky S.A. Features of defeat of ENT organs at adult patients with CF. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 48-53. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-48-53>.

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

**М**уковисцидоз (МВ) – это самое распространенное в мире моногенное заболевание с тяжелым течением и прогнозом. Благодаря достижениям современной клинической медицины, средняя продолжительность жизни пациентов с МВ в настоящее время в мире превысила 40 лет [1, 2]. Причиной развития МВ являются мутации гена МВТР (CFTR) – муковисцидоз-зависимого трансмембранного регулятора (cystic fibrosis transmembrane regulator), являющегося мембранным белком, располагающимся на поверхности большинства эпителиальных клеток и функционирующим как цАМФ-зависимый хлорный канал. При нарушении функционирования МВТР наступает сгущение всех видов слизистых секретов организма, что выражается в нарушении работы большинства органов и систем. В России, по данным разных авторов, выявлено более 80 различных мутаций гена МВТР. В зависимости от механизма нарушения функции МВТР, мутации его гена делятся на 5 классов. Тяжесть клинических проявлений заболевания напрямую зависит от класса мутации [2]. Самой распространенной мутацией в мире и в нашей стране является «тяжелая» F508del: в целом по России ее аллельная частота равна 52,21%, в Московском регионе она составляет 53,05% [3]. Данная мутация приводит к нарушению синтеза молекулы МВТР и вызывает раннее развитие тяжелых кишечных и легочных проявлений МВ. Ученые разных стран неоднократно пытались выявить так называемый «синоназальный»

генотип муковисцидоза, однако выводы, сделанные на основании небольших выборок пациентов, являются разноречивыми и не позволяют говорить о взаимосвязи тяжести мутации и тяжести клинических проявлений риносинусита у пациентов с МВ [2, 4–7]. Генетические исследования X. Wang показали, что мутации МВТР разных классов, приводящие к муковисцидозу, являются главным предрасполагающим фактором в развитии патологии полости носа и околоносовых пазух [8].

Основной патологией ЛОР-органов у больных МВ является полипозный риносинусит (ПРС), который со временем в 100% случаев приобретает хроническое течение [4, 5, 9, 10], у взрослых больных принимая форму полипозно-гнояного пансинусита. Самое раннее упоминание о полипах полости носа при МВ относится к 1959 г. М.Н. Лurie при осмотре 650 пациентов с МВ разного возраста обнаружил у 43 из них полипы полости носа. Настораживающими в этом отношении признаками являлись изменение формы лицевого скелета – расширение переносицы и тенденция к рецидивирующему течению болезни [2]. Только в 2000-х годах нашего века исследования в этой области продолжились.

Респираторный эпителий, покрывающий поверхность верхних и нижних дыхательных путей, имеет одинаковое строение. Следовательно, у пациентов с муковисцидозом (МВ), наряду с бронхиальным деревом, в воспалительный процесс вовлекаются верхние отделы дыхательных путей,

при этом развивается хронический риносинусит (ХРС), который снижает качество жизни, ухудшает прогноз и усугубляет течение бронхолегочной патологии. Нормальные механизмы эвакуации слизи (ее реологические свойства – вязкотекучесть, разделение слоев геля, наличие мукоцилиарного клиренса) из полости носа и околоносовых пазух у таких больных полностью нарушены. Вследствие неполноценности механизмов защиты эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей при МВ имеет место ранняя колонизация гноеродными бактериями полости носа и околоносовых пазух с формированием биопленок [2, 5, 9]. Склонность к асептическому воспалению, усиление иммунного ответа и незавершенный фагоцитоз с распадом фагоцитов приводят к скоплению вязкого содержимого во всех анатомических резервуарах, которыми являются как бронхоэктазы, так и околоносовые пазухи с полостью носа [5, 11]. Тяжесть ХРС усугубляется с течением времени и напрямую коррелирует с возрастом больного. При риноскопии выявляются отличительные черты МВ-гипертрофированные застойные синюшно-багровые нижние носовые раковины в сочетании с признаками гнойного риносинусита.

Убедительных литературных данных о частоте распространения другой патологии со стороны ЛОР-органов у пациентов с МВ нет. Некоторые виды заболеваний описываются в связи с хроническим воспалением околоносовых пазух. При этом такие проявления, как искривление перегородки носа, аденоиды, являющиеся predisposing факторами в развитии хронического риносинусита, встречаются среди больных МВ с той же частотой, что и в общей популяции. Такая патология, как тубоотиты, хронические ларингиты, наоборот, являются следствием инфекции, персистирующей в полости носа и околоносовых пазух.

По данным исследователей Британской академии офтальмологии и отоларингологии, 4% больных МВ имеют нарушения слуха, чаще кондуктивного характера, связанные с экссудативным средним отитом и дисфункцией слуховой трубы [12]. На фоне широкого применения аминогликозидных антибиотиков при МВ нейросенсорная потеря слуха является ожидаемым осложнением, однако, как показали исследования В.В. Барияля (2012), B. Forman-Franco (1979) и W. Fritze (1973), хроническая нейросенсорная тугоухость среди пациентов с МВ встречается не чаще, чем среди всей общей популяции [13–15].

Хронический тонзиллит и фарингит у больных МВ встречается крайне редко [5]. Эта патология нехарактерна для больных МВ, что, возможно, связано с постоянным проведением пациентам местной и системной антибактериальной терапии.

По данным Oomen K. с соавт., поражение легких и синоназальной области при МВ встречается в 90–100% случаев [9]. Практически у всех больных МВ компьютерная томография околоносовых пазух демонстрирует характерные для МВ воспалительные изменения. По данным регистра, в России полипозные изменения полости носа и околоносовых пазух были диагностированы в 2015 г. у 19,6% пациентов и уже у 20,46% за 2016 г. Из них

за 2015 г. – у 18,8% детей, за 2016 г. – у 18,95%. У взрослых за 2015 г. полипы носа были выявлены в 23,9% случаев, за 2016 г. – в 28,8%. Таким образом, у пациентов с МВ очевидна тенденция увеличения доли хронического полипозного риносинусита с возрастом.

По данным EPOS от 2012 г., у 40% больных МВ выявлены полипы носа. Частота встречаемости назального полипоза у пациентов с МВ, по литературным данным, определяется в 67% и зависит от возраста. Пик роста полипов приходится на возрастной интервал от 4 до 12 лет, а после 20 лет встречается реже [5, 16, 17]. Распространенность назального полипоза варьирует у детей от 6 до 48%. Для детей до 10 лет частота полипов носа составляет 15,2% [18–21]. По данным исследования M.C. Berkhout с соавт. [4], распространенность полипозного риносинусита у взрослых пациентов с МВ оценивается в 63%, среди них назальный полипоз встречается в 25% случаев.

Представляют интерес взаимовлияния микробиоты околоносовых пазух и бронхолегочной системы у пациентов с МВ. G. Herriksson с соавт. (2002) показали более высокую частоту инфицирования синегнойной палочкой нижних отделов дыхательных путей у больных муковисцидозом с ХРС, чем без него, а также рассматривают постназальный затек как наиболее важную причину развития инфекции в легких [10]. При этом микробиом пазух носа и мокроты у одного и того же пациента может существенно отличаться (совпадает по составу в 50% случаев). Даже при схожести флоры верхних и нижних дыхательных путей по видовому составу, различия в чувствительности к антибиотикам бактерий верхних и нижних дыхательных путей очень высоки (40–50%) [22]. Наиболее характерные возбудители хронических риносинуситов у пациентов с МВ – *S. aureus* (у детей и взрослых) и *Ps. aeruginosa* (у взрослых) [2, 5, 22–25]. По данным, полученным J. Godoy в 2011 г. и M. Berkhout в 2013 г., синегнойная палочка высеивается из отделяемого верхних дыхательных путей (ВДП) в 48–57% случаев, это самый часто высеиваемый из ВДП микроорганизм. Также установлено, что *Ps. aeruginosa* в 4% случаев продолжает высеиваться из ВДП после успешной эрадикации ее из легких и требует контроля и последующего лечения [22, 25]. Другие бактерии, колонизирующие околоносовые пазухи пациентов с МВ: *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter xylosoxidans* и *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* sp. Широко распространены также а-стрептококки и анаэробы [2, 5, 22, 26–28]. Грибковая флора включает *A. fumigatus*, *Bipolaris* spp., *Exserohilum* spp., *Penicillium* spp. и *Candida* [29]. По данным Rosenstein B., *Aspergillus* spp. обнаруживаются в аспиратах из пазух более чем у 40% взрослых больных МВ [30]. Методы ПЦР-диагностики, наравне с культуральными методами, все чаще применяются при обследовании образцов из дыхательных путей больных МВ. Материал для исследования необходимо забирать из полостей пазух носа путем промывания или активной аспирации.

Роль аллергии в патофизиологии полипозного риносинусита (ПРС) у пациентов с МВ неясна. Статистически

процент атопии у пациентов с МВ с полипами носа не отличается от такового без полипов носа и не отличается от данных по общей популяции [31, 32]. В целом основным механизмом формирования полипов полости носа принято считать перестройку слизистой оболочки в результате хронического воспаления аллергического (эозинофильного) характера в 80% случаев и в 20% нейтрофильного (неаллергического). При развитии полипоза у больных МВ, вероятнее всего, имеют место оба пути, однако нейтрофильное воспаление играет решающую роль. Изменение вязкоэластических свойств слизи является решающим фактором в развитии ПРС. Вязкая слизь понижает подвижность ресничек эпителия, обуславливая обструкцию, способствующую развитию локальной инфекции и хронического воспаления с перестройкой эпителия. Это сопровождается массивным притоком нейтрофилов и Th1-лимфоцитов с выделением цитокинов и других провоспалительных медиаторов: IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли TNF-альфа, молекул межклеточной адгезии ICAM-1). Патогенные бактерии сенсibiliзируют эпителий к TNF-альфа, что приводит к его массивной деструкции собственными фагоцитами, что усугубляет воспалительный процесс. Имеет место инактивация местного иммунитета (антимикробных протеинов: человеческого  $\beta$ -дефенсина-3 и кателицидин-связанного пептида LL-37, назального и бронхопульмонального протеина SPLUNC-1) [5, 9, 11, 20, 33, 34].

При инфекционном воспалении околоносовых пазух, чаще в виде пансинусита, у пациентов встречаются такие жалобы, как назальная обструкция, отделяемое из носа, потеря или снижение обоняния, головная боль разлитого характера, локальные головные боли (в проекции околоносовых пазух), постназальный затек. Большинство авторов указывают на эти симптомы как на важнейшие отоларингологические признаки хронического синусита и назального полипоза. Также имеют место понижение толерантности к физической нагрузке различной степени, храп, осиплость [5, 9, 13, 21, 31].

При осмотре пациента выявляется деформация лицевого скелета, расширение корня носа, проптоз [5, 9, 31]. Передняя риноскопия и эндоскопическое исследование позволяет выявить застой и гиперемия слизистой оболочки полости носа, количество и характер отделяемого из носа (серозное, слизистое, гнойное, кровянистое) и локализовать место поступления отделяемого в полость носа, при выявлении полипов определить их характер и размер, диагностировать медиальное выпячивание латеральной стенки полости носа [9–11, 35–37].

Для диагностики ПРС при МВ применяется мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), конуснолучевая КТ (КЛКТ) и реже МРТ. Рентгенологические изменения у пациентов с МВ определяются в очень раннем возрасте даже в случаях бессимптомного течения. 90–100% пациентов старше 8 месяцев уже имеют подтверждающие данное заболевание рентгенологические признаки, КТ-изображения показывают заполненные тотально околоносовые синусы [21, 38]. Это имеет большое значение, поскольку отсутствие таких изменений

является основанием усомниться в диагнозе «МВ». У взрослых могут встречаться такие специфические признаки, как гипоплазия лобных и клиновидных пазух, деминерализация крючковидного отростка, медиальное выпячивание латеральной стенки полости носа. Существует несколько томографических изменений, общих для пациентов с МВ, и триада, описанная Nishioka, сочетает следующие признаки: распространенный синоназальный полипоз, аплазия или гипоплазия лобных пазух, медиальный пролапс латеральной стенки полости носа. Характерная для этой патологии гипоплазия околоносовых пазух развивается в результате вторичных нарушений роста вследствие хронических инфекций и рано развившегося воспалительного процесса. Узурация кости латеральной стенки полости носа, предположительно, является следствием остеоита или давления, оказываемого полипами или утолщенной слизистой медиальной стенки пазухи, приводящего к формированию псевдомукоцеле. Наличие аплазии лобных пазух, а также затемнения верхнечелюстных и решетчатых пазух более чем в 75% случаев были оценены как патогномичный симптом МВ. Присутствие горизонтальных уровней жидкости в пазухах у данных пациентов очень редко, возможно, вследствие длительного течения заболевания и очень высокой вязкости слизи, которая заполняет полностью околоносовые пазухи [5, 21, 34, 35, 37–39]. Большинство пациентов с МВ имеют сниженное обоняние, которое полностью отсутствует у 8,6% [40].

Консервативное лечение включает в себя системную антибактериальную и противогрибковую терапию с учетом чувствительности возбудителей. Показано постоянное применение ингаляционных интраназальных глюкокортикостероидов. Важная часть консервативного лечения – топические препараты, которые доставляются в полость пазух носа при помощи компрессорного ингалятора с режимом для пазух носа (PARI SINUS). Препаратами для местного воздействия являются муколитики (дорназа альфа, гипертонический раствор 3–7% по 3 мл 1 или 2 раза в сутки), они должны поступать в полость пазух носа ежедневно, компенсируя природный недостаток вязкости слизи при МВ. Ингаляционная антибактериальная терапия, также доставляемая в пазухи через PARI SINUS, является методом эрадикации возбудителей (используются разрешенные к внутрисполостному введению препараты: тобрамицин 300 мг в сутки, тиамфеникол 1 г в сутки – курсами по 28 дней с перерывами 28 дней, при этом курсы ингаляций пазух носа и легких не должны совпадать) [5, 41–48].

У пациентов с МВ проводятся различные виды хирургических вмешательств. При МВ у пациентов имеется очень высокий уровень инфицирования околоносовых пазух и полости носа. Цель хирургического лечения – восстановить носовое дыхание и создать условия для адекватного дренирования околоносовых пазух на максимально долгий срок. Изолированная полипотомия проводится лишь в том случае, когда ввиду общего состояния пациента время проведения операции и ее объем ограничены [5]. По мнению большинства исследователей, у

детей до 16 лет радикальное объединение всех околоносовых пазух и полости носа с удалением носовых раковин и разрушением анатомического каркаса для роста черепа отрицательно сказывается на формировании лицевого скелета. Это может нарушить его пропорции и привести к изменению внешнего вида лица, а также структуры и функции полости носа и околоносовых пазух. В результате радикальной операции может возникнуть опущение орбит и гипоплазия околоносовых пазух [39]. Эндоскопическая функциональная риносинусхирургия (FESS) – малоинвазивный, органосохраняющий, физиологичный метод хирургического лечения заболеваний носа и околоносовых пазух, который широко применяется в настоящее время во всем мире. Рекомендован расширенный эндоскопический подход с расширением соустьев околоносовых пазух для обеспечения хорошего дренажа пазух и профилактики рубцового процесса. Хорошо зарекомендовали себя промывания пазух растворами антибиотиков через одноразовые катетеры 1 раз в месяц в послеоперационном периоде [5].

Радикальная хирургия при ПРС показана при осложненном синусите (внутричерепные и орбитальные осложнения), при отсутствии эффекта от FESS, при технической недоступности оперируемой зоны.

FESS проводится пациентам с МВ с сохраняющейся назальной обструкцией на фоне проводимого консервативного лечения, а также в тех случаях, когда имеются эндоскопические признаки анатомической обструкции,

имеет место взаимосвязь между синоназальными симптомами и обострениями легочной патологии, особенно перед трансплантацией легких; при жалобах на головную боль разлитого характера или при наличии локальной головной боли в проекции пазух носа, понижающих качество жизни. Точные показания к проведению хирургического лечения выявляются при КТ-исследовании околоносовых пазух, оно имеет целью восстановить нормальное носовое дыхание и функцию соустьев пазух носа, максимально уменьшить объем полипозной ткани в пазухах [5, 49]. Далее пациенты должны использовать метод ингаляционной терапии для эрадикации возбудителей инфекций и восстановления мукоцилиарного клиренса.

Несмотря на регулярно проводимую базисную терапию, гнойный риносинусит часто рецидивирует, и бессимптомный период после проведенного лечения в среднем длится от 1 до 4 лет [36, 38]. Пациенты, которым была предварительно выполнена FESS перед трансплантацией легких, имели более низкую бактериальную обсемененность в околоносовых пазухах, которая коррелировала с понижением содержания бактериальных культур в лаважной бронхоальвеолярной жидкости [50].

ЛОП-патология не является основной причиной летальности у больных МВ, но влечет за собой увеличение смертности таких больных. В связи с этим схемы консервативного и хирургического лечения инфекций верхних отделов дыхательных путей при МВ требуют дальнейшего совершенствования.



Поступила/Received 05.03.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tandon R., Derkay C. Contemporary Management of Rhinosinusitis and Cystic Fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;11(1):41-4.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Москва: ИД «Медпрактика-М», 2014. 672 с. [Kapranov N., Kashirskaya N. Cystic fibrosis. Moscow: ID «Medpraktika-M» 2014; 672 p.] (In Russ.)
3. Красовский С.А., Черняк А.В., Воронкова А.Ю. и др. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. Москва: ИД «Медпрактика-М», 2018; 64 с. [Krasovsky S., Chernyak A., Voronkov A., et al. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. Moscow: ID «Medpraktika-m» 2018; 64 p.] (In Russ.)
4. Berkhout M.C., Van Rooden C.J., Rijntjes E., et al. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: A correlation between genotype and phenotype? *J Cyst Fibr.* 2014;13:442-448.
5. Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C, Bourdin A, Chané P. The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2017:48–66. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10009616>.
6. McKone E., Goss C., Aitken M. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* 2006;130(5):1441-1447.
7. Woodworth B.A., Ahn C., Flume P.A., Schlosser R.J.. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development. *Am J Rhinol Allergy.* 2007;21(1):122-127.
8. Wang X., Moylan B., Leopold D. et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA.* 2000 Oct. 11;284(14):1814-1819.
9. Oomen K.P., April M.M. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *International Journal of Otolaryngology.* 2012;2012:789572.
10. Henriksson G., Westrin K.M., Karpati F. et al. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *Chest.* 2002;121(1):40–47.
11. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Пшонкина Д.М. Некоторые аспекты проблемы хронического риносинусита. Лечащий врач, медицинский научно-практический портал. <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436816/> [Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Pshonkina D.M. Some aspects of the problem of chronic rhinosinusitis. Physician, medical research portal. <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436816/>] (in Russ.)
12. Jerger J., Neely J.G. Audiometric testing. *Arch Otolaryngology.* 1971;93:111-112.
13. Барияк В.В. Состояние слуха у детей, больных муковисцидозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва: 2012; 29 с. [Bariljak V.V. Status hearing in children with cystic fibrosis. PhD Thesis. Moscow: 2012; 29 p.] (In Russ.)
14. Forman-Franco B., Abramson A.L., Gorvoy J.D., Stein T. Cystic fibrosis and hearing loss. *Arch Otolaryngology.* 1979;105:338-42.
15. Fritze W., Gotz M., Stur O., Zwegmuller E. Hearing defects in cystic fibrosis. *Z. Kinder-Heilk.* 1973;114:111-118.
16. Thomé D.C., Tomikowa S.O., Romano F. et al. Manifestações nasossinusais em pacientes com fibrose cística (FC). *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2006;32(1):5.
17. Steinke J.W., Payne S.C., Chen P.G. et al. Etiology of nasal polyps in cystic fibrosis: not a unimodal disease. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology.* 2012;121(9):579–586.
18. Cimmino M., Cavaliere M., Nardone M. et al. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. *Clinical Otolaryngology Allied Sci.* 2003;28(2):125–132.
19. Schwachman H., Kulczycki L.L., Mueller H.L. et al. Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1962;30:389-401.
20. Henriksson G., Hestrin K.M., Karpati F. et al. Nasal Polyps in Cystic Fibrosis. *Chest.* 2002;121:40-47.
21. Berkhout M.C., Klerx-Melis F., Fokkens W.J. et al. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15:816–824.
22. Berkhout M.C., Rijntjes E., El Bouazzaoui L.H. et al. Importance of bacteriology in upper airways of patients with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12:525-529.
23. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. др. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. Москва: ИД «Медпрактика-М», 2016; 72 с. [Chernukha M.Y., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A. et al. Algorithm of microbiological diagnostics of chronic lung infections in cystic fibrosis patients. Moscow: ID «Medpraktika-M». 2016; 72 p.] (In Russ.)
24. Muhlebach M.S., Miller M.B., Moore C. et al. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(5):445-51.

25. Godoy J.M., Godoy A.N., Ribalta G. et al. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011;145-146.
26. Boutin S., Graeber S.Y., Weitnauer M. Comparison of Microbiomes from Different Niches of Upper and Lower Airways in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010;10(5):121-125.
27. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И., Алексеева Г.В., Каширская Н.Ю., Аветисян Л.Р., Семейкин С.Ю., Данилина Г.А., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. Персистенция *Burkholderia cepacia* у больных муковисцидозом. *ЖМЭИ*. 2012;4:93-98. [Chernukha M.Y., Shaginyan I.A., Kapranov N.I. et al. Persistence of *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis patients. *ZhMII*. 2012;4:93-98.] (In Russ.)
28. Johansen H.K., Aanaes K., Pressler T. et al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J Cyst Fibr.* 2012;11(6):525-531.
29. Wise S.K., Kingdom T.T., McKean L. et al. Presence of Fungus in Sinus Cultures of Cystic Fibrosis. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(1):47-51.
30. Rosenstein B.J., Cutting G.R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *Journal of Pediatrics*. 1998;132:589-595.
31. Nick J.A., Rodman D.M.. Manifestations of Cystic Fibrosis Diagnosed in Adulthood. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(6):513-8.
32. Mainz J.G., Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr Allergy Asth Reports*. 2012;12(2):163-174.
33. Steinke J.W., Spencer D.Ph., Payne C. et al. Etiology of Nasal Polyps in Cystic Fibrosis: Not a Unimodal Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012;121(9):579-586.
34. Eggesbø H.B., Søvik S., Dølvik S. et al. CT Characterization of Inflammatory Paranasal Sinus Disease in Cystic Fibrosis. *Acta Radiologica*. 2002;43(1):21-8.
35. Bock J.M., Schien M., Fischer C. Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2017;39(1):11-14.
36. Tandon R., Derkey C.. Contemporary Management of Rhinosinusitis and Cystic Fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(1):41-44.
37. Albritton F.D., Kingdom T.T. Endoscopic Sinus Surgery in Patients with Cystic Fibrosis: an Analysis of Complications. *Amer J Rhinol*. 2000;14(6):379-385.
38. Krzeski A., Kapiszewska-Dzedzej D., Jakubczyk I. Extent of Pathological Changes in the Paranasal Sinuses of Patients with Cystic Fibrosis: CT Analysis. *Amer J Rhinol*. 2001;15(3):207-10.
39. Пискунов И.С., Пискунов В.С. Клиническая анатомия решетчатой и клиновидной костей и формирующихся в них пазух. Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава 2011:22-41. [Piskunov I.S., Piskunov V.S. Clinical Anatomy of Ethmoid And Sphenoid Bones And Emerging in These Sinuses. Kursk: Kursk State Medical University 2011:22-41.] (In Russ.)
40. Aitken M.L., Martinez S., McDonald G.J. et al. Sensation of smell does not determine nutritional status in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24:52-56.
41. Мартынова И.В. Особенности течения хронического риносинусита и его клиническое значение в патологии нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва: 2012; 25 с. [Martynova I.V., Features of Chronic Rhinosinusitis And its Clinical Significance in The Pathology of Lower Respiratory Tract Infections in Children with Cystic Fibrosis. PhD Thesis. Moscow: 2012; 25 p.] (In Russ.)
42. Полипозный риносинусит. КР-316. Клинические рекомендации. Национальная ассоциация оториноларингологов. Москва: 2016; 12 с. <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii>. [Polyposis Rhinosinusitis. KR-316. Clinical Recommendations. National Association of ENT. Moscow: 2016; 12 p. <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii>.] (In Russ.)
43. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. СПб: Полифорум Групп 2014; 40 с. [Riazantsev S.V. Etiological and Pathogenetic Principles of Therapy of Acute Sinusitis: Methodical Recommendations. St. Petersburg: Poliforum Groups 2014; 40 p.] (In Russ.)
44. Jochen G.. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis -- Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Cyst Fibr*. 2016;15(6):57-66.
45. Mainz J.G., Schien C., Schiller I. et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13:461-470.
46. Mainz J.G., Schädlich K., Schien C. et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Feb 10;8:209-17.
47. Raynor E.M., Butler A., Guill M. et al. Nasally Inhaled Dornase Alfa in the Postoperative Management of Chronic Sinusitis Due to Cystic Fibrosis. *Arch Otolaryngol -- Head and Neck Surg*. 2000;126:581-583.
48. Крюков А.И., Студеный М.Е., Артемьев М.Е., Чумаков П.Л., Рынков Д.А., Горин Д.С. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия. *Медицинский совет*. 2012;11:92-96. [Kriukov A.I., Studeny M.E., Artemiev M.E. et al. Treatment of patients with rhinosinusitis: possibilities of conservative and surgical treatment. *Medical advice [Medicinskij sovet]*. 2012;11:92-96.] (In Russ.)
49. Lewiston N., King V., Umetsu D. et al. Cystic fibrosis patients who have undergone heart-lung transplantation benefit from maxillary sinus antrostomy and repeated sinus lavage. *Pt 2. Transplant Proc*. 1991;23(1):1207-1208.

# Современные аспекты терапии аллергического ринита

**Д.В. ШАБАНОВ, В.Н. ФЕДОСЕЕВА**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

## Информация об авторах:

**Шабанов Дмитрий Владимирович** – врач аллерголог-иммунолог, врач КЛД, научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов аллергии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр

«Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: +7(926) 246-09-11; e-mail: dr.shabanov@gmail.com

**Федосеева Вера Николаевна** – д.б.н., профессор, академик РАН, главный научный

сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: +7(499) 612-89-35; e-mail: vnf38@yandex.ru

## РЕЗЮМЕ

Значимость аллергических заболеваний (АЗ) обусловлена ростом их распространенности как в развитых, так и в развивающихся странах. Широта охвата АЗ в большинстве стран мира составляет 10–30% среди городского и сельского населения. В регионах России распространенность АЗ достигает 19–40% среди взрослого населения и свыше 27% среди детей и подростков. В статье рассмотрены основные аспекты патогенеза аллергического ринита как самой часто встречающейся аллергической патологии. Рассмотрены особенности антигистаминной терапии современными препаратами 2-го поколения и их влияние на звенья воспалительного процесса. Приведены данные исследований эффективности и безопасности оригинального препарата биластин. Приведены случаи использования биластина в клинической практике.

**Ключевые слова:** аллергия, аллергический ринит, антигистаминные препараты, биластин, Никсар®

**Для цитирования:** Шабанов Д.В., Федосеева В.Н. Современные аспекты терапии аллергического ринита. *Медицинский совет.* 2019; 8: 54-59. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-54-59>.

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

# Modern aspects of treatment of allergic rhinitis

**Dmitry V. SHABANOV, Vera N. FEDOSEEVA**

National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 24

## Author credentials:

**Shabanov Dmitry Vladimirovich** – Allergist-Immunologist, Physician of Clinical and Laboratory Diagnosis, Researcher of the Laboratory of Molecular Mechanisms of Allergy, the Federal State Budgetary Institution «State Research Center

«Institute of Immunology» of the Federal Medical-Biological Agency; tel.: +7(926) 246-09-11; e-mail: dr.shabanov@gmail.com

**Fedosееva Vera Nikolaevna** – Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Academician of the Russian

Academy of Natural Sciences, Chief Researcher of the Federal State Budgetary Institution «State Research Center «Institute of Immunology» of the Federal Medical-Biological Agency; tel.: +7(499) 612-89-35; e-mail: vnf38@yandex.ru

## ABSTRACT

The importance of allergic diseases is due to their increasing prevalence in both developed and developing countries. The prevalence of allergic diseases in most countries of the world is 10–30% among urban and rural population. In the regions of Russia, the prevalence of allergic diseases reaches 19–40% among the adult population and over 27% among children and adolescents. The article deals with the main aspects of the pathogenesis of allergic rhinitis as the most common allergic pathology. The features of antihistamine therapy with modern drugs of the 2nd generation and their influence on the links of the inflammatory process are considered. The data of studies of the effectiveness and safety of the original drug bilastine. Given the use cases bilastine in clinical practice.

**Keywords:** allergy, allergic rhinitis, antihistamines, bilastine, Niksar®

**For citing:** Shabanov D.V., Fedoseeva V.N. Modern aspects of treatment of allergic rhinitis. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 8: 54-59. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-54-59>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Ринит – синдром воспалительной реакции в слизистой оболочке полости носа. Пациенты, страдающие данным синдромом, обращаются к врачам различных специальностей, и на первом рубеже находятся терапевты, педиатры и оториноларингологи. Ринит относится к наиболее распространенным патологическим симптомам человека, а среди всех ринитов чаще встречается аллергический ринит (АР), относящийся к неинфекционному хроническому типу ринита.

## АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

АР – заболевание, характеризующееся преимущественно IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа и наличием ежедневно проявляющихся в течение 1 ч и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенности (обструкция) носа, выделений из носа (ринорея), чихания, зуда в полости носа. АР рассматривается как фактор риска развития бронхиальной астмы [1, 2].

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АР

Аллергический ринит поражает от 10 до 40% населения. Это снижает качество жизни, успеваемость в учебе и работе и является частой причиной обращения за медицинской помощью. Финансовые расходы велики, и издержки, связанные с потерей производительности труда, даже больше, чем те, что связаны с бронхиальной астмой [2]. АР входит в пятерку наиболее распространенных хронических заболеваний и, по данным исследований международной программы ISAAC, регистрируется у 10–30% взрослого населения и у 42% детей [3–5].

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, распространенность сезонного аллергического ринита колеблется от 1 до 40%, круглогодичного – от 1 до 18% [6]. Сведения о заболеваемости АР, основанные на обращаемости пациентов, не отражают истинной распространенности данной болезни, так как они не учитывают большое количество пациентов, не обратившихся за медицинской помощью, и больных, у которых АР не диагностирован врачами [4]. Несвоевременность диагностики АР очевидна. В нашей стране только 18% пациентов направляются к специалисту в течение первого года после появления симптомов ринита, в трети случаев интервал между появлением симптомов и установлением диагноза составляет 2 года, и более чем у 50% пациентов до верификации этиологии аллергического ринита проходит 3–4 года и более [4].

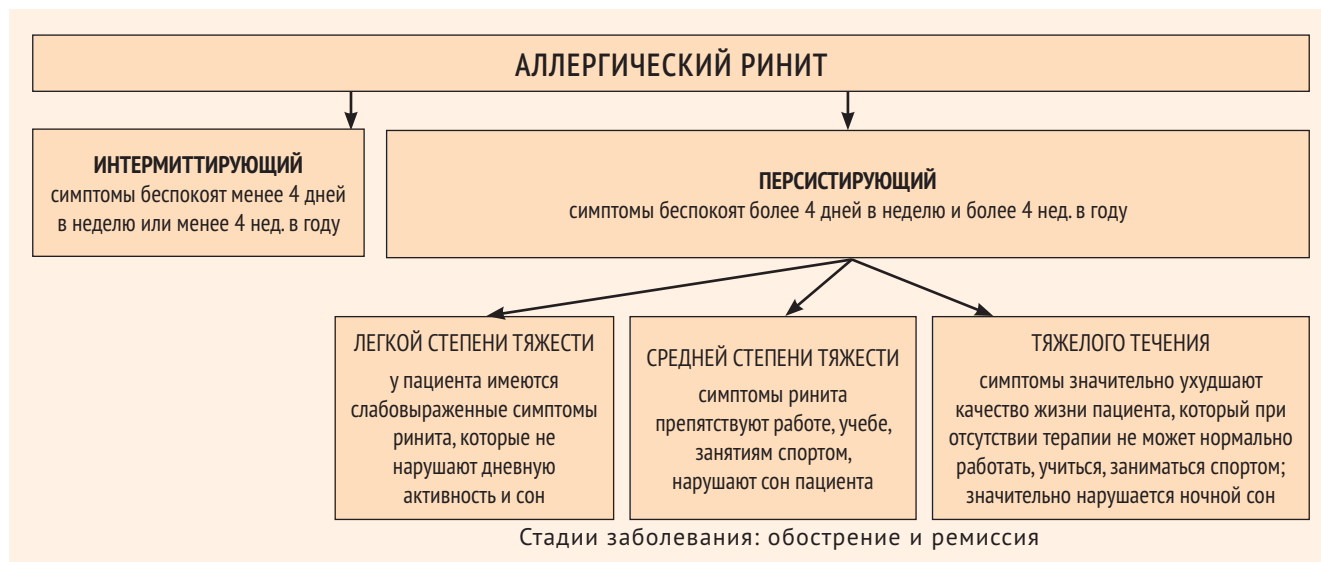
АР может провоцировать развитие других заболеваний дыхательных путей и уха. Есть данные, показывающие, что у 24% детей АР явился предрасполагающим фактором для развития острого и хронического среднего отита, а в 28% случаев – хронического риносинусита. Симптомы ринита присутствуют у 88% больных бронхиальной астмой. В результате АР – это не легкое безобидное заболевание, существенно сказывающееся на качестве жизни больных, а предвестник и предрасполагающий фактор при развитии более тяжелых, нередко инвалидизирующих заболеваний [7].

## КЛАССИФИКАЦИЯ АР

Вопросы классификации и рационального лечения различных форм АР постоянно пересматриваются на основании большого количества работ, посвященных изучению патогенеза заболевания и эффективности различных методов его лечения с позиций доказательной

● **Рисунок.** Классификация АР

● **Figure.** Classification of AR



медицины. Обобщенные результаты этих исследований изложены в рекомендательных документах: международном консенсусе по диагностике и лечению ринита (1994), международном консенсусе по лечению АР (версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (2000)) и в появившейся в 2001 г. программе BO3 ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) (*рус.*) [2].

Одна из последних версий международного консенсуса по лечению АР на основе международных согласительных документов EAACI/WAO ARIA предлагает выделение 3 форм заболевания: сезонной (САР), круглогодичной (КАР) и профессиональной, хотя термин «профессиональный ринит» не имеет пока четкого определения и не всегда может иметь в своей основе опосредованную IgE аллергическую реакцию.

Также формулировка диагноза включает указание спектра аллергенов, к которым выявлена повышенная чувствительность.

## ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АР

Основными симптомами АР являются зуд, чихание и водянистые выделения из носа, которые развиваются в результате реакции гиперчувствительности немедленного типа, заключающейся в IgE-зависимой активации тучных клеток в слизистой оболочке полости носа под действием аллергенов. Эти симптомы могут утомлять и раздражать, негативно влиять на качество жизни больного.

Попадая в организм, аллерген фрагментируется в антиген-презентирующих клетках до упрощенных пептидов, которые затем представляются этими клетками Th2-клеткам. Th2-клетки, в свою очередь, активизируясь, продуцируют ряд лимфокинов, в частности интерлейкины IL-4, -5, -6, -10, а также экспрессируют на своей поверхности лиганды для CD40 (CD40L или CD154), что обеспечивает необходимый сигнал для В-клетки к индукции синтеза IgE. Образовавшиеся аллерген-специфические IgE фиксируются на имеющих к ним очень высокое сродство специализированных рецепторах FcεRI, расположенных на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани, базофилах, а также низкоаффинных FcεRII, экспрессирующихся на поверхности В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и Т-лимфоцитов. Таким образом, завершается процесс сенсибилизации организма к конкретному аллергену. При наличии у пациента атопии данный процесс проходит более интенсивно и часто развивается сенсибилизация ко многим аллергенам.

При повторном поступлении аллерген связывается с IgE, что вызывает цепь биохимических превращений мембранных липидов, следствием которых является секреция медиаторов, таких как гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландин D2, сульфидопептидные лейкотриены C4, D4, E4), фактор активации тромбоцитов, активация плазменных кининов. Высвобождаемые медиаторы содержатся в гранулах или в оболочке клеток. При этом триптаза, химаза, катепсин G, карбокси-пептидаза вызывают повреждение межклеточного соединительнотканного матрикса. Гистамин и гепарин

резко повышают проницаемость сосудов и являются причиной сокращения гладких мышц стенок сосудов. В ходе аллергического воспаления выделяется множество иммуномедиаторов: IL-3, -4, -5, -13, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Если IL-4 и IL-13 стимулируют ответ Th2 и тем самым усиливают продукцию IgE, то IL-3, IL-5 и GM-CSF вызывают дифференцировку, привлечение и активацию эозинофилов, роль которых в патогенезе АР до недавнего времени недооценивалась. Особую роль в развитии аллергического воспаления играет и фактор некроза опухолей α (TNF-α), который в преформированном виде находится в гранулах тучных клеток. Этот медиатор сам по себе может индуцировать весь каскад реакций воспаления, но при этом он также стимулирует продукцию цитокинов различными типами клеток и вызывает активацию эндотелия, что способствует привлечению в формирующийся очаг аллергического воспаления различных клеток воспаления, прежде всего нейтрофилов и макрофагов. Эту функцию хемоаттрактанта выполняет и белок MIP-1α, также содержащийся в гранулах тучных клеток. Еще одним медиатором является фактор активации тромбоцитов (ФАТ), который вызывает миграцию всех лейкоцитов в очаг воспаления, усиливает продукцию лейкотриенов и простагландинов, а также способствует активации нейтрофилов, эозинофилов и тромбоцитов. Медиаторы оказывают сосудорасширяющее действие и повышают проницаемость сосудов, что приводит к блокаде полости носа. Повышенная секреция сопровождается появлением слизистых выделений из носа. Стимуляция афферентных нервных волокон вызывает зуд и чихание. Кроме того, афферентная стимуляция (особенно под влиянием гистамина) может усилить аксонный рефлекс с местным высвобождением нейропептидов (субстанция Р, такикинины), которые, в свою очередь, вызывают дальнейшую дегрануляцию тучных клеток.

В течение нескольких минут после контакта с аллергеном появляются зуд, чихание и ринорея. В зависимости от дозы аллергена и индивидуальной чувствительности к нему у части больных через 6–12 ч развиваются проявления поздней фазы аллергической реакции [8]. Последняя характеризуется еще большей гиперреактивностью слизистой оболочки носа, которая может быть специфической (по отношению к определенному аллергену) или неспецифической (повышенная чувствительность к раздражающим стимулам, таким как табачный дым или бытовые аэрозоли). Исследование смывов из полости носа подтвердило наличие повышенного числа медиаторов гиперчувствительности как в раннюю, так и в позднюю фазу аллергической реакции. В смывах было обнаружено увеличение числа эозинофилов, особенно в позднюю фазу, а также базофилов.

## ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Терапия АР подразделяется на три основных направления: элиминационная терапия, иммунотерапия и медикаментозная терапия.

Задача элиминационной терапии состоит в устранении аллергенов (пыльцевых, пылевых и т.д.) и в контроле за состоянием окружающей среды. При atopическом заболевании меры по устранению аллергенов должны быть приняты в первую очередь. Они призваны уменьшить симптомы и развитие воспалительных реакций.

Результаты многочисленных исследований убедительно доказали эффективность аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) аллергенами пыльцы трав, деревьев, клещей домашней пыли и др.

Медикаментозная терапия АР наиболее распространена и имеет важное значение. Появившиеся в середине прошлого столетия антигистаминные препараты остаются основной группой фармакологических препаратов при лечении АР.

Новое поколение антигистаминных препаратов представлено разнообразными агентами: цетиризин, астемизол, азеластин, акривастин, лоратадин, эбастин, биластин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин.

Современные международные рекомендации выделяют антигистаминные препараты второго поколения в качестве лечения первой линии для АР [9].

Они так же активны, как и антигистаминные препараты 1-го поколения, но у них практически нет седативного действия, снижен антихолинергический и антисеротониновый эффекты. Препараты данной группы предпочтительны у пациентов с тенденцией к синуситам, т.к. не вызывают чрезмерного снижения назальной секреции. Одной из последних современных разработок фармацевтического рынка является оригинальный антигистаминный препарат второго поколения биластин.

## АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ/НИКСАР

Биластин является обратным агонистом H1-рецептора и с молекулярной точки зрения представляет собой 2-[4-(2-(4-(1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил) пиперидин-1-ил) этил) фенил]-2-метилпропионогеновую кислоту. Относится к производным пиперидина и структурно не является производным от других доступных в настоящее время антигистаминных препаратов. Биластин проявляет сильную и специфическую H1-антигистаминную активность [10]. Сродство к рецептору H1 в 3 и 6 раз выше, чем у цетиризина и фексофенадина соответственно [11].

Данные *in vitro* показали, что биластин также оказывает противовоспалительное действие, ингибируя высвобождение гистамина, IL-4 и фактора некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  из тучных клеток человека и гранулоцитов [12].

Биластин не подвергается значительному метаболизму в печени, и приблизительно 95% препарата из организма выводится в неизмененном виде: с фекалиями около 67% и с мочой примерно 33%. Биластин является субстратом для Р-гликопротеина, который ограничивает его прохождение через гематоэнцефалический барьер [13].

Эффективность биластина доказана как при сезонном, так и при круглогодичном аллергическом рините. Vienna Challenge Chamber (VCC) – это уникальное между-

народное учреждение, которое проводит клинические исследования аллергии в контролируемых и воспроизводимых условиях [14]. В VCC было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое сбалансированное четырехпериодное перекрестное исследование II фазы с участием пациентов, страдающих САР, чтобы сравнить эффективность применения биластина, цетиризина и фексофенадина в качестве симптоматической терапии [15]. Исследование проводилось у взрослых пациентов с подтвержденной аллергией на пыльцу травы вне сезона пыления, в период ремиссии. Общая оценка назальных симптомов (TNSS) была использована для сравнения эффекта однократной дозы биластина 20 мг, цетиризина 10 мг, фексофенадина 120 мг и плацебо, вводимых через два часа после начала аллергенного воздействия. В течение первых четырех часов после введения все лечение было значительно более эффективным, чем плацебо, в снижении TNSS ( $p < 0,001$ ) без существенной разницы между тремя антигистаминными препаратами. Кроме того, биластин в дозе 20 мг был столь же эффективен, как и цетиризин в дозе 10 мг, и фексофенадин в дозе 120 мг, с точки зрения начала действия и уменьшения глазных симптомов через 1 ч после приема. Однако биластин продолжал свое действие и через 26 часов после приема.

Эффективность биластина у пациентов с САР также оценивалась в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с одинаковым дизайном, в которых изучались параметры эффективности и безопасности, включая оценку качества жизни, сравнивая биластин 20 мг один раз в день с плацебо, дезлоратадином 5 мг и цетиризином 10 мг в течение двух недель [16, 17]. В этих двух исследованиях приняли участие 1 404 пациента в возрасте от 12 до 70 лет с диагностированным САР и сенсibilизацией к аллергенам пыльцы. В обоих исследованиях показатель первичного исхода TNSS был значительно снижен в группе биластина, дезлоратадина и цетиризина, чем в группе плацебо. Кроме того, биластин улучшил качество жизни, измеренное с помощью «опросника качества жизни у больных с риноконъюнктивитом» (RQLQ), в той же степени, что и дезлоратадин. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проводимом в Европе, Аргентине и Южной Африке, сравнивалась эффективность биластина с цетиризином и плацебо в течение 4 недель у 651 пациента с круглогодичным аллергическим ринитом. В открытой фазе дополнительного лечения 513 пациентов получали биластин в дозе 20 мг в течение 12 месяцев, что является самым длительным исследованием антигистаминного препарата на настоящий момент. Статистически значимых отличий между группами с 1-го по 28-й день исследования не выявлено. Несмотря на это, наблюдался регионально-зависимый эффект: первичная эффективность была значительно выше для антигистаминного препарата по сравнению с плацебо в Европе и Аргентине ( $P = 0,039$ ), и наоборот: в Южной Африке не наблюдалось значимых отличий, где пациенты показали достаточно высокий уровень ответа на плацебо. Длительная фаза последующего

лечения в данном исследовании также показала, что биластин является безопасным и хорошо переносится при длительном применении [18, 19].

При лечении АР эффективность биластина была задокументирована в нескольких крупных контролируемых клинических исследованиях [20]. Буске и соавт. в 2012 г. проанализировали доступную литературу и обнаружили, что биластин по 20 мг один раз в день уменьшал все носовые и глазные симптомы АР и улучшал качество жизни, что является важным результатом при лечении аллергических заболеваний. Таким образом, авторы пришли к выводу, что биластин соответствует современным критериям EAACI/WAO ARIA для лекарств, используемых при лечении АР [21]. Что касается безопасности и переносимости, профиль биластина очень похож на плацебо во всех фазах клинических испытаний. В отличие от большинства антигистаминных препаратов, биластин не усиливает депримирующее действие лоразепама на ЦНС и, в отличие от других антигистаминных препаратов второго поколения, таких как цетиризин, не усиливает влияние алкоголя на ЦНС [22]. Баланс между эффективностью и безопасностью биластина особенно полезен, когда для контроля симптомов необходимы дозы выше стандартных.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В апреле 2018 г. в аллергологический кабинет обратилась пациентка А. 23 лет с жалобами на заложенность носа, ринорею и зуд в носу. Из анамнеза, со слов пациентки, с раннего детства частые ОРВИ. С подросткового периода и до настоящего времени заметила, что насморк больше всего беспокоит в конце зимы и весной. Последний год отмечает усиление симптомов и снижение эффективности лекарственных препаратов. Периодически наблюдается у терапевтов и лор-врачей с диагнозом «вазомоторный ринит». Курсами принимает сосудосуживающие, назальные ГКС и антигистаминные препараты с положительным, но непродолжительным эффектом. Также пациентка отмечает, что на фоне приема антигистаминных препаратов (преимущественно второго поколения) ее сильно беспокоит общая слабость, вялость и сонливость, ввиду чего курсовые приемы постоянно прекращает. Ранее проходила обследование: в анализах – без значимых отклонений, уровень общего IgE 90 МЕ/мл (N до 87 МЕ/мл), в клиническом анализе крови отмечается только незначительное увеличение эозинофилов до 6 (N 1–5). После очередного осмотра лором выполнено цитологическое исследование назального смыва, выявлены преимущественно эозинофильные лейкоциты. Пациентка направлена к аллергологу.

Им предложено проведение кожного тестирования, от которого пациентка отказалась. Учитывая необходимость верификации причинного фактора, пациентке проведено лабораторное тестирование на основные пыльцевые и бытовые аллергены. Выявлена выраженная сенсibilизация к пыльце березы (>100 МЕ/мл).

Выставлен диагноз «сезонный аллергический ринит средней тяжести. Сенсibilизация к пыльцевым (береза) аллергенам».

Учитывая сроки обращения (конец апреля), проведение АСИТ затруднительно, совместно с пациенткой запланировано проведение курса патогенетической терапии (сублингвальная специфическая иммунотерапия аллергенами березы) на конец 2018 г. На период поллинии в текущем году назначена симптоматическая терапия системными антигистаминными 2-го поколения и топическими ГКС. Из-за негативного отношения пациентки к группе антигистаминных препаратов с ней проведена беседа, разъяснены особенности и механизмы их действия. Назначен оригинальный препарат биластин (Никсар) в дозе 20 мг ежедневно в течение двух месяцев.

При контроле через 14 дней пациентка соблюдает назначенную терапию, негативные эффекты от лекарственных препаратов практически не отмечает.

В декабре 2018-го пациентке начато проведение первого курса СЛИТ аллергеном березы.

Таким образом, препарат Никсар в дозировке 20 мг показал хорошую эффективность и отсутствие нежелательных эффектов, особенно актуальных у пациентов с высокой чувствительностью к терапии антигистаминными препаратами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подборе лекарственной терапии выбор препарата должен проводиться с учетом потребностей и возможностей пациента, а также доказательной базы конкретного препарата. Диагностика и адекватное лечение проявлений АР с использованием современных препаратов позволяют добиваться быстрого купирования симптомов, улучшать качество жизни пациентов, значительно уменьшать риск развития осложнений. Оригинальный неседативный, длительно действующий антигистаминный препарат биластин (Никсар) обладает высокой степенью аффинности к H1-рецепторам. На основании данных ряда исследований показано, что биластин (Никсар) характеризуется высокой эффективностью купирования симптомов аллергического ринита, хорошо переносится пациентами и улучшает качество их жизни.



Поступила/Received 11.03.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Главные редакторы: акад. РАН Р.М. Хаитов, проф. Н.И. Ильина. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014: 126. [Allergologia. Federal'nie klinicheskie rekomendacii. Glavnie redaktori: akademik RAN R.M. Khaïtov, prof. N.I. Il'ina. M.: Farmarus Print Media, 2014: 126.] (In Russ.)
2. Brożek J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;140(4):950-958.
3. Davila I., Sastre J., Mullol J. et al. Effect of Bilastine Upon Nasal Obstruction. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(3):2–8.
4. Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита. *Российская ринология*. 1999;1:23–24. [Il'ina N.I. Epidemiologia allergicheskogo rinita.

- ta. *Rossiyskaya rinologia*. 1999;1:23–24.] (In Russ.)
- Клиническая аллергология. Под ред. акад. Р.М. Хаитова. М., 2002: 623. [Klinicheskaya allergologia. Pod red. akad. R.M. Khaitova. M., 2002. 623 s.] (In Russ.)
  - Jones N.S., Carney A.S., Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: A review. *J. Laryngol. Otol.* 1998;112:1019–1030.
  - Гербер В.Х. Аллергические заболевания уха, горла и носа у детей. М.: Медицина, 1986. [Gerber V.X. Allergicheskie zabolevaniya uha, gorla i nosa u detej. M.: Medicina, 1986.] (In Russ.)
  - Rossenwasser L. New insights into the pathophysiology of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:10–15.
  - Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W., et al. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313.
  - Radolo E., Montagni M., Bonzano L., et al. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin Mol Allergy*, 2015, 13(1): 1. doi: 10.1186/s12948-015-0008-x.
  - Corcóstegui R., Labeaga L., Innerarity A., Berisa A., Orjales A. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. *Drugs R D*. 2006, 7(4): 219–231. doi: 10.2165/00126839-200607040-00002.
  - Alvarez-Mon M., San Antonio E., Lucero M., Sanz E., Ledo F., De la Hera A. Bilastine, a novel antihistamine that preferentially inhibits histamine and interleukin-4 release from human mast cells and granulocytes. *Allergy*. 2009;64(90):555.
  - Lucero M.L., Gonzalo A., Ganza A., Leal N., Soengas I., Iloja E., et al. Interactions of bilastine, a new oral H (1) antihistamine, with human transporter systems. *Drug Chem Toxicol.* 2012;35(1):8–17. doi: 10.3109/01480545.2012.682653.
  - Stübner P., Zieglmayer R., Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR: randomised, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit – the Vienna challenge chamber (VCC). *Curr Med Res Opin.* 2004;20(6):891–902. doi: 10.1185/030079904125003700.
  - Horak F., Zieglmayer P., Zieglmayer R., Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna challenge chamber. *Inflamm Res.* 2010;59(5):391–398. doi: 10.1007/s00011-009-0117-4.
  - Bachert C., Kuna P., Sanquer F., Ivan P., Dimitrov V., Gorina M.M., et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*. 2009;64:158–165. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x.
  - Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., van Cauwenberge P., Agache I., Fouquet L., et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x.
  - Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E. Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*. 2010;65:516–528.
  - Prepagan N., Wangde Y., Nair G., Maurer M. The status quo and unmet needs in the management of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: a Malaysian perspective. *Asia Pac Allergy*. 2014;4:142–148.
  - Kowal K., DuBuske L. Bilastine as a potential treatment in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(4): 312–316. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4049.
  - Bousquet J., Ansótegui I., Canonica G.W., Zuberbier T., Baena-Cagnani C.E., Bachert C., et al. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):131–139.
  - Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16:1999–2005.



**МЕДИЦИНСКИЙ  
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**www.med-sovet.pro**

- АРХИВ ЖУРНАЛА  
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ  
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426,  
khitrov@remedium.ru

# Применение назальных деконгестантов для коррекции дыхательной и обонятельной функции носа

**С.В. МОРОЗОВА, Л.А. ТОПОРКОВА**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

## Информация об авторах:

**Морозова Светлана Вячеславовна** – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); e-mail: [doctormorozova@mail.ru](mailto:doctormorozova@mail.ru)  
**Топоркова Лина Алексеевна** – аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высше-

го образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 745-04-37; e-mail: [linatoporkova94@gmail.com](mailto:linatoporkova94@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

Одними из основных функций носа является дыхательная и обонятельная. Затруднение носового дыхания, заложенность носа, выделения из носа могут затруднять дыхательную и обонятельную функции носа или делать их невозможными. Чаще всего причиной становится отек слизистой оболочки. Назальная обструкция и ринорея – наиболее часто встречающиеся симптомы при заболеваниях полости носа и околоносовых пазух. Большое значение имеет применение местных сосудосуживающих средств для устранения отека в полости носа и профилактики осложнений, связанных с дисфункцией слуховой трубы. Доказано, что применение назальных деконгестантов способствует уменьшению отека в полости носа и в области остеомаксиларного комплекса. Отривин Увлажняющая формула, Отривин Ментол, Отривин Комплекс являются эффективными и хорошо переносимыми средствами для устранения отека в полости носа и уменьшения выделений из носа, а следовательно, восстановления обонятельной функции.

**Ключевые слова:** назальная обструкция, ринорея, обоняние, назальные деконгестанты, ирригационная терапия, ксило-метазолин, Отривин

**Для цитирования:** Морозова С.В., Топоркова Л.А. Применение назальных деконгестантов для коррекции дыхательной и обонятельной функции носа. *Медицинский совет*. 2019; 8: 60-65. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-60-65>.

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

# The use of nasal decongestants TO CORRECTION THE RESPIRATORY AND OLFACTORY FUNCTION OF THE NOSE

**Svetlana V. MOROZOVA, Lina A. TOPORKOVA**

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

## Author credentials:

**Morozova Svetlana Vyacheslavovna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Ear, Nose and Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of

Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: [doctormorozova@mail.ru](mailto:doctormorozova@mail.ru)  
**Toporkova Lina Alekseevna** – a postgraduate student of Chair for Ear, Nose and Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education

«Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 745-04-37; e-mail: [linatoporkova94@gmail.com](mailto:linatoporkova94@gmail.com)

## ABSTRACT

One of the main functions of the nose is respiratory and olfactory. Difficulty in nasal breathing, nasal congestion, nasal discharge can complicate the respiratory and olfactory functions of the nose or make them impossible. Most often the cause is swelling of the mucous. Nasal obstruction and rhinorrhea are the most common symptoms in diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses. Of great importance is the use of local vasoconstrictors to eliminate swelling in the nasal cavity and prevent complications associated with auditory tube dysfunction. It is proved that the use of nasal decongestants helps to reduce swelling in the nasal cavity and in the osteomeatal complex. Otrivin Moisturizing formula, Otrivin Menthol, Otrivin Complex and Otrivin Sea are effective and well tolerated means to eliminate swelling in the nasal cavity and reduce nasal discharge and rehabilitation of olfactory function.

**Keywords:** nasal obstruction, rhinorrhea, sense of smell, nasal decongestants, irrigation therapy, xylometazoline, otrivin

**For citing:** Morozova S.V., Toporkova L.A. The use of nasal decongestants to correction the respiratory and olfactory function of the nose. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 60-65. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-60-65>.

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

Как известно, нос выполняет несколько важных функций, среди которых особое место занимают дыхательная и обонятельная. Носовое дыхание является абсолютно физиологичным в отличие от дыхания через рот. Данный процесс осуществляется посредством сопротивления внутриносовых структур (носовой клапан, носовые раковины) потоку воздуха, вследствие чего создается отрицательное давление в грудной клетке, направляющее воздух из полости носа и околоносовых пазух в нижележащие отделы дыхательных путей. На выдохе, когда давление в грудной клетке выравнивается, оставшийся воздух из дыхательных путей направляется в полость носа и околоносовые пазухи [1].

Носовое дыхание тесно связано с обонянием. Молекулы пахучего вещества (одоранты) вместе с вдыхаемым воздухом направляются к области обонятельной щели, где имеется скопление обонятельных сенсорных клеток. Связываясь с рецепторами, одоранты формируют сигнал, который направляется по обонятельным нитям к обонятельным луковицам, а затем в обонятельный центр в головном мозге. Обоняние играет важную роль в жизни человека, участвует в формировании настроения, выполняет защитную, информационную функции. Для работников сферы кулинарии, парфюмерии способность ощущать запахи крайне важна в трудовой деятельности [2].

Затруднение носового дыхания, заложенность носа, выделения из носа могут затруднять дыхательную и обонятельную функции носа или делать их вовсе невозможными. Чаще всего причиной становится отек слизистой оболочки.

Назальная обструкция и ринорея – наиболее часто встречающиеся симптомы при заболеваниях полости носа и околоносовых пазух. В основном они наблюдаются при остром риносинусите и аллергическом риносинусите.

Согласно EPOS-2012, для острого риносинусита характерно присутствие двух или более симптомов, одним из которых обязательно является назальная обструкция и/или выделения из носа. Дополнительными симптомами могут быть головная или лицевая боль и изменение обоняния, вплоть до полной утраты обонятельной функции (аносмии). Продолжительность острого риносинусита составляет менее 12 недель [3].

По этиологическому фактору выделяют вирусный, бактериальный, грибковый, аллергический риносинусит и риносинусит смешанного генеза [4]. Острый вирусный синусит проявляется симптомами, перечисленными выше, и длится обычно до 10 дней. Этиологическим агентом наиболее часто является вирус гриппа А, парагриппа, респираторный синтициальный вирус, риновирус, аденовирус [5].

Острый бактериальный риносинусит начинается через 5 дней от начала ОРВИ, продолжительность его может достигать до 12 недель. При осмотре определяется гнойное отделяемое в полости носа, чаще с одной стороны, болезненность при пальпации и перкуссии проекции околоносовых пазух, фебрильная лихорадка. В крови отмечается увеличение уровня С-реактивного белка и СОЭ. Острый бактериальный риносинусит может быть вызван такими бактериями, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*,

*Staphylococcus aureus* [3]. Грибковый риносинусит чаще всего проявляется в виде суперинфекции и наблюдается при иммунодефицитных состояниях (ВИЧ-инфекция, химиотерапия и др.).

В настоящее время выделяется еще одна группа острых риносинуситов – рецидивирующий острый риносинусит. Данный диагноз устанавливается при обострении риносинусита чаще 3–4 раз в год. Обычно этому способствуют определенные анатомические особенности (например, дополнительные соустья верхнечелюстных пазух в задней фонтанелле) [3].

Клиническая картина острого риносинусита характеризуется жалобами пациента на заложенность носа, выделения из носа слизистого или слизисто-гнойного, гнойного характера. Характерны жалобы на снижение обоняния. В классификации обонятельных нарушений отдельное место занимают постинфекционные обонятельные расстройства, чаще всего вызванные вирусными агентами. При этом могут наблюдаться как количественные (аносмия, гипосмия), так и качественные (паросмия, фантосмия) нарушения обонятельной функции. Постинфекционная дизосмия характеризуется резким началом и имеет наиболее благоприятный прогноз. Также пациенты могут предъявлять жалобы на нарушение вкуса из-за нарушения ретроназального механизма обоняния [2].

При передней риноскопии обращает на себя внимание гиперемия слизистой оболочки полости носа, наличие отделяемого в полости носа. При мезофарингоскопии может наблюдаться стекание слизистого или слизисто-гнойного отделяемого с носоглотки по задней стенке глотки.

В общем анализе крови обычно наблюдается повышение уровня СОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, с преобладанием лимфоцитов или нейтрофилов. Также повышается маркер общей воспалительной реакции – С-реактивный белок. В настоящее время не рекомендовано проводить лучевые методы исследования в первые дни течения острого риносинусита, так как это не повлияет на тактику лечения. Показаниями к лучевому исследованию является отсутствие положительной динамики разрешения симптомов, а также подозрение на развитие осложнений. Самым простым и доступным методом лучевой диагностики острого риносинусита является рентгенография околоносовых пазух. При этом для острого синусита будет характерно затемнение в проекции задействованной пазухи или наличие горизонтального уровня жидкости в ней. Однако «золотым стандартом» диагностики острого риносинусита является компьютерная томография, которая позволяет более точно и полно оценить состояние всех околоносовых пазух, включая клиновидную, которая редко визуализируется на рентгенограммах, а также состояние естественных соустьев пазух и носоглотки. Может наблюдаться пристеночное утолщение слизистой оболочки околоносовых пазух, снижение их пневматизации, уровень экссудата в пазухе с включением пузырьков воздуха [6].

Возможно легкое, среднетяжелое и тяжелое течение острого риносинусита. Легкое течение острого риносинусита характеризуется заложенностью носа, выделениями из носа на фоне относительно нормального общего состо-

жания пациента и субфебрильной температуры. Острый риносинусит средней тяжести проявляется наличием общей интоксикации, фебрильной температуры тела. На компьютерной томограмме околоносовых пазух отмечается утолщение пристеночной слизистой оболочки свыше 6 мм или полное снижение пневматизации пазух [7]. При тяжелом течении наблюдаются изменения в анализах крови, а именно: увеличение общего числа лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ. Наличие риногенных орбитальных и внутричерепных осложнений также указывает на тяжелое течение острого риносинусита [8]. Согласно рекомендациям EPOS-2012, возможно определение степени тяжести острого риносинусита с использованием визуально-аналоговых шкал, на которых пациент самостоятельно может отметить выраженность симптомов в соответствии с балльной системой от 1 до 10. Однако метод может быть не совсем надежен, так как является субъективным и может зависеть от эмоционально-когнитивного статуса пациента.

Проблема терапии острых риносинуситов крайне важна. В качестве этиотропной терапии риносинуситов, вызванных бактериальными агентами, применяются антибиотики. Антибиотикотерапия должна назначаться только по следующим показаниям: отсутствие положительной динамики и купирования симптомов в течение 10 дней от начала лечения; температура выше 38 °С, гнойные выделения из полости носа, боль при пальпации и перкуссии области околоносовых пазух с момента начала заболевания и на протяжении следующих 4 дней; «вторая волна» симптомов риносинусита через 5 дней после стихания процесса ОРВИ. Антибактериальным препаратом 1-й линии для взрослых является амоксициллин или амоксициллин + клавуланат по 1000 мг 2 раза в сутки. При аллергической реакции на пенициллины или отсутствии эффекта от терапии препаратами 1-й линии рекомендованы цефалоспорины (цефиксим, цефдиторен) в дозе 200–400 мг 1–2 раза в сутки. Антибиотиками резерва (3-я линия) считаются джозамицин, кларитромицин, левофлоксацин и моксифлоксацин. Их следует назначать в крайнем случае, при наличии рецидивирующего острого риносинусита, гемипаросинусита [8, 9]. При выраженной лихорадке выше 38 °С, сильных лицевых и/или головных болях, риске осложнений применяется пункция верхнечелюстных пазух, после рентгенологического подтверждения наличия в них экссудата [6]. Достоинством этой процедуры является быстрый дренаж верхнечелюстной пазухи, недостатком – плохая психологическая переносимость пациентами.

Большое внимание уделяется топической терапии острых риносинуситов. Основную роль в патогенезе острого риносинусита играет развитие отека в полости носа и в области соустьев околоносовых пазух. Возникновение отека связано с активацией парасимпатической системы и активностью NO-синтазы. NO-синтаза вырабатывается клетками эндотелия сосудов слизистой оболочки, а также реснитчатыми клетками респираторного эпителия. Этот фермент приводит к образованию оксида азота, который, в свою очередь, обладает вазодилатирующим эффектом и вызывает отек слизистой оболочки [10]. Вследствие усиления

активности симпатической нервной системы наблюдается усиленная секретолитическая активность бокаловидных клеток, что выражается в виде ринореи. Блок соустьев околоносовых пазух приводит к снижению их воздушности, застою секрета в полости пазухи и, как следствие, повреждению мерцательного эпителия. Отек в полости носа распространяется также и на носоглотку. Устья слуховых труб отекают, и слуховая труба перестает выполнять функцию вентиляции барабанной полости, давление в среднем ухе начинает снижаться. Данное заболевание носит название «евстахиит» и в дальнейшем может перейти в острый средний отит или экссудативный отит. Экссудативный средний отит возникает при длительном пониженном давлении в полости среднего уха и пропотевании жидкости из микроциркуляторного русла, кровоснабжающего среднее ухо, по принципу разницы давления. Согласно другой теории, из-за блока слуховой трубы в барабанной полости скапливается секрет, который образуется там в норме и не имеет пути дренажа.

В клинической практике широко используется классификация экссудативного среднего отита, согласно которой выделяют 4 стадии его течения [11]:

1. *Катаральная* – для этой стадии характерно наличие отека в области слуховой трубы, втянутость барабанной перепонки, отсутствие экссудата за ней.
2. *Секреторная* – начало скапливания экссудата в барабанной полости, при этом верхние отделы барабанной перепонки остаются втянутыми, а нижние начинают выбухать.
3. *Мукозная* – полное заполнение барабанной полости экссудатом. Барабанная перепонка неподвижна, за ней визуализируется экссудат и пузырьки воздуха в нем.
4. *Фиброзная* – разрешение процесса с формированием спаек и рубцов, атрофических изменений барабанной перепонки.

Жалобы пациента при экссудативном отите и евстахиите похожи и могут проявляться в виде заложенности в ушах, аутофонии и снижении слуха. При экссудативном среднем отите может наблюдаться ощущение переливания жидкости в ухе и флюктуация слуха – скалярная тугоухость. Скалярная тугоухость возникает вследствие миграции экссудата в полости среднего уха во время движения головы от круглого окна и к нему [11].

При отоскопии определяется либо втянутость барабанной перепонки (при евстахиите), либо ее выбухание с просвечиванием экссудата с пузырьками воздуха за перепонкой. При евстахиите обычно наблюдается тимпанометрия типа «С», что связано со снижением давления в барабанной полости, при экссудативном отите тимпанограмма приобретает вид ровной линии – тип «В», обусловленный тем, что экссудат является несжимаемой жидкостью и делает движение барабанной перепонки невозможным. Длительное течение экссудативного среднего отита может вызвать образование спаек и рубцов в барабанной полости и, как следствие, стойкое снижение слуха.

Еще одним возможным вариантом течения евстахиита является переход его в острый средний отит. В основе его патогенеза также лежит отек устьев слуховых труб и

заброс отделяемого из полости носа через слуховую трубу в полость среднего уха. В течении острого среднего отита выделяют три стадии:

1. *Доперфоративную* – характеризуется болью в ухе, симптомами интоксикации. При отоскопии определяется гиперемия и выбухание барабанной перепонки.
2. *Перфоративную* – на этой стадии гнойное содержимое, заполняющее барабанную полость, прорывается в наружный слуховой проход с последующим быстрым уменьшением боли в ухе и улучшением общего состояния.
3. *Стадия разрешения* – возможно полное выздоровление или хронизация процесса.

В общем анализе крови отмечается лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и увеличение СОЭ.

В основе лечения экссудативного и острого среднего отита, которые развились на фоне патологии полости носа, лежит санация носоглотки, устранение отека в области устьев слуховых труб. При остром среднем отите возможно назначение ушных капель с антибактериальными и противовоспалительными компонентами, а также системных антибиотиков [11].

Наконец, еще одним осложнением острого риносинусита, которое связано с дисфункцией слуховых труб, является аэроотит. Он развивается во время авиаперелета на фоне затрудненного носового дыхания и/или выделений из носа. Во время резкого перепада давления на взлете и посадке возникает резкий отек глоточного устья слуховых труб и, как следствие, баротравма, вплоть до развития гематотимпанума. В связи с этим пациентам не рекомендуется подвергать себя резким перепадам давления (авиаперелеты, дайвинг и прочее) на фоне назальной обструкции [12].

Острый бактериальный и острый вирусный риносинусит необходимо дифференцировать с аллергическим риносинуситом. Он вызывается аллергенами и характеризуется развитием IgE-зависимого воспаления слизистой оболочки полости носа. Так же как и другие формы острого риносинусита, аллергический риносинусит может проявляться назальной обструкцией, выделениями из носа, но в основном слизистого, «водянистого» характера, а также приступами чихания и нарушением обоняния. Могут наблюдаться явления риноконъюнктивита. При передней риноскопии обращает на себя внимание отечность и бледность слизистой оболочки, иногда с синюшным оттенком, обильное слизистое отделяемое в носовых ходах. Головная боль и болезненность при пальпации пазух, как правило, не наблюдается. Характерна нормальная температура тела. В лейкоцитарной формуле наблюдается повышение уровня эозинофилов, в крови повышается уровень IgE [3, 4].

Аллергический риносинусит по характеру течения делится на интермиттирующий и персистирующий. Интермиттирующий аллергический ринит обычно длится до 4 дней в неделю или 4 недель в году, существенно не влияет на качество жизни. Персистирующий аллергический ринит длится более 4 недель в году, характеризуется тяжелым течением, в частности преобладанием ночных симптомов. В отдельную форму выделяют локальный аллергический ринит, протекающий без повышения уровня

эозинофилов и иммуноглобулина в крови. Диагностика локального аллергического ринита возможна при проведении назальных провокационных тестов [3, 4].

Прежде всего, лечение аллергического риносинусита заключается в ограничении контакта пациента с аллергеном. Применяется промывание полости носа для удаления частиц аллергена и пыли. Большую доказательную базу имеет применение интраназальных глюкокортикоидов. Помимо этого, назначаются системные антигистаминные препараты.

Таким образом, большое значение имеет применение местных сосудосуживающих средств для устранения отека в полости носа и профилактики осложнений, связанных с дисфункцией слуховой трубы. Назальные деконгестанты (congestion – закупорка, застой) – это препараты, вызывающие сужение сосудов слизистой оболочки полости носа; они представлены в основном группой  $\alpha$ -адреномиметиков. Их фармакологическое действие заключается в стимуляции  $\alpha$ -адренергических рецепторов мышечного слоя сосудистой стенки с развитием его сокращения. Назальные деконгестанты можно разделить на 3 группы в соответствии с продолжительностью действия.

■ 1-я – короткого действия (4–6 часов): нафазолин, тетразолин, инданазолин,

■ 2-я – средней продолжительности действия (8–10 часов): ксилометазолин,

■ 3-я – длительного действия (до 12 часов): оксиметазолин, трамазолин.

Экспериментально доказано, что применение назальных деконгестантов способствует уменьшению отека в полости носа и в области остеомаксиллярного комплекса [13, 14]. Помимо сосудосуживающего эффекта, назальные деконгестанты способны оказывать противовоспалительное действие благодаря уменьшению синтеза NO и антиоксидантному эффекту [15, 16].

Назальные деконгестанты применяются в сочетании с местными анестетиками при подготовке пациента к эндоскопии полости носа, когда необходимо устранить отек слизистой оболочки и улучшить обзор анатомических ориентиров. Для этого выполняется аппликация ватной турунды, пропитанной деконгестантом, на слизистую оболочку полости носа на несколько минут. Данная процедура переносится пациентами гораздо комфортнее, чем инфильтрация слизистой оболочки.

Незаменимым является применение назальных деконгестантов после хирургических вмешательств в полости носа (септопластика, хирургия носовых раковин, эндоназальная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух). В течение нескольких дней после операции пациентам выполняется анемизация полости носа с использованием деконгестантов, а затем туалет полости носа. Данная процедура предотвращает появление послеоперационных осложнений, в частности синехий полости носа.

Имеются данные о применении назальных деконгестантов в сочетании с топическими стероидами в качестве превентивной терапии нозокомиальных синуситов у пациентов, длительно находящихся на аппарате искусственной вентиляции легких, или пациентов с установленным назогастральным зондом [17].

Одними из представителей назальных деконгестантов средней продолжительности действия являются препараты Отривин Увлажняющая формула и Отривин Ментол компании GlaxoSmithKlein. Они выпускаются в виде спреев во флаконах по 10 мл с дозирующим устройством.

В состав препарата Отривин Увлажняющая формула входит ксилометазолина гидрохлорид 0,1%-ный –  $\alpha$ -адреномиметик, воздействующий на сосуды слизистой оболочки полости носа и вызывающий их сокращение. Наличие вспомогательных увлажняющих компонентов: сорбитола и метилгидроксипропилцеллюлозы – позволяет избегать развития сухости в полости носа, образования корок в носу и носовых кровотечений, часто развивающихся на фоне применения назальных деконгестантов [18].

Отривин Ментол, помимо ксилометазолина 0,1%-ного, содержит в составе левоментол 0,3 мг и цинеол (эвкалипт) 0,2 мг.

Отривин Ментол и Отривин Увлажняющая формула следует применять по одному впрыскиванию в каждый носовой ход 3 раза в день не более 3 раз в сутки и не более 7–10 (по инструкции) дней. Эффект от применения препарата наступает уже через пару минут и может продолжаться до 12 часов.

Эффективность основного компонента препарата Отривин – ксилометазолина была подтверждена рядом исследований. В 1990–1993 гг. проводились исследования, которые подтвердили по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии значительное уменьшение размеров нижних и средних носовых раковин, уменьшение отека в области решетчатой воронки и остеомастального комплекса уже через несколько минут после применения ксилометазолина интраназально. Также был обнаружен противовоспалительный и антиоксидантный эффект ксилометазолина, реализующийся через блок синтеза фермента NO-синтазы [13, 15].

В 2008 г. в Великобритании проводилось исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности ксилометазолина. В нем приняло участие 60 человек с признаками простудных заболеваний, сопровождающихся выделениями из носа. Всех исследуемых разделили на 2 группы: основную ( $n = 29$ ), где в качестве лечения применялся ксилометазолин 0,1%-ный по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 3 раза в день 10 дней, и контрольную ( $n = 32$ ), где получали плацебо (физиологический раствор) в виде спрея с аналогичным способом применения. В первую очередь оценивались местные признаки воспаления слизистой оболочки полости носа по данным передней риноскопии, в первую очередь выраженность отека. Далее пациентам предлагалось оценить выраженность симптомов с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Кроме того, оценивалась длительность эффекта от применения препарата, переносимость и частота возникновения нежелательных эффектов. Результаты исследования показали, что в основной группе, получавшей ксилометазолин, значительно отличалась величина воздушного потока, проходящего через носовую полость, по сравнению с группой контроля (384,23 и 226,42 см<sup>3</sup>/с соответственно). Отличались и данные по ВАШ, пациенты основной группы лучше оценивали собственное

состояние (20,7 мм по ВАШ и 31,5 мм соответственно). Отмечалась высокая продолжительность действия ксилометазолина – до 12 часов. Были отмечены нежелательные явления от приема препаратов в обеих группах: у 8 пациентов, получавших ксилометазолин, зафиксированы умеренные нежелательные явления. В группе контроля число таких пациентов составило 11, у одного из них нежелательные явления расценены как тяжелые. Авторы пришли к выводу, что ксилометазолин является высокоэффективным и хорошо переносимым сосудосуживающим препаратом для местного применения [19].

Еще одним представителем линейки Отривин является Отривин Комплекс, в состав которого входит ипратропия бромид моногидрат 0,6 мг и ксилометазолин 0,5 мг. Ипратропия бромид снижает секрецию слизи в полости носа благодаря ингибированию антихолинергических рецепторов, расположенных в слизистой оболочке полости носа. Препарат следует применять по 1 впрыскиванию в каждую половину носа 3 раза в день с интервалом применения не менее 6 часов. Эффект наступает примерно через 5–10 минут и продолжается до 8 часов. Особенностью Отривин Комплекса является возможность его применения у пациентов с признаками аллергического риносинусита благодаря наличию в составе антихолинергического компонента [20].

Согласно исследованиям, комбинация препаратов «ксилометазолин + ипратропия бромид» является более эффективной, чем комбинация «ксилометазолин + плацебо», и позволяет снизить дозу ксилометазолина с 1 до 0,5 мг [21].

Эффективность ипратропия бромида подтвердилась в исследовании, в которое вошли 411 пациентов с симптомами простуды, сопровождающейся ринореей. Всех испытуемых поделили на 2 группы. Пациенты первой (основной) группы получали сочетание «ипратропия бромид 0,6 мг + раствор морской соли» интраназально 3–4 раза в день 4 дня; пациенты второй группы (группа контроля) получали только раствор морской соли интраназально 3–4 раза в день 4 дня; пациенты третьей группы ничем не обрабатывали носовую полость. Результаты показали, что количество выделений из носа уменьшилось в основной группе на 26% по сравнению с группой контроля и на 34% по сравнению с третьей группой, не получавшей местного лечения. Выраженность ринореи в первой группе уменьшилась на 31 и 78% по сравнению со второй и третьей группами соответственно. Отмечено также уменьшение частоты чихания в группе пациентов, получавших ипратропия бромид 0,6 мг. Субъективно пациенты первой группы отметили наилучшую переносимость препарата и улучшение общего состояния. Однако в группе, получавшей ипратропия бромид 0,6 мг + раствор морской соли, наблюдался наибольший процент нежелательных явлений в виде окрашенных кровью выделений из носа, связанных с сухостью слизистой оболочки полости носа, – 16,8% [22].

Особое внимание в терапии острого и аллергического риносинусита уделяется ирригационной терапии. Ирригационная терапия, или назальный душ, – это промывание полости носа физиологическим раствором, изотоническим или гипертоническим раствором морской соли.

Данная процедура позволяет очистить полость носа от выделений, слизи, частиц пыли и аллергенов. Ирригационная терапия рекомендована в качестве профилактики острого бактериального и вирусного риносинусита, для облегчения симптомов аллергического риносинусита, в качестве подготовительного этапа перед применением назальных спреев. Назальный душ незаменим в послеоперационном периоде пациентов, перенесших вмешательство на полости носа и околоносовых пазухах. Применение назального душа позволяет предотвратить образование корок в полости носа, способствует удалению сгустков крови и слизи из носа. Ирригационная терапия рекомендо-

вана при сухости слизистой оболочки полости носа, в том числе при частом использовании назальных деконгестантов или при нахождении в условиях сухого воздуха.

Исходя из вышеизложенного, крайне важным является применение назальных деконгестантов и ирригационной терапии для устранения симптомов назальной обструкции и ринореи, а также улучшения обонятельной функции. Препараты Отривин Увлажняющая формула, Отривин Ментол, Отривин Комплекс являются эффективными и хорошо переносимыми средствами для устранения отека в полости носа и уменьшения выделений из носа, а также профилактики возникновения осложнений риносинусита.



Поступила/Received 05.03.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пискунов Г.З. Физиология и патофизиология носа и околоносовых пазух. *Российская ринология*. 2017;25(3):51-57. doi: 10.17116/rosrino201725351-57. [Piskunov G.Z. Physiology and pathophysiology of the nose and paranasal sinuses. *Rossiiskaja rinologiya*. 2017;25(3):51-57. doi: 10.17116/rosrino201725351-57.] (In Russ.)
2. Hummel T. et al. EPOS. Supplement 26 Olfactory dysfunctions. 2017, p. 6.
3. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology supplement*. 2012;23:1-298.
4. Острый синусит. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016:3-25. [Acute sinusitis. Clinical guidelines. National medical Association of otolaryngologists. 2016:3-25.] (In Russ.)
5. Свистушкин В.М., Славский А.Н., Пшонкина Д.М. Бактериофаги в комплексном лечении острого бактериального риносинусита. *РМЖ*. 2014;26:19-25. [Svistushkin V.M., Slavsky A.N., Pshonkina D.M. Bacteriophages in the complex treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *RMJ*. 2014;26:19-25.] (In Russ.)
6. Onerci T.M. Diagnosis in otorhinolaryngology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2009: 60-65.
7. Дюннебир Э.А. Лучевая диагностика. Оториноларингология. Медпресс-информ, 2013:202-213. [Dunnebir E.A. Radiodiagnosics. *Otorhinolaryngology*. Medpress-inform, 2013:202-213.] (In Russ.)
8. Свистушкин В.М., Топоркова Л.А. Национальные рекомендации по лечению больных острыми респираторными инфекциями верхних отделов дыхательных путей: что важно знать терапевту? *Фарматека*. 2017:2-17. [Svistushkin V.M., Toporkova L.A. National guidelines for the treatment of patients with acute respiratory infections of the upper respiratory tract: what is important to know the therapist? *Pharmateca*. 2017:2-17.] (In Russ.)
9. Фармакотерапия гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов. Под ред. А. И. Крюкова. М., 2018:1-30. [Pharmacotherapy of purulent inflammatory pathology of ENT organs. Under the editorship of A.I. Kryukov. Moscow, 2018:1-30.] (In Russ.)
10. Sahin G. Nitric oxide: a promising methodological approach in airway diseases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(4):352-61
11. Пальчун В.Т. Оториноларингология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-медиа, 2009:626-762. [Palchun V.T. *Otorhinolaryngology*. National leadership. M.: GEOTAR-media. 2009:626-762.] (In Russ.)
12. Морозова С.В. Профилактика осложнений острого инфекционного ринита у детей. *РМЖ*. 2014;3:198-202. [Morozova S.V. Prevention of complications of acute infectious rhinitis in children. *RMJ*. 2014;3:198-202.] (In Russ.)
13. Stringer S.P., Mancuso A.A., Avino A.J. Effect of a topical vasoconstrictor on computed tomography of paranasal sinus disease. *The Laryngoscope*. 1993;103(1 Pt 1):6-9
14. Benammar-Englmaier M., Hallermeier J.K., Englmaier B. Alphamimetic effects on nasal mucosa in magnetic resonance tomography. *Digitale Bild Diagn*. 1990;10(2):46-50
15. Westerveld G.J., Voss H.P., van der Hee R.M., de Haan-Koelewijn G.J., den Hartog G.J., Scheeren R.A., et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2000;16(3):437-44
16. Wester veld G.J., Scheeren R.A., Dekker I., Griffioen D.H., Voss H.P., Bast A. Anti-oxidant actions of oxymethazoline and xylometazoline. *Eur J Pharmacol*. 1995;291(1):27-31
17. Pneumatikos I., Konstantonis D., Dragoumanis C., Danielides V., Bouras D. Preventing nosocomial sinusitis in the ICU: Reply to van Zanten et al. *Intensive Care Medicine*. 2006;32(9):1452-3.
18. Инструкция по применению медицинского препарата Отривин Увлажняющая формула. <http://www.otrivin.ru/products/otrivin-uvlazhnyayuschaya-formula-instruktsiya.html>. Ссылка активна на 15.03.19. [Instructions for use of the medical drug Otrivin Moisturizing formula. <http://www.otrivin.ru/products/otrivin-uvlazhnyayuschaya-formula-instruktsiya.html>. Accessed 15.03.19.] (In Russ.)
19. Eccles R. et al. The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold. *American Journal of Rhinology*. 2008 September-October;22(5):495
20. Инструкция по применению препарата Отривин Комплекс. <http://www.otrivin.ru/products/otrivin-uvlazhnyayuschaya-formula-instruktsiya.html>. Ссылка активна на 15.03.19. [Instructions for use of the drug Otrivin Complex. <http://www.otrivin.ru/products/otrivin-uvlazhnyayuschaya-formula-instruktsiya.html>. Accessed 15.03.19.] (In Russ.)
21. Eccles R., Martensson K. & Chen Sh.C. Effects of intranasal xylometazoline, alone or in combination with ipratropium, in patients with common cold. *Current Medical Research and Opinion*. 2010; 26(4):889-899. Doi: 10.1185/03007991003648015.
22. Hayden F.G., Diamond L., Wood P.B., Korts D.C., Wecker M.T. Effectiveness and Safety of Intranasal Ipratropium Bromide in Common Colds: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 1996;125:89-97. doi: 10.7326/0003-4819-125-2-199607150-00002.

# Новые возможности мукоактивной терапии

## У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

**В.М. СВИСТУШКИН, Г.Н. НИКИФОРОВА, А.В. МЕРКУШИНА**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

### Информация об авторах:

**Свистушкин Валерий Михайлович** – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7 (499) 248-55-38; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Никифорова Галина Николаевна** – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Меркушина Анастасия Викторовна** – ординатор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7(985) 886-63-67; e-mail: dr.merkushina@bk.ru

### РЕЗЮМЕ

Наиболее частой причиной обращения пациентов к врачам первичного звена являются болезни органов дыхания. Анатомо-физиологические особенности дыхательной системы человека и вид этиотропного агента обуславливают характерные черты патогенеза респираторной патологии. Важное клиническое значение имеет возможность самоочищения дыхательных путей – мукоцилиарный клиренс, но в ходе течения респираторных воспалительных заболеваний эффективность такого очищения значительно страдает в связи с формированием отека и усиленной выработкой более густого, чем предусматривает физиологическая норма, секрета. Практически все заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей сопровождаются нарушениями состава и реологических свойств секрета и затруднениями его эвакуации. Применение мукоактивных препаратов в лечении пациентов с воспалительной патологией дыхательных путей оказывает ощутимые клинический и экономический эффекты, уменьшая продолжительность заболевания, необходимость системной антибиотикотерапии, частоту и тяжесть рецидивов, положительно влияет на количество осложнений и качество жизни. Препарат Эльмуцин® (эрдостеин) производства российского фармацевтического предприятия «Оболенское», представитель секретолизитиков и стимуляторов моторной функции дыхательных путей, является перспективным для использования в лечении больных респираторными заболеваниями, сопровождающимися образованием вязкой мокроты, в том числе в условиях неблагоприятной экологической обстановки.

**Ключевые слова:** воспалительные респираторные заболевания, самоочищение дыхательных путей, мукоактивная терапия, секретолизитики и стимуляторы моторной функции дыхательных путей, Эльмуцин® (эрдостеин)

**Для цитирования:** Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Меркушина А.В. Новые возможности мукоактивной терапии у больных с патологией респираторного тракта. *Медицинский совет*. 2019; 8: 66-70. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-66-70>.

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

# New opportunities for mucioactive therapy

## IN PATIENTS WITH PATHOLOGY OF THE RESPIRATORY TRACT

**Valery M. SVISTUSHKIN, Galina N. NIKIFOROVA, Anastasiya V. MERKUSHINA**

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

### Author credentials:

**Svistushkin Valery Mikhailovich** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Nikiforova Galina Nikolaevna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**Merkushina Anastasiya Viktorovna** – Resident Physician of Chair for Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(985) 886-63-67; e-mail: dr.merkushina@bk.ru

The most common cause of patients referring to primary care physicians are respiratory diseases. Anatomical and physiological features of the human respiratory system and the type of etiologic agent determine the characteristic features of the pathogenesis of respiratory pathology. The possibility of self-purification of the respiratory tract is of significant clinical importance - mucociliary clearance, but during the course of respiratory inflammatory diseases, the effectiveness of such purification suffers significantly due to the formation of edema and the increased production of a secretion more dense than the physiological norm provides. Almost all diseases of the upper and lower respiratory tract are accompanied by violations of the composition and rheological properties of the secretion and difficulties in its evacuation. The use of mucocactive drugs in the treatment of patients with inflammatory pathology of the respiratory tract has a tangible economic and clinical effect, reducing the duration of the disease, the need for systemic antibiotic therapy, the frequency and severity of relapses, a positive effect on the number of complications and quality of life. The drug Elmultsin® (erdosteine), produced by the Russian pharmaceutical company «Obolenskoye», is a representative of a group of secretolytics and respiratory motor function stimulants, is promising for use in the treatment of patients with respiratory diseases accompanied by the formation of viscous sputum, including in conditions of adverse environmental conditions.

**Keywords:** *inflammatory respiratory diseases, self-cleaning of the respiratory tract, mucocactive therapy, secretolytics and stimulants of the motor function of the respiratory tract, Elmultsin® (erdosteine)*

**For citing:** Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Merkusheva A.V. New opportunities for mucocactive therapy in patients with pathology of the respiratory tract. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 66-70. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-66-70>.

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

Болезни органов дыхания относятся к наиболее распространенным патологическим процессам как среди взрослых, так и в детском возрасте. Они характеризуются полиэтиологичностью, серьезностью клинических проявлений, частым развитием осложнений. В последние годы, в том числе и в связи с ухудшением экологической обстановки, наметилась тенденция к прогрессирующему росту частоты заболеваний верхних и нижних отделов респираторного тракта. Важное клиническое значение имеет возможность самоочищения дыхательных путей – мукоцилиарный клиренс, но в ходе течения респираторных воспалительных заболеваний эффективность такого очищения значительно страдает в связи с формированием отека и усиленной выработкой более густого, чем предусматривает физиологическая норма, секрета. Практически все заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей сопровождаются нарушениями состава и реологических свойств секрета и затруднениями его эвакуации. По клиническому течению патология системы внешнего дыхания, в том числе и воспалительного характера, может быть острой или хронической. В качестве возбудителей заболеваний органов дыхания могут выступать вирусы (риновирусы, аденовирусы, вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синтициальные вирусы, коронавирусы, метапневмовирусы, бока-вирусы и др.), бактерии (пневмококк и другие виды стрептококков, гемофильная палочка, стафилококки), атипичная флора (микоплазмы, хламидии, легионеллы), грибы, простейшие. Тяжесть клинического течения патологического процесса определяется выраженностью симптомов общей интоксикации, нарушением дыхательной функции, интенсивностью кашля, а также частым развитием различных осложнений как со стороны респираторной системы, так и других органов и систем. Для более быстрого уменьшения клинических проявлений и предотвращения развития осложнений необходимо назначение адекватной терапии. Особое значение в развитии

и течение заболеваний органов дыхания имеют неблагоприятная экологическая обстановка и курение, в том числе и пассивное [1–5].

Органы дыхания человека представлены дыхательными (воздухоносными) путями и собственно органами дыхания – легкими. Воздухоносные пути, в свою очередь, подразделяются на верхние – полость носа, околоносовые пазухи, глотка и нижние – гортань, трахея, бронхи и легкие. В дыхательных путях происходит очищение, увлажнение, согревание вдыхаемого воздуха, а также восприятие запаха, температурных и механических раздражителей [6]. Внутренняя поверхность дыхательных путей покрыта слизистой оболочкой, представляющей собой многорядный призматический мерцательный эпителий, в состав которого входят реснитчатые, бокаловидные, базальные и промежуточные клетки. Эпителий респираторного тракта человека обладает высокой резистентностью к воздействиям внешней среды, в большинстве случаев она сохраняет свою целостность, несмотря на постоянный контакт с микроорганизмами, пылевыми частицами и токсическими химическими веществами. У здоровых людей такая невосприимчивость слизистой оболочки к поллютантам и патогенам обусловлена наличием эффективного мукоцилиарного клиренса. Составляющими мукоцилиарного клиренса является реснитчатый аппарат мерцательного эпителия дыхательных путей и слизистый секрет на его поверхности. Скоординированное функционирование этих компонентов обеспечивает эффективность работы мукоцилиарного клиренса [7]. Благодаря слаженной деятельности мерцательных ресничек эпителиальных клеток возможно выведение секрета. Такой механизм определяет достаточно высокую скорость продвижения слизи – в среднем 4–10 мм/мин. Структура слизистого секрета представлена жидким компонентом (вода, ионы и растворимые медиаторы), клетками воспаления и муцином. Муцины или мукопротеины – семейство высокомолекулярных гликопротеинов, содер-

жащих кислые полисахариды. Гликопротеины связаны между собой дисульфидными и водородными связями. Скопление слизи внутри просвета дыхательных путей может являться результатом повышенной продукции муцина, уменьшением уровня мукоцилиарного клиренса и/или снижением деградации муцина на поверхности эпителия. Секрет может полностью перекрыть просвет дыхательных путей, что приводит к нарушению вентилиционно-перфузионных взаимоотношений в организме. Значительное скопление густой слизи является клинической особенностью тяжелых респираторных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, хронический риносинусит, муковисцидоз и др. [8, 9]. В состав секрета респираторного тракта в норме входит защитный белок легких – альфа1-антитрипсин. Альфа1-антитрипсин является представителем семейства сериновых протеаз, синтезируется в основном в печени и в меньших количествах – в мононуклеарных фагоцитах и нейтрофилах, почках, тонкой кишке. Альфа1-антитрипсин – гликопротеин с молекулярной массой 52 кД и размером в 418 аминокислот. Этот белок нейтрализует различные группы протеаз (эластазу, коллагеназу, трипсин и др.) в реакциях неспецифической защиты организма. Известно, что в развитии патологии дыхательной системы ведущая роль принадлежит нарушению протеазно-антипротеазного равновесия. Повреждающие агенты – микроорганизмы, аллергены, поллютанты – инициируют неспецифическую реакцию гранулоцитов в легочной ткани с выбросом протеаз из нейтрофилов и альвеолярных макрофагов. Лейкоцитарная эластаза нейтрофилов создает так называемый кратковременный взрыв протеолитической активности до момента активизации антипротеаз (перичеселлюлярных ингибиторов), что приводит к разрушению собственной легочной ткани, прежде всего, эластичных волокон. Деструкция эластических волокон обуславливает замещение нормальной ткани легких соединительной, что снижает ее эластичность, и со временем формируется хроническое повреждение ткани легких и эмфизема. К поллютантам, которые стимулируют выброс протеаз в легкие, прежде всего относятся компоненты табачного дыма [10].

Кроме комплекса неспецифических защитных приспособлений, в процессе эволюционного развития сформировались механизмы специфического иммунитета, обладающие значительно более выраженной направленностью предохранительного действия и являющегося составной частью местного иммунитета, обеспечивающего предохранение покровов верхних и нижних отделов дыхательных путей, непосредственно соприкасающихся с внешней средой. Иммунный статус слизистой оболочки регулируется сложным путем через развитие и дифференцировку В-клеток. Вероятно, первичный иммунный ответ происходит в связанной со слизистой оболочкой лимфоэпителиальной ткани, которая включает и лимфоидную ткань глоточного кольца Пирогова – Вальдейера, где В-клетки, регулируемые Т-клетками, взаимодействуют с антигенами. Слизистая оболочка дыхательных путей содержит две различные популяции В-клеток: продуци-

рующие IgA-клетки ответственны за местный секреторный иммунитет, IgG – вовлечены в иммунную элиминацию. Доказано также, что степень защиты респираторного тракта от локальных вирусных инфекций прямо коррелирует с уровнем специфических секреторных IgA, а не с уровнем антител сыворотки крови. IgA инактивирует вирусы, тем самым обеспечивает противовирусное действие [11]. Таким образом, дыхательная система обладает комплексом защитных факторов, в котором гармонично сочетаются и дополняют друг друга механизмы естественной устойчивости и местного иммунитета.

Направления фармакотерапии больных воспалительными процессами респираторного тракта должны быть комплексными, включая в том числе и увлажнение слизистой оболочки, фибрино- и муколизис, стимуляцию откашливания [8]. Для облегчения очистки дыхательных путей принято назначать мукоактивные лекарственные средства, предназначенные для улучшения отхождения слизистого отделяемого. К мукоактивным средствам относятся муколитики, мукокинетики, мукорегуляторы и отхаркивающие препараты. Среди муколитиков различают средства прямого и непрямого действия. Активными муколитическими средствами является группа препаратов, оказывающих прямое воздействие на слизь в просвете дыхательных путей путем уменьшения ее вязкости в результате химического разрушения молекул гликопротеинов посредством их деполимеризации [12].

Одним из таких препаратов является эрдостеин (Эльмуцин® производства АО «ФП «Оболenskoe»). Препарат активируется под действием печеночных ферментов, образуя при этом как минимум три активных метаболита, главную роль из которых играет N-тиоди-гликолилгомоцистеин [13]. Эрдостеин обладает муколитическим, антиоксидантным, противовоспалительным, антиадгезивным и мукорегуляторным действием [14]. Тиоловые группы его метаболита разрывают дисульфидные и водородные связи, которые связывают волокна гликопротеинов, что приводит к уменьшению эластичности и вязкости слизистого секрета. Эльмуцин® усиливает и ускоряет освобождение дыхательных путей от патологического секрета, улучшает секреторную функцию эпителия и увеличивает эффективность мукоцилиарного клиренса в верхних и нижних отделах дыхательных путей [15]. Антиоксидантное действие препарата, как прямое, так и не прямое, обусловлено наличием в его молекуле сульфгидрильных групп. Прямой антиоксидантный эффект заключается в снижении продукции активных форм кислорода, таких как гипохлорная кислота, гидроген пероксид, супероксид анион и пероксинитрит [16]. Непрямой эффект подразумевает предотвращение тканевого повреждения и повышение активности альфа1-антитрипсина в легких, в связи с чем эрдостеин защищает дыхательные пути от повреждающего действия поллютантов, в том числе табачного дыма, поэтому Эльмуцин® является препаратом для лечения патологии дыхательных путей с образованием вязкой мокроты, в том числе и «кашля курильщика» [17, 18]. Немаловажную роль играет не прямой антиоксидантный эффект препарата, связан-

ный с повышением уровня глутатиона в печени в связи с широко распространенным приемом парацетамола при респираторных инфекциях. Повышение уровня глутатиона препятствует развитию печеночной недостаточности при абсолютной или относительной передозировке парацетамола. Для достижения как прямого, так и непрямого антиоксидантного эффекта достаточно средних терапевтических доз эрдостеина. Наличие выраженного антиоксидантного эффекта препарата Эльмуцин® позволяет рекомендовать его пациентам с хроническим бронхитом, ХОБЛ, бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью, в том числе и курильщикам, то есть больным с затяжным и тяжелым характером патологического процесса. Особенно это актуально для человека, подверженного длительным контактам с вредными факторами внешней среды, – пылью, промышленными и автомобильными выбросами и другими поллютантами, так как Эльмуцин® способствует защите легочной ткани от различных повреждающих агентов. Противовоспалительное действие эрдостеина заключается в снижении уровня маркеров воспаления (альбумина, IgG, дезоксирибонуклеиновой кислоты) и повышении уровня противовоспалительных медиаторов – IgA, лактоферрина, лизоцима [19]. Содержащиеся в составе препарата тиоловые группы способствуют разрушению белка в микрофимбриях бактерий, тем самым нарушая адгезию патогенных микроорганизмов к клеткам слизистой оболочки дыхательных

путей, то есть обуславливают антиадгезивное действие эрдостеина [13, 20]. Наряду с этим, наблюдается синергизм при сочетании эрдостеина с антибиотиками (амоксциллин, ципрофлоксацин), увеличивая концентрацию антибиотика в слизистом секрете, не влияя на его количество в сыворотке крови. Кроме муколитического действия, эрдостеин обладает и мукорегуляторным эффектом, заключающимся в усилении моторной функции эпителия дыхательных путей. Эффективная деятельность мукоцилиарного клиренса регулируется прямым влиянием на реснитчатый эпителий дыхательных путей – мукокинетическое действие [20, 21]. Эльмуцин® быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и метаболизируется в печени и выводится в виде неорганических сульфатов через почки и кишечник, прием пищи не влияет на его фармакокинетические параметры [7]. Клинические эффекты (снижение частоты и выраженности кашля, положительная динамика аускультативных данных) наблюдаются уже к окончанию первых суток после начала приема препарата, что было продемонстрировано в исследовании эффективности эрдостеина в лечении детей с респираторной патологией [22].

Эффективность эрдостеина в комплексной терапии обострений ХОБЛ продемонстрирована в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Так, по результатам международного мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-

Реклама

**УЛУЧШЕННАЯ  
ФОРМУЛА**

- **УМЕНЬШАЕТ ВЯЗКОСТЬ МОКРОТЫ\***
- **ОБЛЕГЧАЕТ ВЫВЕДЕНИЕ МОКРОТЫ\***
- **ЗАЩИЩАЕТ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ\***
- **АКТИВИРУЕТ ЗАЩИТНЫЙ БЕЛОК ЛЕГКИХ\***

\* Инструкция по медицинскому применению препарата Эльмуцин. ЛП-003628-110418. Зайцев А.А. Мукоактивная терапия кашля: что за горизонт? Лечащий врач. 2018;10:22-27. Cazzola M., et al. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2010; 23(2):135-44.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

контролируемого исследования в параллельных группах у пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ был отмечен синергизм эрдостеина с амоксициллином. Другое контролируемое рандомизированное исследование EQUALIFE подтвердило эффективность эрдостеина при лечении больных ХОБЛ – количество обострений уменьшилось на 32%, госпитализаций – на 44%, а объем форсированного выдоха у наблюдаемых пациентов за первую секунду вырос на 14%. Та же группа исследователей в 2015 году показала, что использование эрдостеина в схеме лечения пациентов с ХОБЛ уменьшает время до повторного обострения [23–26]. Метаанализ результатов 10 исследований с участием 1278 пациентов продемонстрировал способность эрдостеина улучшать состояние пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ, снижать риск развития обострений данных патологических процессов, приводить к удлинению времени до первого обострения, сократить продолжительность обострения и риск госпитализации больных с ХОБЛ [27].

Таким образом, новое современное лекарственное средство Эльмуцин (эрдостеин) влияет на многие звенья патогенеза большинства воспалительных заболеваний респираторной системы. Отличительной характеристикой препарата является потенцирование им действия антибиотиков при совместном применении. Эрдостеин вызывает ранний и стойкий регресс респираторных симптомов и снижение частоты осложнений у пациентов в группе риска (пожилые, иммунокомпрометированные, активные и пассивные курильщики).

Эльмуцин® рекомендован при различных заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся образованием вязкой мокроты. Препарат имеет ОТС-статус (англ. OTC-drugs – over the counter drugs), то есть доступен в качестве безрецептурного препарата. Использование препарата Эльмуцин® в лечении больных респираторной патологией является патогенетически оправданным и позволяет оптимизировать терапевтический процесс.



Поступила/Received 18.03.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клиническая лабораторная аналитика в пяти томах. Под общ. ред. Меньшикова В.В. 2003. Т. 4:138 – 206. [Clinical laboratory analytics in five volumes. Under the general editorship of Mentshikova V.V. 2003. Vol.4:138 – 206.] (In Russ).
2. Извин А.И., Катаева Л.Б. Микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и патологии. Вестник оториноларингологии. 2009;2:65–68. [Izvin A.I., Kataeva L.B. The microbial landscape of the upper respiratory tract mucosa in health and in disease. Vestnik Otorinolaringologii. 2009;2:65–68.] (In Russ).
3. Вестник инфектологии и паразитологии. News of Infectology and Parasitology. 2014. www.infectology.spb.ru. [Bulletin of infectology and parasitology. News of Infectology and Parasitology. 2014. www.infectology.spb.ru.] (In Russ).
4. Ansari F., Erntell M., Goossens H., Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point – prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospital in 2006. Clin infect dis. 2009. Nov 15;49(10):1496–1504.
5. Yuan S.F., Lui Z.H., Huang R.P., Yin H. Dang Z. Levels of six antibiotics used in China estimated by means of wastewater-based epidemiology. Water Sci Technol. 2016;73(4):769–775. doi: 10/2166 wst/ 2015 /526/.
6. Федюкович Н.И. Анатомия и физиология человека. Ростов-на-Дону: Феникс. 2003. 357 с. [Fedyukovich N.I. Human anatomy and physiology. Rostov-on-Don: Phoenix. 2003. 357 p.] (In Russ).
7. Амелина Е.Л. и др. Мукоактивная терапия. Под редакцией Чучалина А.Г., Белевского А.С. М.: Атмосфера. 2006. 128 с. [Amelina E.L., et al. Mucoactive therapy. Under the editorship of Chuchalin A.G., Belevsky A.S. M.: Atmosphere. 2006. 128 p.] (In Russ).
8. Шартанова Н.В. Муколитики в клинической практике. Consilium Medicum. 2009;11:93–95. [Shartanova N.V. Mucolytics in clinical practice. Consilium Medicum. 2009;11:93–95.] (In Russ).
9. Авдеев С.Н. Перспективы применения современных мукоактивных препаратов в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2014;2:100–108. [Avdeev S.N. Prospects for the use of modern mucoactive drugs in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonologia. 2014;2:100–108.] (In Russ).
10. Corbo G.M., Forastiere F., Agabiti N. et al. Passive smoking and lung function in (1) antitypsin heterozygote schoolchildren. Thorax. 2003;58:237–241.
11. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. 9-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 736 с. [Kharkevich D.A. Pharmacology: Textbook. 9th ed. M.: GEOTAR-Media. 2006. 736 p.] (In Russ).
12. Клячкина И.Л. Мукоактивные препараты в лечении острого кашля. Эффективная фармакотерапия. 2015;29:24–31. [Klyachkina I.L. Mucoactive drugs in the treatment of acute cough. Effektivnaya Farmakoterapiya. 2015;29:24–31.] (In Russ).
13. Официальная Инструкция по медицинскому применению препарата Эльмуцин®. [Patient Information Leaflet for Elmuцин®.] (In Russ).
14. Busin S., Clerici R., Nitti F. Erdosteine: evaluation of mucorheological and immunosecretory parameters in patients with bronchial phlogistic pathology. Med. Praxis. 1991;12:197–205.
15. Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. Mucoactive drugs. Eur. Respir. Rev. 2010;19(116):127–133.
16. Braga P.C., Dal Sasso M., Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. Arzneimittelforschung. 2000;50(8):739–746.
17. Hayashi K., Hosoe H., Kaise T., Ohmori K. Protective effect of erdosteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic lung inflammation in mice. J. Pharm. Pharmacol. 2000;52(11):1441–1446.
18. Vagliasindi M., Fregnan G.B. Erdosteine protection against cigarette smoking-induced functional antiprotease deficiency in human bronchiolo-alveolar structures. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1989;27(5):238–241.
19. Marchioni C.F., Moretti M., Muratori M. et al. Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties: pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease. Lung. 1990;168(5):285–293.
20. Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. Chemotherapy. 2001;47(3):208–214.
21. Mohanty K.C., Thiappanna G., Singh V., Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by exacerbation of chronic bronchitis and receiving ciprofloxacin as basic treatment. J. Clin. Res. 2001;4:35–39.
22. Balli F., Bergamini B., Calistru P. et al. Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. Int. J. Clin. Pharm. Ther. 2007;45(1):16–22.
23. Aubier M., Berdah L. Multicenter, controlled, double-blind study of the efficacy and tolerance of Vectrine (erdosteine) versus placebo in the treatment of stabilized chronic bronchitis with hypersecretion. Rev. Mal. Respir. 1999;16(4):521–528.
24. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A. et al. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1995;33(11):612–618.
25. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of longterm treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. Drugs Exp. Clin. Res. 2004;30(4):143–152.
26. Moretti M., Fagnani S. Erdosteine reduces inflammation and time to first exacerbation postdischarge in hospitalized patients with AECOPD. Published 28 October 2015. Volume 2015;10(1):2319–2325.
27. Cazzola M., et al. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther. 2018 Feb;48:185–194.



**РЕМЕДИУМ**  
ГРУППА

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ  
РЫНКЕ РОССИИ  
С 1995 ГОДА

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Организация и проведение мероприятий
- Разработка информационных материалов для коммуникационных программ
- Разработка AR и VR в обучающих и POS-материалах



Реклама

**С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!**

Тел.: 8 495 780 3425 • [remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru) • [www.remedium.ru](http://www.remedium.ru)

# Роль и место бактериофагов в современной оториноларингологии

На сегодняшний день лечение пациентов с бактериальными инфекциями ЛОР-органов является одним из активно обсуждаемых направлений в оториноларингологии. В последнее десятилетие во всем мире наблюдается неуклонный рост штаммов микроорганизмов, устойчивых к основным классам антимикробных препаратов, что существенно снижает эффективность проводимого лечения, способствует развитию хронического воспалительного процесса и формированию тяжелых патологических состояний. Данная проблема обусловлена рядом причин, среди которых эмпирическое и нерациональное назначение антибактериальных препаратов в амбулаторных условиях, фактическое отсутствие ограничений и контроля за отпуском данной группы лекарственных средств в аптечной сети. В этой связи поиск принципиально новой стратегии рациональной терапии инфекционных заболеваний ЛОР-органов как в России, так и во всем мире имеет важное значение.

Согласно ряду клинических исследований, лечебные бактериофаги с широкой антибактериальной активностью могут стать возможной альтернативой антибиотикам и химиотерапевтическим препаратам.

В нашей беседе о целесообразности применения бактериофагов для преодоления проблемы антибиотикорезистентности приняли участие: д.м.н., профессор, главный оториноларинголог Уральского федерального округа Хийир Тагирович Абдулкеримов, д.м.н., профессор, главный оториноларинголог Приволжского федерального округа Андрей Владимирович Шахов и д.м.н., профессор, главный оториноларинголог Северо-Западного федерального округа Сергей Валентинович Рязанцев.

## ROUND TABLE MATERIALS

# The role and place of bacteriophages in modern otorhinolaryngology

Today, treatment of patients with ENT-organ bacterial infections is one of the most actively discussed areas in otorhinolaryngology. In the last decade the steady growth of strains of microorganisms resistant to the main classes of antimicrobial drugs has been observed all over the world, which significantly reduces the efficacy of the treatment, promotes the development of chronic inflammation and the formation of severe pathological conditions. This problem is caused by a number of reasons, including empirical and irrational prescription of antibacterial drugs in outpatient conditions, the actual absence of restrictions and control over the release of this group of drugs in the pharmacy chain. In this regard, the search for a fundamentally new strategy for the rational treatment of infectious diseases of ENT-organs both in Russia and around the world is important.

According to a number of clinical studies, therapeutic bacteriophages with broad antibacterial activity may become a possible alternative to antibiotics and chemotherapeutic agents.

In our conversation about the expediency of using bacteriophages to overcome the problem of antibiotic resistance the following people took part: Dr. of Sci. (Med), Professor, Chief Otorhinolaryngologist of the Ural Federal District Khiyir Tagirovich Abdulkarimov, Dr of Sci. (Med), Professor, Chief Otorhinolaryngologist of the Volga Federal District Andrey Vladimirovich Shakhov and Dr. of Sci. (Med), Professor, Chief Otorhinolaryngologist of the North-Western Federal District Sergey Valentinovich Ryazantsev.



Сергей Валентинович Рязанцев, д.м.н., профессор, главный оториноларинголог Северо-Западного федерального округа



Андрей Владимирович Шахов, д.м.н., профессор, главный оториноларинголог Приволжского федерального округа



Хийир Тагирович Абдулкеримов, д.м.н., профессор, главный оториноларинголог Уральского федерального округа

**– В начале дискуссии всем экспертам был задан один и тот же вопрос: считаете ли Вы перспективным применение бактериофагов в оториноларингологии для лечения инфекционных заболеваний и какое влияние данные препараты могут оказывать на основных возбудителей ЛОР-органов, резистентных к антибиотикам первой, второй и третьей линий?**

**С.Р.:** На современном этапе инфекционные заболевания ЛОР-органов отличаются значительной распространенностью и способны вызывать развитие серьезных осложнений. Нерациональное использование антибактериальной терапии на амбулаторном этапе ведения больных, несоблюдение пациентами рекомендованных схем приема антибиотиков, а зачастую и бесконтрольный их

прием отрицательно влияют на процессы реконвалесценции и профилактики будущих инфекций, стимулируя ежегодное увеличение антибиотикорезистентных штаммов патогенных микроорганизмов. Это значительно усложняет выбор оптимального препарата для стартовой терапии и повышает риск возврата человечества к проблемам прошлого, когда антибиотики были неизвестны, а инфекции широко распространены и неизлечимы. Параллельно с этим повышается интерес к поиску принципиально новых решений и подходов в данном вопросе. Одним из них является возможность терапевтического использования бактериофагов – вирусов, избирательно поражающих только определенные типы бактерий.

При инфекции верхних дыхательных путей, согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, амоксициллин является препаратом первой линии для эмпирической терапии инфекций верхних дыхательных путей. При аллергической реакции немедленного типа на бета-лактамы антибиотики целесообразнее использовать макролиды, при аллергии замедленного типа – на бета-лактамы антибиотики – цефалоспорины второго и третьего поколений. Однако при назначении антибактериальной терапии во всех возрастных группах мы довольно часто сталкиваемся не только с повышением пула резистентности патогенных микроорганизмов и формированием бактериальных биопленок, но и с появлением целого ряда побочных эффектов: аллергические реакции, токсическое действие, иммуносупрессия, развитие антибиотик-ассоциированной диареи, что создает необходимость поиска кардинально новых решений для повышения профиля эффективности и безопасности терапии.

Фаготерапия является незаслуженно забытым методом лечения инфекционных заболеваний. С момента публикации в 1921 г. Феликсом Д'Эреллем в Париже первой крупной работы, посвященной бактериофагам, прошло много десятков лет. В г. Горьком (Нижний Новгород) сразу после окончания Великой Отечественной войны в НИИ эпидемиологии и микробиологии была создана лаборатория, которая занималась исследованиями бактериофагов, разработаны многочисленные рекомендации по их использованию в практическом здравоохранении. На сегодняшний день уже накоплен определенный положительный клинический опыт, подтверждающий эффективность бактериофагов при лечении воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Первые попытки успешного применения фаготерапии в отечественной оториноларингологии описаны в работах Н.А. Преображенского, И.И. Гольдмана и многих других врачей-исследователей. Хочется верить, что такое внимание приведет к росту поддержки крайне необходимых в этой области исследований и быстрому прогрессу в развитии способов применения бактериофагов, обеспечив, по крайней мере, одну альтернативу растущей проблеме полирезистентных бактерий.

А.Ш.: Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), лекарственная устойчивость микроорганизмов может в скором времени нивелировать

достижения современной медицины, в том числе в борьбе с инфекционными заболеваниями, сделав их неуправляемыми. Непрерывное развитие биотехнологий на заводах «НПО «Микроген» в Уфе, Перми и Нижнем Новгороде в настоящее время вывело данного производителя фармацевтических препаратов на ведущие позиции по производству лекарственных бактериофагов не только в России, но и в мире.

Спектр производимых этими предприятиями препаратов бактериофагов охватывает весь перечень основных возбудителей инфекционной патологии ЛОР-органов: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и другие патогенные и условно-патогенные штаммы бактерий. При этом научный и практический интерес представляют высокая специфичность фаготерапии, поддержание баланса микробиоты, возможность применения данных препаратов при аллергических реакциях, микст-инфекциях, в сочетании с другими лекарственными препаратами, в том числе с антибиотиками, действие которых потенцируется, и создаются условия для предупреждения формирования антибиотик-резистентных штаммов микроорганизмов.

Х.А.: Необходимость поиска новых препаратов, обладающих высокой активностью в отношении основных возбудителей инфекционных процессов верхних дыхательных путей и одновременно имеющих высокий профиль безопасности, является важной проблемой оториноларингологии. Открытие Александром Флемингом (1929 г.) пенициллина и начало эры антибиотиков послужило своего рода барьером для активного изучения лечебных свойств фаготерапии и отодвинуло последнюю на второй план на долгие годы. Пристальное внимание к препаратам бактериофагов на данном этапе обусловлено их уникальными свойствами: интегрируясь в клетку бактерии и в последующем взаимодействуя с ее геномом, фаги реализуют литический эффект, определяемый природой самого вируса, что актуально и эффективно даже в отношении биопленок. Бактериофаги обладают высокой специфичностью, воздействуя на строго определенные клетки, что создает надежный уровень безопасности в отношении облигатной флоры макроорганизма, нивелируя риск развития дисбиоза. Важно отметить совместимость фагов со всеми группами лекарственных препаратов, что удобно для составления комбинированных терапевтических схем при смешанных патологиях.

**– Сергей Валентинович, вопрос к Вам: используете ли Вы в своей клинической практике препараты бактериофагов и при каких воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей? Предпочтение какому препарату Вы отдаете?**

С.Р.: Начиная с середины XX века появился целый ряд работ, посвященных изучению эффективности применения фаготерапии в детской и взрослой практике при лечении больных с хроническим гнойным средним отитом, острым и хроническим бактериальным риносинуси-

том, тонзиллофарингитом, ларингитом. Полученные результаты носят обнадеживающий характер в отношении элиминации возбудителя, сокращения продолжительности заболевания по сравнению с традиционными терапевтическими методами. Изучение потенциальных возможностей фаготерапии, по нашему мнению, представляет огромный интерес, а накопленный за долгие годы в России опыт по успешному применению данных препаратов позволяет расширять область их применения.

В настоящее время сотрудниками ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России проводится комплексное лечение пациентов с компенсированной формой хронического тонзиллита, одним из основных компонентов которого является вакуумное промывание лакун небных миндалин растворами бактериофагов на аппарате Otopront, использование которого позволяет соблюдать необходимый для работы фагов температурный режим. Выбор фаготерапии в данном случае обусловлен наличием у данных препаратов высокой специфичности и способности при местном применении проникать глубоко в инфекционный очаг, не влияя на облигатную флору и не вызывая дисбиоз.

Предварительная оценка 10-дневных курсов санации лакун небных миндалин с использованием препаратов бактериофагов, по сравнению со стандартным применением антисептических растворов для данной процедуры, показывает благоприятное влияние фаготерапии на создание стойкой и продолжительной ремиссии у больных с хроническим тонзиллитом.

При проведении консервативного лечения препаратами бактериофагов, в том числе при выполнении вакуумного промывания лакун небных миндалин, мы отдаем предпочтение поливалентному пиобактериофагу (Секстафаг®). Основанием для данного выбора является наличие примерно в 20% клинических случаев бактериальных микстинфекций. Секстафаг содержит смесь фаголизатов стафилококков, протей, синегнойной палочки, клебсиелл пневмонии, эшерихии коли, стрептококков, которые способны специфически лизировать наиболее значимых возбудителей заболеваний ЛОР-органов.

**– Хийир Тагирович, вопрос к Вам: возможно ли применение фаготерапии для профилактики и терапии инфекционных заболеваний ЛОР-органов, в том числе в детской практике и у беременных женщин?**

Х.А.: В России препараты бактериофагов производятся в соответствии с требованиями нормативных документов (Фармакопейной статьей), что обуславливает низкую токсичность препаратов и позволяет достичь высокого профиля безопасности. Такая фармацевтическая технология создает уверенность в отсутствии алергогенности препаратов, что подтверждается в клинической практике и описывается множеством исследователей. Чувствительность патогенных штаммов микроорганизмов к препаратам бактериофагов составляет от 70 до 90%, в то время как у антибиотиков данные показатели имеют различные значения – от высоких до близких к полной резистентности. Стоит также отметить удобную форму выпуска препаратов в виде

растворов, которые могут быть использованы не только для промываний и полосканий, но и ингаляционно, что позволяет обеспечить доставку бактериофага непосредственно в очаг инфекции с помощью компрессионного небулайзера и достичь, по данным ряда авторов, выраженного терапевтического эффекта уже на третий день лечения заболеваний верхних дыхательных путей, как острых, так и хронических при их обострениях. Важным аспектом фаготерапии является их безопасность и возможность применения в детской практике, в том числе у новорожденных и в лечении беременных или кормящих женщин.

**– Андрей Владимирович, вопрос к Вам: каковы основные преимущества фаготерапии по отношению к антибактериальным препаратам?**

А.Ш.: Фаготерапия может быть очень эффективна и в определенных условиях имеет некоторые уникальные преимущества перед антибиотиками. В период неуклонного роста полирезистентности бактерий и дефицита новых эффективных классов антибактериальных препаратов мы имеем препараты бактериофагов, обладающие целым рядом уникальных свойств. В данном случае речь идет о способности фагов к саморегуляции и увеличению их численности до полной элиминации возбудителя из организма. Другое преимущество состоит в том, что фаги способны проникать вглубь тканей даже при местном применении, не теряя при этом высокую специфичность терапевтического действия. Также стоит отметить, что бактериофаги не вызывают иммуносупрессию, дисбиоз слизистой, сочетаются с другими лекарственными средствами, фактически не имеют противопоказаний к использованию и лишены побочных действий, возникающих при проведении практически любой антибактериальной терапии. Более того, применение соответствующих фагов кажется оправданным в случаях, когда бактерии, устойчивые ко всем доступным антибиотикам, угрожают жизни больного. Они особенно полезны в случаях упорных госпитальных инфекций, когда большое количество особо уязвимых людей инфицируются одним и тем же штаммом бактерии в условиях закрытого стационара. Исследователям еще предстоит провести целый ряд исследований по разным аспектам.

**– Сергей Валентинович, уже много было сказано о проблеме антибиотикорезистентности. Возможно ли развитие устойчивости бактерий к бактериофагам?**

С.Р.: Согласно современным данным, все бактериофаги, в зависимости от характера взаимодействия с бактериальной клеткой, делятся на вирулентные и умеренные. К примеру, стрептококковый бактериофаг использует муреиновую гидролазу против стрептококков группы А, С и Е, он внедряется в клетку-хозяина, ее геном и запускает литический механизм с последующим высвобождением новых бактериальных вирусов. Весь процесс завершается гибелью клетки. Именно такие фаги являются вирулентными в отношении основных возбудителей и успешно используются в терапевтических целях.

Умеренные фаги не вызывают гибель клетки, а при лизогенном взаимодействии с ней встраивают свой

геном в бактериальный, переходя в особую форму, называемую профагом. Такая генетическая информация передается из поколения в поколение, подвергается различным рекомбинациям, индуцируя резистентность бактерий. В этой связи в лечебных целях используются только вирулентные фаги с высокой литической активностью, обеспечивающие полный лизис патогенной флоры в очаге инфекции.

**– Хийр Тагирович, требуют ли препараты бактериофагов особых условий хранения, какие формы выпуска целесообразно использовать в ЛОР-патологии и какой курс лечения считается оптимальным?**

Х.А.: Учитывая то, что бактериофаги не устойчивы к ультрафиолетовому излучению и высоким температурам, по рекомендации производителя препараты данной группы следует хранить в холодильнике при температуре до 8 °С в упакованном виде, а применять – при соблюдении правил асептики и антисептики. При этом допускается в течение месяца транспортировать препараты бактериофагов при температуре от 9 до 25 °С. Перед применением флаконы взбалтывают, препарат должен оставаться прозрачным, не иметь дополнительного осадка.

Препараты бактериофагов выпускаются в жидкой лекарственной форме, что делает их применение удобным в терапии различных заболеваний ЛОР-органов в виде полосканий, орошений, ингаляций и вливаний. Данная группа препаратов может применяться как в качестве компонента различных комбинированных схем лечения острых и хронических патологий, так и в монотерапии, назначаемой короткими курсами до 5 дней. Наиболее оптимальным в оториноларингологии, по мнению клиницистов, считается применение бактериофаготерапии курсом до 10 дней – в большинстве случаев это обеспечивает элиминацию патогенной флоры, являющейся мишенью, и восстановление микрофлоры организма пациента.

*Проведенная дискуссия с ведущими специалистами в области оториноларингологии показывает высокие потенциальные возможности применения препаратов бактериофагов при лечении и профилактики острой и хронической*

*инфекционной патологии ЛОР-органов в условиях нарастающей антибиотикорезистентности. Современные технологические подходы, используемые в России при производстве данных препаратов, позволяют бактериофагам высокоэффективно и безопасно воздействовать на основные группы патогенных микроорганизмов, существенно снижая риск развития вторичной резистентности.*

Таким образом, фаготерапия является перспективным и активно развивающимся направлением, которое подает большие надежды в борьбе с полирезистентной флорой, устойчивой к уже используемым в клинической практике антибактериальным препаратам. Наличие у препаратов бактериофагов целого ряда преимуществ указывает на широкий перечень возможностей их дальнейшего клинического применения в оториноларингологии и практическом здравоохранении в целом.



Материал подготовили М.А. Будковая, Е.С. Артемьева

# БАКТЕРИОФАГИ

АКТУАЛЬНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ  
ПРЕПАРАТАМ В УСЛОВИЯХ НАРАСТАЮЩЕЙ  
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Многолетний клинический опыт лечения бактериальных инфекций в различных терапевтических областях
- Показаны широкому кругу пациентов:
  - беременные женщины
  - дети от 0 месяцев
  - пациенты с противопоказаниями к приему антибиотиков
- Не угнетают нормальную флору кишечника

**МИКРОХГЕН**

АО «НПО «Микроген»  
127473, г. Москва, 2-й Волковский пер., д. 10  
Тел.: 8 495 790 77 73  
[www.microgen.ru](http://www.microgen.ru) | [www.bacteriofag.ru](http://www.bacteriofag.ru)

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# Влияние препаратов местной антимикробной терапии на свойства клеток врожденного и адаптивного иммунитета

**Ж.М. САЛМАСИ, А.Н. КАЗИМИРСКИЙ, Е.А. АНТОНОВА, Г.В. ПОРЯДИН**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Информация об авторах:

**Салмаси Жан Мустафаевич** – д.м.н., профессор, завкафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 936-93-74; e-mail: profjms@yandex.ru

**Казимирский Александр Николаевич** – д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела молекулярных технологий

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 936-93-74

**Антонова Евгения Александровна** – аспирант кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени

Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 936-93-74

**Порядин Геннадий Васильевич** – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 936-93-74

## РЕЗЮМЕ

В настоящее время в клинической практике широкое распространение получили препараты местной антимикробной терапии Тантум Верде (бензидамин), Тантум Роза (бензидамин), Мирамистин (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний), Гексорал (гексэтидин), Хлоргексидин (хлоргексидин), Септолете тотал (бензидамин + цетилпиридиния хлорид). Механизм действия этих препаратов в основном заключается в разрушении клеточной оболочки микроорганизмов. Мы исследовали влияние этих препаратов на жизнеспособность клеток лимфоидной ткани и их влияние на нейтрофильное звено иммунной системы, которое является важнейшим фактором местного иммунитета и одновременно частью иммунной системы, ответственной за врожденный иммунитет.

В работе использовали периферическую кровь 6 здоровых доноров и 6 больных воспалительными заболеваниями (абсцесс брюшной полости). Оценка жизнеспособности лимфоцитов проводили в тесте с использованием трипанового синего. Функциональное состояние нейтрофилов проводили в тесте с нитросиним тетразолием. Конечная концентрация исследуемых препаратов во всех экспериментах составляла 10% от исходной, рекомендованной для местного применения. Результаты исследования показали, что Мирамистин, Гексорал, Хлоргексидин, Септолете тотал вызывают гибель лимфоцитов, полученных от здоровых доноров и пациентов с тяжелым воспалением. Тантум Верде и Тантум Роза гибель лимфоцитов не вызывают. Все исследованные препараты, кроме Тантум Верде и Тантум Роза у здоровых доноров, снижают количество нейтрофилов, содержащих гранулы формазана, что свидетельствует о подавлении активности NADPH-оксидазной системы. Нейтрофилы пациентов, активированные воспалительным процессом под влиянием Мирамистина, испытывают кратковременную избыточную активацию NADPH-оксидазной системы, которая может привести к повреждению тканей при тяжелом воспалении.

**Ключевые слова:** Тантум Верде, Тантум Роза, Мирамистин, Гексорал, Хлоргексидин, Септолете тотал, лимфоциты, нейтрофилы

**Для цитирования:** Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Антонова Е.А., Порядок Г.В. Влияние препаратов местной антимикробной терапии на свойства клеток врожденного и адаптивного иммунитета. *Медицинский совет*. 2019; 8: 76-82. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-76-82>.

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

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

## Evaluation of influence several drugs

### WITH LOCAL ANTIMICROBIAL ACTIVITY AGAINST LOCAL IMMUNITY CELLS

**Jean M. SALMASI, Alexander N. KAZIMIRSKY, Evgenia A. ANTONOVA, Gennady V. PORYADIN**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

## Author credentials:

**Salmasi Jean Mustafaevich** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pathophysiology and Clinical Patho-

physiology, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical

University», of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 936-93-74; e-mail: profjms@yandex.ru

**Antonova Evgenia Alexandrovna** – post-graduate student of the department of hospital pediatrics named after Acad. V.A. Tabolina, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 936-93-74

**Kazimirsky Alexander Nikolaevich** – Dr. of Sci. (Bio.), Assistant Professor, Leading Researcher, Department of Molecular Technologies, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 936-93-74

**Poryadin Gennady Vasilievich** – Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 936-93-74

## ABSTRACT

Currently in clinical practice widely used drugs local antimicrobial drugs such as Tantum Verde (benzydamine) Tantum Rosa (benzydamine) Miramistin (benzylidimethyl-miristoilamino-propylammonium) Hexoral (hexetid), chlorhexidine (chlorhexidine), Septotele total (benzydamine + cetylpyridinium chloride). The mechanism of action of these very similar. We evaluated the effect of these drugs on the viability of lymphoid tissue cells and their effect on the neutrophilic part of the immune system, which are the most important factors of local immunity and, at the same time, part of the immune system which is responsible for innate immunity.

We used peripheral blood from 6 healthy donors and 6 patients with inflammatory diseases (abscess of the abdominal cavity). Evaluation of the viability of lymphocytes was performed in a test using trypan blue. The functional state of neutrophils was performed in a nitro-blue tetrazolium test. The final concentration of the studied drugs in all experiments was 10% of the initial recommended for local use.

The results of the study showed that Miramistin, Hexoral, Chlorhexidine, Septotele Total cause the death of lymphocytes isolated from healthy donors and patients with severe inflammation process. Tantum Verde and Tantum Rose do not cause the death of lymphocytes. All studied drugs (except Tantum Verde and Tantum Rose in healthy donors) reduce the number of neutrophils containing formazan granules, which indicates the suppression of the activity of the NADPH oxidase system. Patients' neutrophils were activated by inflammatory process under the influence of miramistin experiencing short-term excessive activation of the NADPH-oxidase system, which can lead to tissue damage in severe inflammation.

**Keywords:** *Tantum Verde, Tantum Rose, Miramistin, Hexoral, Chlorhexidine, Septotele total, lymphocytes, neutrophils*

**For citing:** Salmasi J.M., Kazimirsky A.N., Antonova E.A., Poryadin G.V. Evaluation of influence several drugs with local antimicrobial activity against local immunity cells. *Meditinsky Sovet.* 2019; 8: 76-82. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-76-82>.

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

**Funding.** The study had no sponsorship.

Препараты для местной антимикробной терапии получили широкое распространение у врачей клинических специальностей: терапевтов, педиатров, оториноларингологов, гинекологов, т. к. именно они оказывают помощь пациентам с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Инфекционные заболевания, и в частности острые респираторные заболевания, характеризуются воспалением слизистых оболочек и вызываются вирусами, бактериями, грибами, внутриклеточными микроорганизмами. Клиническая симптоматика определяется локализацией очага воспаления. В качестве этиотропной терапии применяют группу системных и местных антибиотиков, а также препаратов с местной антимикробной активностью. В качестве патогенетической терапии используются в основном противовоспалительные препараты.

Неконтролируемое применение антибиотиков привело в последнее время к появлению антибиотикорезистентности, представляющей серьезную проблему современной медицины. Врачи обоснованно избегают назначать системные антибиотики, но при этом нагрузка на препараты для местной антимикробной терапии, соответственно, увеличивается, что требует актуализации знаний о свойствах данных препаратов.

В настоящее время в клинической практике в РФ широкое распространение получили препараты на основе бензидамина, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония, гексэтидина, хлоргексидина и цетилпиридиния хлорида. Принцип местного антимикробного действия этих препаратов заключается в разрушении клеточной оболочки микроорганизмов и подавлении их метаболизма, что приводит к их конечной гибели. Однако их влияние на жизнеспособность и гибель клеток лимфоидной ткани практически не изучено. Также не выяснено их влияние на нейтрофильное звено иммунной системы, которое является важнейшим фактором местного иммунитета и одновременно частью иммунной системы, ответственной за врожденный иммунитет.

Актуальность настоящего исследования определяется недостаточной изученностью взаимодействия препаратов местной антимикробной терапии на различные клетки иммунной системы человека, что поможет в повышении безопасности, а возможно, и эффективности проводимой местной терапии.

**Цель** настоящего исследования состояла в определении выживаемости лимфоцитов под влиянием ряда препаратов с антисептическими свойствами, а также способности нейтрофилов к генерации радикалов кислорода у здоровых доноров и пациентов с тяжелым воспалительным заболеванием.

## МЕТОДЫ

**Здоровые доноры и пациенты.** В работе использовали периферическую кровь 6 здоровых доноров и 6 пациентов с воспалительными заболеваниями (абсцесс брюшной полости) в острый период заболевания с высокими показателями лейкоцитоза (10–12 тыс/мкл). Больные находились на лечении в хирургическом отделении 31 ГКБ г. Москвы.

**Получение клеточных фракций.** В исследовании использовали клеточные фракции лимфоцитов и нейтрофилов.

**Лимфоциты.** Венозную кровь (10 мл) здоровых доноров и больных помещали в силиконизированную пробирку с ЭДТА для предотвращения свертывания. Для получения мононуклеарных клеток, обогащенных лимфоцитами, использовали метод градиентного центрифугирования. Кровь разводили в два раза Na-фосфатным буферным раствором 50 мМ, содержащим 0,9% NaCl, pH 7,4 и наслаивали на раствор фиколл-верографина с плотностью 1,077 г/см<sup>3</sup>. После центрифугирования (1 600 об/мин, 30 мин) эритроциты и гранулоциты проходят сквозь плотный раствор фиколла и оседают на дно, а мононуклеарные клетки крови (лимфоциты и моноциты) остаются в виде кольца в интерфазе. Клетки интерфазного кольца отбирали, дважды отмывали буферным раствором, применяя осаждение в центрифуге (1 200 об/мин, 15 мин) и использовали для экспериментов. Концентрация мононуклеарных клеток после выделения составляла 0,5 млн/мл.

**Нейтрофилы.** Для выделения нейтрофилов из венозной крови, обработанной ЭДТА, кровь разводили в два раза буферным раствором и наслаивали на двойной градиент плотности стерильных растворов фиколла-верографина. Плотность верхнего слоя градиента составляет 1,077, а нижнего – 1,095. После центрифугирования (1 600 об/мин, 30 мин) на границе между градиентами появляется кольцо гранулоцитов с чистотой 98–100%, эритроциты при этом оседают на дно пробирки. Кольцо нейтрофильных гранулоцитов отбирали, перенесли в пробирку для центрифугирования, дважды отмывали от примесей фиколла буферным раствором, используя центрифугирование для осаждения клеток (1 200 об/мин, 15 мин).

**Препараты.** В работе использовали коммерческие препараты Тантум Верде, Тантум Роза, Мирамистин, Гексорал, Хлоргексидин, Септолете тотал. В исследовании применялись как 100%-ные, так и 10%-ные концентрации препаратов от исходной концентрации в коммерческих препаратах.

**Культивирование клеток крови с препаратами.** К стерильно выделенным лимфоцитам и нейтрофилам добавляли исследуемые фармакологические препараты и проводили инкубацию их с клетками при 37 °C во всех экспериментах.

**Определение проницаемости мембран лимфоцитов с использованием трипанового синего.** Этот подход характеризуется надежностью и высокой воспроизводимостью,

и поэтому метод окрашивания клеток трипановым синим принят как обязательный экспресс-метод оценки жизнеспособности клеточных культур. Неповрежденные клеточные мембраны непроницаемы для трипанового синего при кратковременной инкубации. Включения красителя в цитозоле свидетельствуют о нарушении интактности клеточной мембраны. Для визуальной оценки повреждения клеток используется способность ядерных белков адсорбировать краситель. Даже самое слабое окрашивание ядра клетки указывает на повреждение клеточной мембраны. Суспензию лимфоцитов после инкубирования с препаратами смешивали с 0,5%-ным раствором трипанового синего в Na-фосфатном буферном растворе в соотношении 1:1. Клеточную суспензию переносили в камеру Горяева и вели подсчет окрашенных лимфоцитов и общего их количества. Результаты выражали в процентах как отношение окрашенных клеток к общему количеству лимфоцитов в поле зрения.

**Определение функционального состояния кислород-зависимого механизма бактерицидности нейтрофилов (тест с нитросиним тетразолием, НСТ-тест).** Спонтанный НСТ-тест позволяет оценить функциональное состояние нейтрофилов крови *in vitro*. Он характеризует состояние и степень активации внутриклеточной NADPH-оксидазной антибактериальной системы. Метод основан на восстановлении поглощенного нейтрофилами растворимого нитросинего тетразолия и его превращении в клетках в нерастворимый диформаза под влиянием супероксид-анион-радикала (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>). Голубые гранулы диформаза накапливаются в нейтрофилах и определяются при микроскопировании. Метод включает в себя инкубирование 0,1 мл суспензии нейтрофилов (после обработки соответствующими фармакологическими препаратами) с 0,05 мл 0,2%-ного раствора нитросинего тетразолия в Na-фосфатном буфере и 0,05 мл того же буфера. Суспензию нейтрофилов инкубировали 1 ч при 37 °C, делали мазки средней плотности, высушивали на воздухе, фиксировали в этиловом спирте (20 мин), окрашивали водным раствором нейтрального красного (0,1%, 20 мин) и микроскопировали под иммерсией. Среди 100 клеток подсчитывали долю активированных нейтрофилов, содержащих гранулы диформаза. Результаты выражали в процентах как отношение количества нейтрофилов, накопивших гранулы формаза, к общему количеству нейтрофилов в поле зрения [1, 2].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования проницаемости мембран клеток адаптивного («приобретенного») иммунитета – лимфоцитов после их инкубации с препаратами местной антимикробной терапии приведены в *таблицах 1 и 2*.

В контроле гибель лимфоцитов как у здоровых доноров, так и у пациентов с тяжелым воспалительным процессом не превышает 2% и отражает повреждение клеток в ходе процедуры их выделения из периферической крови. А инкубация лимфоцитов с исследуемыми препаратами в рабочей концентрации вызывает их гибель.

● **Таблица 1.** Влияние препаратов местной антимикробной терапии на жизнеспособность мононуклеарных клеток крови здоровых доноров (без разведения)

● **Table 1.** Effect of local antimicrobial drugs on the viability of mononuclear blood cells of healthy donors (without dilution)

Препараты	Здоровые доноры	
	М ± m (средние значения)	Достоверность отличий от контроля
Контроль (физиологический раствор)	1,53 ± 0,17	
1. Тантум Верде	4,98 ± 0,14	p < 0,05
2. Тантум Роза	6,07 ± 0,59	p < 0,05
3. Мирамистин	26,21 ± 1,56	p < 0,001
4. Гексорал	17,45 ± 0,93	p < 0,001
5. Хлоргексидин	13,52 ± 1,19	p < 0,001
6. Септолете тотал	22,70 ± 0,95	p < 0,001

Однако, как видно из *таблицы 1*, цитотоксичность препаратов Тантум Роза и Тантум Верде была существенно ниже, чем у других исследованных лекарственных препаратов. В связи с выявленной цитотоксичностью рабочей концентрации препаратов в дальнейших исследованиях использовались их десятикратные разведения (*табл. 2*).

Наиболее высокая проницаемость мембран лимфоцитов и гибель клеток у здоровых доноров наблюдается под влиянием Хлоргексидина в 10-кратном разведении. Количество погибших лимфоцитов под влиянием этого препарата увеличено в 9,8 раза по сравнению с контрольным уровнем.

Мирамистин в 10-кратном разведении увеличивает гибель лимфоцитов в 5,8 раза по сравнению с контролем. Гексорал и Септолете тотал в 10-кратных разведениях

также увеличивают проницаемость мембран лимфоцитов и вызывают гибель клеток – в 3,5–3,3 раза соответственно.

А препараты на основе бензидамина Тантум Верде и Тантум Роза практически не влияют на этот показатель. Полученные результаты показывают, что мембраны лимфоцитов здоровых доноров не разрушаются под действием препаратов Тантум Верде и Тантум Роза, что в итоге не приводит к их гибели.

В следующей серии экспериментов исследовали влияние данных лекарственных средств на проницаемость мембран лимфоцитов пациентов с тяжелыми воспалительными заболеваниями; результаты этих экспериментов приведены в *таблице 2*.

Наиболее высокую проницаемость мембран и гибель лимфоцитов пациентов с тяжелым воспалением вызывает Хлоргексидин, который увеличивает гибель лимфоцитов в 8,1 раза по сравнению с контролем. Мирамистин, Гексорал и Септолете тотал также увеличивают проницаемость мембран лимфоцитов и вызывают гибель клеток в 4,4–3,5 раза. Тантум Верде и Тантум Роза гибель лимфоцитов не вызывают.

Полученные данные свидетельствуют о способности исследуемых лекарственных препаратов (Мирамистин, Гексорал, Хлоргексидин, Септолете тотал) вызывать гибель лимфоцитов здоровых доноров и пациентов с тяжелыми воспалительными заболеваниями. Особое внимание следует обратить на то, что при воспалительных заболеваниях наблюдается повреждение слизистой оболочки, что влияет на ее проницаемость и увеличивает возможность поступления лекарственных средств в ткани. Это означает, что данные лекарственные препараты в различных концентрациях могут вступать во взаимодействие с клетками иммунитета в очаге воспаления и негативно влиять на них.

Бензидамин – основное действующее вещество препаратов Тантум Верде и Тантум Роза – не увеличивает проницаемость мембран лимфоцитов и не вызывает их гибель при исследовании как лимфоцитов здоровых доноров, так и лимфоцитов пациентов.

● **Таблица 2.** Влияние препаратов местной антимикробной терапии на жизнеспособность мононуклеарных клеток крови здоровых доноров и пациентов с тяжелым воспалительным процессом (десятикратное разведение рабочей концентрации)

● **Table 2.** Effect of local antimicrobial drugs on the viability of mononuclear blood cells of healthy donors and patients with severe inflammatory process (tenfold dilution of working concentration)

Препараты	Здоровые доноры		Пациенты с тяжелым воспалительным процессом	
	М ± m (среднее значение)	Достоверность отличий от контроля	М ± m (среднее значение)	Достоверность отличий от контроля
Контроль (физиологический раствор)	1,45 ± 0,17		1,85 ± 0,20	
1. Тантум Верде	1,69 ± 0,35	p > 0,05	1,80 ± 0,18	p > 0,05
2. Тантум Роза	1,48 ± 0,19	p > 0,05	2,28 ± 0,14	p > 0,05
3. Мирамистин	8,40 ± 0,25	p < 0,001	7,37 ± 0,36	p < 0,001
4. Гексорал	5,14 ± 0,36	p < 0,001	8,17 ± 0,65	p < 0,001
5. Хлоргексидин	14,17 ± 1,17	p < 0,001	14,97 ± 2,09	p < 0,001
6. Септолете тотал	4,82 ± 0,46	p < 0,001	6,43 ± 0,47	p < 0,001

● **Таблица 3.** Влияние препаратов местной антимикробной терапии на активность NADPH-оксидазной системы нейтрофилов здоровых доноров и пациентов с тяжелым инфекционным воспалением

● **Table 3.** Influence of local antimicrobial drugs on the activity of NADPH-oxidase neutrophil system in healthy donors and patients with severe infectious inflammation

Препараты	Здоровые доноры		Пациенты с острым инфекционным воспалительным процессом	
	M ± m (среднее значение), %	Достоверность отличий от контроля	M ± m (среднее значение), %	Достоверность отличий от контроля
Контроль (физиологический раствор)	9,11 ± 1,810		57,85 ± 3,22	
1. Тантум Верде	26,33 ± 3,01	p < 0,001	44,73 ± 1,98	p < 0,005
2. Тантум Роза	14,33 ± 1,91	p < 0,001	46,50 ± 3,99	p > 0,05
3. Мирамистин	9,89 ± 0,75	p > 0,05	47,83 ± 1,68	p < 0,05
4. Гексорал	нет данных		17,45 ± 2,19	p < 0,001
5. Хлоргексидин	10,90 ± 1,63	p > 0,05	23,22 ± 2,26	p < 0,001
6. Септолете тотал	6,48 ± 1,13	p > 0,05	14,72 ± 1,50	p < 0,001

Результаты этого раздела исследования свидетельствуют о том, что ряд препаратов местной антимикробной терапии (Мирамистин, Гексорал, Хлоргексидин, Септолете тотал) способны вызывать не только гибель микроорганизмов, но и гибель лимфоцитов периферической крови как у здоровых доноров, так и у пациентов в очаге воспаления. В противоположность этому другие препараты (Тантум Верде и Тантум Роза) не вызывают повреждения мембран и гибель клеток лимфоидной ткани.

Следует особо отметить, что лимфоциты играют ведущее место в иммунном ответе организма. Именно этим клеткам присуща активация иммунной системы через Т-лимфоциты, ответственные в том числе за инактивацию инфекции, а также В-лимфоциты, которые, в свою очередь, формируют иммунологическую память. За счет того, что каскад реакций иммунного ответа тесно связан с лимфоцитами, их недостаточность или нарушенная активность могут привести к персистенции инфекции в организме.

Для исследования состояния клеток врожденного иммунитета – нейтрофилов изучали влияние лекарственных препаратов на активность NADPH-оксидазной системы нейтрофилов с помощью теста с нитросиним тетразолием в группе здоровых доноров и пациентов с тяжелым воспалительным процессом (табл. 3). Внутриклеточная активация NADPH-оксидазной системы крайне важна для инактивации микроорганизмов, в то же время выход ее продуктов – активных форм кислорода за пределы клетки приводит к вторичной альтерации ткани, а значит, к гибели ее здоровых участков.

При исследовании группы здоровых доноров отмечено, что препараты Тантум Верде и Тантум Роза в 1,5–2,5 раза увеличивают активность NADPH-оксидазной системы нейтрофилов, что интерпретируется как некоторое внутриклеточное увеличение генерации радикалов кислорода, ведущее к увеличению антимикробного потенциала нейтрофилов здоровых доноров. Можно предположить, что бензидамин увеличивает экспрессию рецепто-

ров врожденного иммунитета (toll like receptors – TLR) на поверхности нейтрофилов. Взаимодействие TLR с фрагментами погибших клеток может вызывать активацию NADPH-оксидазы нейтрофилов без участия патогена [3]. Причем наиболее сильными активаторами нейтрофилов являются собственные гистоновые белки погибших клеток организма человека [4].

У пациентов с тяжелым инфекционным воспалительным процессом исходно отмечается высокий уровень НСТ-позитивных нейтрофилов – 57,85 ± 3,22%, что принципиально отличается от аналогичных показателей у здоровых доноров (табл. 3). Под влиянием исследуемых препаратов их численность снижается. Так, снижение активности NADPH-оксидазной системы нейтрофилов незначительно под влиянием препаратов Тантум Верде и Тантум Роза, а также Мирамистина. В то же время после применения препаратов Гексорал, Хлоргексидин и Септолете тотал эти показатели снижались в 3–5 раз. Это говорит о том, что снижение активности NADPH-оксидазной системы нейтрофилов приводит к снижению врожденного антимикробного действия организма.

Результаты второй части этого раздела в целом свидетельствуют о том, что все исследованные препараты уменьшают количество НСТ-позитивных нейтрофилов (табл. 3). Уменьшение количества НСТ-позитивных нейтрофилов принято объяснять либо снижением активности NADPH-оксидазной системы нейтрофилов (снижение антимикробного действия иммунитета), либо образованием нейтрофильной внеклеточной ловушки (НВЛ) (neutrophil extracellular trap – NET). Нейтрофильная внеклеточная ловушка призвана захватывать новые копии микроорганизмов, что в целом положительно сказывается на антимикробном действии иммунной системы, но, с другой стороны, избыток НВЛ приводит к выраженной вторичной альтерации, т. е. гибели нормальной ткани [5]. Определение того или иного поведения ней-

трофилов возможно при исследовании динамики содержания НСТ-позитивных нейтрофилов под влиянием препаратов.

Динамические исследования содержания НСТ-позитивных нейтрофилов, отражающие активность NADPH-оксидазной системы нейтрофилов пациентов с тяжелым воспалением, проведены для двух препаратов – Тантум Верде и Мирамистина (рис.).

Под влиянием бензидамина в диапазоне 30–90 мин происходит умеренное транзитное снижение количества НСТ-позитивных нейтрофилов, что ведет к предотвращению их гибели и поддержанию активности врожденного иммунитета в интервале 120–150 мин.

Динамика содержания НСТ-позитивных нейтрофилов под влиянием Мирамистина иная. В первые 30 мин инкубации наблюдается 20%-ный прирост количества НСТ-позитивных нейтрофилов, что свидетельствует о внутриклеточной активации NADPH-оксидазной системы. Можно обоснованно предполагать, что данная дополнительная активация NADPH-оксидазы вызывает образование избыточного количества НВЛ, что может привести к повреждению ткани за счет выброса радикалов кислорода из клетки во внеклеточное пространство [5, 6].

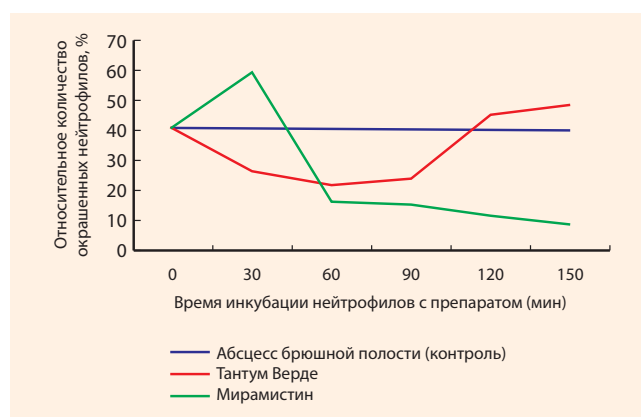
Затем в диапазоне 60–150 мин регистрируется уменьшение количества НСТ-позитивных нейтрофилов, вызванное, очевидно, угасанием активности NADPH-оксидазной системы и ослаблением образования активных форм кислорода (снижением антимикробного эффекта). Выявленное равномерное уменьшение количества НСТ-позитивных нейтрофилов под влиянием Мирамистина может быть также объяснено гибелью части нейтрофилов, которая происходит при инкубации с препаратом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное изучение ряда препаратов для местной антимикробной терапии: Тантум Верде, Тантум Роза,

● **Рисунок.** Динамика содержания НСТ-позитивных нейтрофилов периферической крови пациентов с тяжелыми воспалительными заболеваниями при инкубации с бензидамином (препарат Тантум Верде) и Мирамистином

● **Figure.** Figure. Dynamics of HCT-positive peripheral blood neutrophils in patients with severe inflammatory diseases during incubation with benzydamine (Tantum Verde) and Miramistin



Мирамистин, Гексорал, Хлоргексидин, Септолете тотал – выявило выраженное повреждающее действие на лимфоциты как здоровых доноров, так и пациентов с тяжелыми воспалительными процессами со стороны некоторых из них.

Под влиянием Мирамистина, Гексорала, Хлоргексидина и Септолете тотал лимфоциты выражено гибнут при использовании концентрации препаратов уже в 10 раз меньшей, чем концентрация в коммерческом образце. Препараты Тантум Верде и Тантум Роза, основу которых составляет бензидамин, гибель лимфоцитов не вызывают [7].

Особое внимание в работе уделяется нейтрофилам, т. к. это терминально дифференцированные лейкоциты,



**ТАНТУМ® ВЕРДЕ**

ЛСР-002911/10, П N014279/01, П N014279/02, П N014279/03

Тантум® Верде (бензидамин). Показания к применению: симптоматическая терапия болевого синдрома воспалительных заболеваний полости рта и ЛОР-органов (различной этиологии). Противопоказания: непереносимость компонентов и фруктозы; спрей – до 3 лет; Форте спрей – до 18 лет; раствор – до 12 лет; таблетки – до 6 лет; фенилкетонурия (вкусы «Мята» и «Лимон»). [www.angelini.ru](http://www.angelini.ru) | [www.tantum-verde.net](http://www.tantum-verde.net)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Реклама

НАДЕЖНЫЙ ДРУГ  
ДЕТСКОГО ИММУНИТЕТА<sup>1</sup>

1. Порядин Г.В. Салмаси Ж.М. Казимирский А.Н. Механизм действия бензидамина на локальное воспаление. Медицинский совет №21, 2018: 72-80.  
TV/HCP – Layout – 09/11/2018



**ANGELINI**

специализирующиеся на обнаружении и уничтожении патогенов, которые являются ключевыми клетками врожденного иммунитета. После активации они производят большое количество активных форм кислорода для уничтожения патогенных микроорганизмов.

Активность NADPH-оксидазной системы нейтрофилов, генерирующей радикалы кислорода под влиянием препаратов Тантум Верде и Тантум Роза, незначительно увеличивается у здоровых доноров, что крайне полезно для профилактики развития инфекционного процесса на его ранней стадии.

При исследовании нейтрофилов, активированных воспалением (пациенты с острым воспалительным процессом), было выявлено, что все препараты уменьшают активность NADPH-оксидазной системы. У препаратов Гексорал, Хлоргексидин и Септолете тотал отмечается существенное снижение активности NADPH-оксидажной

системы нейтрофилов, что можно интерпретировать как снижение естественной антимикробной активности.

Исследование же динамики активации NADPH-оксидажной системы нейтрофилов позволило выявить разные механизмы влияния Мирамистина и препаратов на основе бензидамина на нее. Характерное для действия Мирамистина резкое повышение NADPH-оксидажной активности с ее существенным последующим снижением, по-видимому, отражает процесс формирования НВЛ, что может приводить к развитию вторичной альтерации ткани, т. е. ее разрушению [5, 8].

Развивающееся под влиянием препарата бензидамина (Тантум Верде) транзитное ингибирование активности NADPH-оксидажной системы свидетельствует о торможении нетоза нейтрофилов и увеличении их времени жизни, что, по сути, является активацией механизмов врожденного иммунитета [9].



Поступила/Received 25.02.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: методические рекомендации. Казань, 1979. 12 с. [Vixman M.E., Mayanskiy A.N. Method of estimation of functional activity of human neutrophils on the reaction of nitroblue tetrazolium reduction: methodical recommendations. Kazan, 1979. 12 p.] (In Russ.)
2. Герасимов И.Г., Игнатов Д.Ю. Функциональная неравнозначность нейтрофилов крови человека: генерация активных форм кислорода. *Цитология*. 2001;43(5):432-436. [Gerasimov I.G., Ignatov D.Yu. Functional incomparability of human blood neutrophils: generation of active oxygen species. *Cytology [Citologiya]*. 2001;43(5):432-436.] (In Russ.)
3. Garg A.D., Vandenberk L., Fang S., Fasche T., Van Eygen S., Maes J., Van Woensel M., Koks C., Vanthillo N., Graf N., de Witte P., Van Gool S., Salven P., Agostinis P. Pathogen response-like recruitment and activation of neutrophils by sterile immunogenic dying cells drives neutrophil-mediated residual cell killing. *Cell Death Differ.* 2017 May;24(5):832-843. doi: 10.1038/cdd.2017.15.
4. Zhang Y., Guan L., Yu J., Zhao Z., Mao L., Li S., Zhao J. Pulmonary endothelial activation caused by extracellular histones contributes to neutrophil activation in acute respiratory distress syndrome. *Respir Res.* 2016 Nov 21;17(1):155. doi: 10.1186/s12931-016-0472-y.
5. Jia S.H., Parodo J., Charbonney E., Tsang J.L.Y., Jia S.Y., Rotstein O.D., Kapus A., Marshall J.C. Activated neutrophils induce epithelial cell apoptosis through oxidant-dependent tyrosine dephosphorylation of caspase-8. *Am J Pathol.* 2014 Apr;184(4):1030-1040. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.12.031.
6. Singel K.L., Segal B.H. NOX2-dependent regulation of inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Apr 1;130(7):479-90. doi: 10.1042/CS20150660.
7. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н. Механизм действия бензидамина на локальное инфекционное воспаление. *Медицинский совет*. 2018;21:78-86. doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-78-86. [Poryadin G.V., Salmasi Zh.M., Kazimirskiy A.N. Mechanism of benzydamine action on local infectious inflammation. *Medical advice [Medicinskij sovet]*. 2018;21:78-86. doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-78-86.] (In Russ.)
8. Scozzi D., Wang X., Liao F., Liu Z., Zhu J., Pugh K., Ibrahim M., Hsiao H.M., Miller M.J., Yizhan G., Mohanakumar T., Krupnick A.S., Kreisel D., Gelman A.E. Neutrophil extracellular trap fragments stimulate innate immune responses that prevent lung transplant tolerance. *Am J Transplant.* 2018 Oct 31. doi: 10.1111/ajt.15163.
9. Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M., Mumby S., Koenderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Front Immunol.* 2018 Oct 2;9:2171. doi: 10.3389/fimmu.2018.02171.

# Аллергический ринит

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Г.Н. НИКИФОРОВА, В.М. СВИСТУШКИН, А.В. ЗОЛотова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

### Информация об авторах:

**Никифорова Галина Николаевна** – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**Свистушкин Валерий Михайлович** – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-55-38; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Золотова Анна Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-55-38; e-mail: zolotova.anna.vl@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

Аллергический ринит – глобальная проблема здравоохранения на современном этапе, учитывая высокую распространенность, формирование устойчивых к терапии фенотипов, высокую коморбидность и негативное влияние на все стороны жизни пациента. Гистамин является одним из основных медиаторов аллергии, в связи с чем препаратами номер один в терапии больных аллергическим ринитом всех вариантов являются антигистаминные лекарственные средства или H1-блокаторы. Инновационный антигистаминный препарат второго поколения левоцетиризин (Аллервэй) предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает также противовоспалительным и противоаллергическим действием. Аллервэй биоэквивалентен оригинальному препарату, имеет широкие показания к применению, зарекомендовал себя как эффективное лекарственное средство с хорошим профилем безопасности.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, воспаление, гистамин, H1-гистаминоблокаторы, левоцетиризин, Аллервэй

**Для цитирования:** Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Золотова А.В. Аллергический ринит. Современные возможности патогенетической терапии. *Медицинский совет*. 2019; 8: 83-88. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-83-88>.

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

# Allergic rhinitis

## MODERN OPPORTUNITIES OF PATHOGENETIC THERAPY

Galina N. NIKIFOROVA, Valery M. SVISTUSHKIN, Anna V. ZOLOTOVA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

### Author credentials:

**Nikiforova Galina Nikolaevna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Ear, Nose and Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**Svistushkin Valery Mikhailovich** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Ear, Nose and Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-55-38; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Zolotova Anna Vladimirovna** – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Ear, Nose and Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-55-38; e-mail: zolotova.anna.vl@gmail.com

### ABSTRACT

Allergic rhinitis is a global public health problem at the present stage, given the high prevalence, the formation of therapy-resistant phenotypes, high comorbidity and the negative impact on all aspects of a patient's life. Histamine is one of the main mediators of allergy, and therefore drugs number one in the treatment of patients with AR of all options are antihistamine drugs or H1-blockers. The innovative antihistamine drug of the second generation levocetirizine (Allerway®) prevents the development and facilitates the course of allergic reactions, also has anti-inflammatory and antiallergic action. Allerway® is bioequivalent to the original drug, has broad indications for use, has established itself as an effective drug with a good safety profile.

**Keywords:** allergic rhinitis, inflammation, histamine, H1-histamine blockers, levocetirizine, Allerway

**For citing:** Nikiforova G.N., Svistushkin V.M., Zolotova A.V. Allergic rhinitis. Modern opportunities of pathogenetic therapy. *Meditinsky Sovet*. 2019; 8: 83-88. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-83-88>.

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

**А**ллергический ринит (АР) представляет собой хроническую патологию верхних отделов дыхательных путей, которая является важной проблемой здравоохранения. Аллергический процесс в полости носа представляет собой реакцию гиперчувствительности, возникающую как воспалительный ответ при контакте различных аллергенов со слизистой оболочкой, опосредованный иммуноглобулином E (IgE). Клинические проявления АР на современном этапе имеют тенденцию к формированию тяжелых и смешанных фенотипов, устойчивых к адекватной терапии. Плохо контролируемый АР с выраженными симптомами представляет собой тяжелую хроническую болезнь верхних отделов дыхательных путей (severe chronic upper airway disease – SCUAD). АР обладает высокой коморбидностью и оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни и социальную активность [1–4].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительной распространенности АР, особенно в развитых странах: в настоящее время в мире данным заболеванием страдает 10–40% взрослых и 2–25% детей. По другим оценкам, общее число пациентов с АР составляет 10–50% населения, т. е. более 500 млн человек имеют симптомы аллергического воспаления в полости носа. В детской популяции заболеваемость АР довольно высока, данная патология является одним из самых распространенных хронических респираторных процессов в педиатрии. Так, согласно материалам Международного исследования по астме и аллергии у детей, у 14,6% в возрастной группе от 13 до 14 лет и у 8,5% в возрастной группе от 6 до 7 лет выявлены симптомы АР. В течение последних лет отмечена небольшая тенденция к увеличению распространенности АР: в возрасте 13–14 и 6–7 лет (соответственно, 0,18 и 0,17% в год) [3, 5]. В развивающихся странах, ввиду быстрого экономического развития и формирования западного стиля жизни (малоподвижность, нерациональное питание, стрессы, широкое использование антимикробных средств, консервантов, бытовых химических веществ), в последние десятилетия также наблюдается тенденция к росту числа пациентов с АР. Распространенность АР значительно увеличилась только в последние 50–60 лет. Влияние на рост распространенности респираторных расстройств, в т. ч. аллергических, оказывает и потенциальное влияние значительного уровня загрязнителей воздуха, наследственность, изменение климата и ряд других факторов [3, 4, 6].

Заболевание, как правило, манифестирует в школьном возрасте, интенсивность симптомов достигает пика в течение второго – четвертого десятилетий жизни, а затем постепенно выраженность клинической картины снижается. Согласно систематическому обзору, проведенному в 2018 г., 3,6% взрослых пропустили работу, а у 36% ухудшились рабочие показатели из-за проявлений АР. Экономические оценки показали, что часть непрямых затрат связана с потерей производительности труда [5].

Традиционно АР классифицируется как сезонный (встречается в течение определенного периода) и круглогодичный. Причиной развития круглогодичного АР чаще

всего служат аллергены клещей домашней пыли, животных и птиц, инсектные аллергены, аллергены пищевых продуктов, некоторых домашних растений и лекарственных препаратов, грибковая инфекция. Сезонный АР зависит от географической зоны, времени цветения растений и местного климата и вызывается пылью различных деревьев и растений [5, 7, 8].

Однако не все формы АР вписываются в эту схему классификации. Например, некоторые аллергические триггеры, такие как пыльца, могут быть сезонными в более прохладном климате, но постоянными в теплых широтах. В некоторых случаях имеет место вариабельность контакта пациента с бытовыми аллергенами в течение года, также в человеческой популяции отмечается достаточно высокая частота сочетанной сенсибилизации к пыльцевым и бытовым аллергенам [4]. В связи с этим АР в настоящее время рекомендовано классифицировать в зависимости от продолжительности симптомов. Согласно методическим рекомендациям ARIA (АР и его воздействие на астму) выделяют интермиттирующий АР, при котором симптомы присутствуют менее чем 4 дней в неделю или менее 4 нед. подряд, и персистирующий АР, продолжающийся более 4 дней в неделю и более 4 следующих друг за другом недель в году. По тяжести течения различают легкий, среднетяжелый и тяжелый ринит на основании выраженности симптомов и влияния их на качество жизни пациента. Легкая форма АР характеризуется отсутствием у пациентов нарушений сна, при этом они могут выполнять обычные действия (включая работу или учебу). Среднетяжелое течение заболевания характеризуется наличием как минимум одного из следующих критериев: нарушение сна, повседневной активности, отдыха, занятий спортом или других видов досуга; нарушение нормальной учебы или работы и наличие беспокоящих симптомов [5, 9].

В ряде случаев выделяют профессиональный АР, развивающийся в конкретной рабочей обстановке [5]. В число профессий высокого риска развития аллергических заболеваний входят медики, работники лабораторий, пищевой, обрабатывающей, химической промышленности, ветеринары, фермеры и некоторые другие [5, 7, 8].

Отдельно различают локальный АР, характеризующийся локализованным аллергическим ответом в слизистой оболочке носа при отсутствии признаков системной атопии. У пациентов отмечается локальная продукция IgE в слизистой оболочке носа, что проявляется только назальными симптомами [5].

В организме человека существует ряд физиологических, функциональных и иммунологических связей между верхними (нос, околоносовые пазухи, евстахиева труба, глотка и гортань) и нижними (трахея, бронхи, бронхиолы и легкие) отделами дыхательных путей. Все органы респираторного тракта выстланы мерцательным эпителием с включением бокаловидных клеток, выделяющих секрет, служащий для увлажнения поступающего воздуха и защиты от поллютантов. В недавнем прошлом АР считался патологией, локализованной лишь в полости носа, однако современные данные указывают на то, что это заболевание представляет компонент системного про-

цесса, затрагивающего все дыхательные пути. По некоторым данным, считается, что провокация верхних отделов респираторного тракта аллергеном приводит не только к местному ответу, но и к воспалительной реакции в нижележащих дыхательных структурах. Проведенные исследования показали, что 60% пациентов с АР имеют сопутствующие симптомы бронхиальной астмы (БА), в свою очередь, более чем у 80% пациентов с астмой есть клинические проявления АР. Следовательно, АР и БА, по-видимому, представляют собой единое комбинированное воспалительное заболевание дыхательных путей, что необходимо учитывать при диагностике, оптимальной оценке и ведении таких пациентов [3, 5, 9–11].

С патофизиологической точки зрения АР – это каскадный процесс, который протекает с участием нескольких видов клеток и медиаторов. Первоначальный ответ происходит в течение нескольких минут после воздействия аллергенов и проявляется в ответ на реакцию «антиген – антитело» дегрануляцией тучных клеток, что приводит к высвобождению множества предварительно сформированных и вновь синтезированных медиаторов воспаления, таких как гистамин и пептидные лейкотриены. Они раздражают чувствительные нервные окончания и рецепторы кровеносных сосудов слизистой оболочки носа, вызывая чихание и ринорею. Через 4–10 ч после первоначального ответа происходит приток цитокинов из тучных клеток, таких как ФНО- $\alpha$ , интерлейкины ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-133-5, под действием которых идет трансформация в сторону Th2-зависимого (регулируемого Т-хелперами типа 2) иммунного ответа, с формированием плазматических клеток, синтезирующих IgE к распознанному антигену. Медиаторы и цитокины, высвобождаемые во время ранней фазы иммунного ответа на причинный аллерген, запускают дальнейший клеточный воспалительный ответ в течение следующих 4–8 ч (поздняя фаза воспалительного ответа), что приводит к персистирующим симптомам (обычно заложенности носа и ринорее), которые сохраняются в течение определенного времени. Цитокины, в свою очередь, облегчают инфильтрацию эозинофилов, Т-лимфоцитов и базофилов в слизистую оболочку носа. Лейкотриены, высвобождаемые из инфильтрирующих воспалительных клеток, особенно эозинофилов, играют основную роль в набухании слизистой оболочки носа, наблюдаемом в поздней фазе, и вызывают стойкую назальную обструкцию [4, 5, 9, 12–15].

Сбор подробного анамнеза является важной частью оценки АР, при этом необходимо уточнить наличие аллергических заболеваний у родственников, характер, частоту, продолжительность, тяжесть симптомов, наличие или отсутствие сезонности, существование у пациента других аллергических заболеваний, провоцирующие факторы. Основными жалобами пациентов с АР являются назальная обструкция, ринорея, чихание, слезотечение [4, 10, 11]. При установке диагноза используют данные передней риноскопии: отек, бледность или цианотичность слизистой оболочки, значительное количество водянистого секрета в носовых ходах. Для подтверждения диагноза требуются

дополнительные методы. Как указано в рекомендациях Американской академии отоларингологии, тестирование на аллергию следует проводить для пациентов, которые не реагируют на эмпирическое лечение или требуют определения конкретного аллергена для целевой терапии. Кожная проба считается основным методом выявления аллергенов. Тестирование обычно проводится с использованием аллергенов, находящихся в окружающей пациента среде (например, пыльца, перхоть животных, плесень и клещи домашней пыли). Достоверным является определение уровня аллергенспецифических Ig-E в сыворотке крови с помощью RASTest. Он показателен как в период обострения, так и в период ремиссии. К другим методам диагностики относятся цитологическое исследование секрета из полости носа (характерно увеличение относительного количества эозинофилов до 10% и более), общий анализ крови, который проводят с целью выявления эозинофилии (чаще обнаруживаются в период обострения заболевания), а также компьютерная томография пазух носа, позволяющая детально оценить архитектуру полости носа и околоносовых пазух, что принципиально влияет на тактику ведения больных АР [4, 5, 7, 8, 16].

Первой линией ведения пациентов с АР является по возможности предотвращение контакта с соответствующим аллергеном или раздражителем (например, табачный дым). Полное исключение этиологического фактора чаще всего невозможно, однако даже частичное ограничение контакта с аллергенами уменьшает тяжесть заболевания и потребность в медикаментозном лечении [4, 5, 7, 8]. Необходимым и наиболее значимым направлением при АР является медикаментозное лечение. Перспективным является использование аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). АСИТ предполагает введение в организм пациента постепенно увеличивающихся количеств соответствующих аллергенов до тех пор, пока не будет достигнута доза, эффективная для индукции иммунологической толерантности к аллергену. По некоторым имеющимся данным, благоприятный, сохраняющийся в течение достаточно продолжительного времени эффект у пациентов с АР обеспечивают 3 года аллерген-специфической иммунотерапии [5, 8]. Хирургическое лечение больных АР не является золотым стандартом, т. к. с его помощью на фоне специфического воспаления невозможно добиться стойкого эффекта.

Основными средствами фармакотерапии больных АР являются антигистаминные препараты, интраназальные стероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов [4].

Антигистаминные препараты (блокаторы H1-гистаминовых рецепторов) рекомендуются при всех типах АР, независимо от степени выраженности симптомов [2, 4, 8, 9]. В настоящее время применение первого поколения системных антигистаминных препаратов в лечении больных АР не рекомендуется, поскольку эти лекарственные средства обуславливают развитие таких побочных эффектов, как седация, сокращение фазы быстрого сна, кардиотоксичность при передозировке, когнитивные нарушения, снижение способности к обучению, уменьшение производительности труда [17, 18]. Блокаторы H1-гистаминовых

рецепторов второго поколения обладают высокой эффективностью и благоприятным коэффициентом эффективности и безопасности. Данная группа препаратов, помимо блокады гистаминовых рецепторов, обладает дополнительными противоаллергическим и противовоспалительным эффектами, обеспеченными угнетением высвобождения медиаторов воспаления, антагонистическим действием в отношении этих медиаторов, подавлением привлечения эозинофильных гранулоцитов в очаг воспаления, что обеспечивает подавление опосредованных гистамином симптомов АР [2, 9].

Согласно положениям российских и международных рекомендательных документов, современные антигистаминные препараты должны обладать способностью селективно блокировать H1-рецепторы, иметь дополнительную противоаллергическую активность, возможность назначения при наличии сопутствующих заболеваний, низкую вероятность развития толерантности к препарату (тахифилаксия). Одними из критериев эффективности является быстрота развития клинического эффекта и длительное действие (на протяжении 24 ч), что позволяет назначать препарат один раз в сутки, а также отсутствие седативного эффекта и токсических реакций, отсутствие взаимодействия с другими лекарственными веществами и продуктами питания, с цитохромом P450.

К таким препаратам можно уверенно отнести левоцетиризин, который представляет собой один из двух энантиомеров цетиризина. Левоцетиризин быстро всасывается в кишечнике, достигая максимальной концентрации в плазме через 0,5–1 ч после приема. Препарат начинает действовать уже через 12 мин, а одна таблетка оказывает стойкий эффект на 24 ч. Левоцетиризин одобрен для длительного приема при хронических аллергических заболеваниях [17–19]. Преимуществами левоцетиризина являются: высокая биодоступность (77%) в отличие от остальных антигистаминных препаратов, самая высокая рецепторная селективность и наименьший объем распределения, что обеспечивает высокую концентрацию препарата в H1-рецепторах основных клеток-мишеней. Низкая межиндивидуальная вариабельность эффекта левоцетиризина обуславливает его предсказуемый клинический профиль. Препарат не оказывает влияние на цитохром P450, за счет чего не происходит межлекарственного взаимодействия, это дает возможность сочетать его с антибиотиками, противогрибковыми и другими препаратами, а также использовать у пациентов с патологией печени. Кроме того, препарат не влияет на когнитивные функции и эффективность вождения автомобиля и имеет высокий профиль безопасности, включая детей и беременных женщин [17, 20, 21].

По данным литературы, 4 нед. терапии левоцетиризином приводят к выраженному ослаблению симптоматики АР, причем левоцетиризин снимает заложенность носа в большей мере, чем дезлоратадин. Левоцетиризин, как H1-антигистаминный препарат 2-го поколения, наряду с основным эффектом блокирования гистаминовых реакций, обладает дополнительными противовоспалительными свойствами. У пациентов с повышенным уровнем ряда

провоспалительных цитокинов в крови, в т. ч. IL-8, левоцетиризин сильнее подавляет воспаление, чем дезлоратадин, в связи с более значительным снижением уровня вышеуказанных цитокинов [13, 21–23]. В научных источниках отражены результаты многочисленных контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности использования данного препарата для лечения больных аллергической патологией. В данных исследованиях принимало участие значительное число пациентов – 1 290 больных АР в Бельгии и 551 в 5 европейских странах. В России проводилось многоцентровое открытое несравнительное исследование эффективности препарата у больных САР и КАР. Авторы убедительно доказали превосходство левоцетиризина по длительности и выраженности терапевтического действия по сравнению с другими АГП и плацебо у пациентов с АР, аллергическим конъюнктивитом, крапивницей, дерматозами. На фоне использования левоцетиризина у больных отмечалось улучшение общего состояния, качества жизни и эмоционального статуса. Показана безопасность использования данного препарата при курсах лечения до 6 месяцев, а также сохранение положительной клинической динамики в течение определенного времени и после прекращения приема левоцетиризина [24–29].

В арсенале врачей имеется левоцетиризин производства международной фармацевтической компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Аллервэй – инновационный антигистаминный препарат с высокой селективностью к H1-рецепторам, который ингибирует провоспалительные цитокины и медиаторы тучной клетки, уменьшая выброс гистамина. За счет такого действия препарат осуществляет антигистаминный, противовоспалительный и противоаллергический эффект. Большое количество клинических исследований продемонстрировало эффективность, переносимость, долгосрочную безопасность и удовлетворенность пациентов приемом препарата. Данный препарат применяется у взрослых и детей от 6 лет, суточная доза для любого возраста составляет 5 мг однократно. Показаниями к применению у больных с патологией полости носа являются интермиттирующий и персистирующий АР. При интермиттирующей форме продолжительность лечения зависит от длительности симптоматики, лечение может быть прекращено при исчезновении симптомов и возобновлено при их появлении. Курс лечения поллиноза устанавливает врач. При пропуске приема следующую дозу пациент должен принять в обычное время в обычной дозировке. Имеется положительный клинический опыт непрерывного приема левоцетиризина у взрослых пациентов до 6 месяцев – показана высокая эффективность и безопасность препарата (исследование XPERT). Лечение персистирующего ринита может продолжаться в течение всего периода воздействия аллергенов. Кроме патологии полости носа, показаниями к применению препарата Аллервэй являются аллергический конъюнктивит, крапивница, в т. ч. хроническая идиопатическая, зудящие аллергические дерматозы (атопический дерматит, нейродермит), ангионевротический отек (отек Квинке) [30–32].

Динамика изменений концентраций левоцетиризина в крови после однократного приема оригинального лекарственного средства и препарата Аллервэй в дозе 5 мг показала биоэквивалентность сравниваемых препаратов. В данном исследовании оба лекарственных средства продемонстрировали удовлетворительный профиль безопасности, каких-либо различий в профиле безопасности не обнаружено [33].

АР в настоящее время не теряет своей актуальности и является широко распространенным заболеванием, которое может значительно повлиять на качество жизни

пациента. В лечении больных АР необходимо использовать персонифицированный подход и подбирать оптимальное для каждого пациента лечение на основе проявлений патологического процесса. Антигистаминные лекарственные средства второго поколения, используемые для лечения АР, эффективны, безопасны и хорошо переносятся. Левоцетиризин (Аллервэй), обладающий антигистаминной, противоаллергической и противовоспалительной активностью, может быть рекомендован к широкому применению в клинической практике.



Поступила/Received 05.03.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kim C.H., Kim J.K., Kim H.J., Cho J.H., Kim J.S., Kim Y.D. et al. Comparison of intranasal ciclesonide, oral levocetirizine, and combination treatment for allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 Mar;7(2):158-66.
- Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y., Itahashi K., Okubo K. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 8;20(1). pii: E213.
- Zhang Y., Zhang L. Increasing Prevalence of Allergic Rhinitis in China. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019 Mar;11(2):156-169.
- Akhouri S., House S.A. Allergic Rhinitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan.-2019 Mar 1. PMID:30844213.
- Small P., Keith P.K., Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Sep 12;14(Suppl 2):51.
- Kim M.K., Lee S.Y., Park H.S., Yoon H.J., Kim S.H., Cho Y.J. et al. A Randomized, Multicenter, Double-blind, Phase III Study to Evaluate the Efficacy on Allergic Rhinitis and Safety of a Combination Therapy of Montelukast and Levocetirizine in Patients with Asthma and Allergic Rhinitis. *Clin Ther.* 2018 Jul;40(7):1096-1107.
- Свистушкин В.М. Современные аспекты диагностики и лечения аллергического ринита. *Consilium medicum.* 2007;5(2). [Svistushkin V.M. Modern aspects of diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Consilium medicum.* 2007;5(2).] (In Russ).
- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита». М., 2013. [Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. «Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis.» М., 2013.] (In Russ).
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A., et al; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic rhi-

**АЛЛЕРВЭЙ**  
ЛЕВОЦЕТИРИЗИН 5 мг

**Стойкий результат в течение 24-х часов<sup>1</sup>**

**Активный метаболит<sup>4</sup>**

**Не оказывает седативного\* эффекта<sup>1</sup>**

**Возможность длительного приема<sup>3</sup>**

**Меньшая фармаконагрузка<sup>2</sup>**

**Выгодная упаковка**

От аллергии  
**АЛЛЕРВЭЙ**  
ЛЕВОЦЕТИРИЗИН 5 мг  
НЕ ОКАЗЫВАЕТ СЕДАТИВНОГО ЭФФЕКТА\*  
10 таблеток  
Dr.Reddy's

\* Седация — это погружение в состояние, которое похоже на дремоту, при этом человек ощущает расслабленность и спокойствие.  
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аллервэй  
2. В сравнении с суточной дозой цетиризина 10 мг, фексафенадина 120 мг, биластин 20 мг.  
3. Rogkakou et al. Persistent Allergic Rhinitis and xpert Study. WAO Journal 2011; 4: S32-S56.  
4. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. РМЖ 2016; 811-6

РЕКЛАМА. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

- nititis and its impact on asthma. *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8-160.
10. Incorvaia C., Barbera S., Makri E., Mauro M. Allergic rhinitis: pathology of general interest. *Recenti. Prog. Med.* 2013 Mar;104(3):116-9.
  11. Izquierdo-Domínguez A., Valero A.L., Mullol J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013 Apr;13(2):142-51.
  12. Масальский С.С., Смолкин Ю.С. Антигистаминные препараты в терапии аллергического ринита. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018;2(53):5-13. [Masalsky S.S., Smolkin Yu.S. Antihistamine drugs in the treatment of allergic rhinitis. *Allergologiya i Immunologiya v Pediatrui*. 2018;2(53):5-13.] (In Russ).
  13. Boşçan C.I., Bujor A.I., Miron N. et al. In Vivo Anti-Inflammatory Effect of H1 Antihistamines in Allergic Rhinitis: A Randomized Clinical Trial. *Balkan Med J.* 2015 Oct; 32(4):352-358.
  14. Bradding P., Roberts J.A., Britten K.M., Montefort S., Djukanovic R., Mueller R., et al. Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;10:471-80.
  15. Bradding P. The role of the mast cell in asthma: a reassessment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3:45-50.
  16. Крюков А.И., Туровский А.Б., Бондарева Г.П., Семкина О.В. Принципы лечения аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2013;7:42-47. [Kryukov A.I., Turovsky A.B., Bondareva G.P., Semkina O.V. Principles of treatment of allergic rhinitis. *Meditsinskyi Sovet*. 2013;7:42-47.] (In Russ).
  17. Church D.S., Church M.K. Pharmacology of antihistamines. *World Allergy Organ J.* 2011;4(3 suppl):22-27.
  18. 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;31:921-944.
  19. Терехова Е.П. Современные методы лечения сезонной аллергии: роль антигистаминных препаратов. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2016;1:14-24. [Terekhova E.P. Modern methods for treating seasonal allergies: the role of antihistamines. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Allergologiya i Immunologiya*. 2016;1:14-24.] (In Russ).
  20. Себекина О.В., Ненасшева Н.М. Применение нового антигистаминного препарата в лечении аллергического ринита. *Consilium Medicum*. 2018;03:67-72. [Sebekina O.V., Nenasheva N.M. The use of a new antihistamine drug in the treatment of allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2018;03:67-72.] (In Russ).
  21. Leurs R., Church M.K., Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:489-498.
  22. Gillard M., Christophe B., Wels B., Peck M., Massingham R., Chatelain P. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res.* 2003;52(Suppl 1):49-50.
  23. Deruaz C., Leimgruber A., Berney M., Pradervand E., Spertini F. Levocetirizine better protects than desloratadine in a nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:669-76.
  24. Курбачева О.М., Ильина Н.И., Сидоренко И.В., Захаржевская Т.В. и соавт. Современные антигистаминные препараты в лечении персистирующего аллергического ринита. *Consilium Medicum*. 2009;10(3):104-106. [Kurbacheva O.M., Ilyina N.I., Sidorenko I.V., Zakharzhevskaya T.V., et al. Modern antihistamines in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2009;10(3):104-106.] (In Russ).
  25. Попов Т.А., Думитреску Д., Бочварова А. и соавт. Сравнение результатов действия препаратов левоцетиризина и дезлоратадина на гистамин-индуцированную кожную реакцию в виде аллергической папулы и гиперемии в условиях in vivo. *Рос. аллергол. журн.* 2008;2:73-77. [Popov T.A., Dumitrescu D., Bocharov A., et al. Comparison of the results of the effect of levocetirizine and desloratadine on histamine-induced skin reaction in the form of an allergic papule and hyperemia in vivo. *Ros. Allergol. Zhurn.* 2008;2:73-77.] (In Russ).
  26. Klimek L. Levocetirizine: from scientific evidence to a potent modern-day treatment of today's allergic patients. *Drugs Today (Barc)*. 2009 Mar;45(3):213-225.
  27. Strolin M. et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of levocetirizine, the R-enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57:571-582.
  28. Hasala H., Janka-Junttila M., Moilanen E., Kankaanranta H. Levocetirizine and cytokine production and apoptosis of human eosinophils. *Allergy Asthma Proc.* 2007 Sep-Oct;28(5):582-591.
  29. Трусова О.В., Коростовцев Д.С. Левоцетиризин (Ксизал). Характеристика препарата и опыт клинического применения. *Аллергология*. 2006;2:3-11. [Trusova O.V., Korostovtsev D.S. Levocetirizine (Xizal). Characteristics of the drug and clinical experience. *Allergologiya*. 2006;2:3-11.] (In Russ).
  30. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аллервей. ЛП-004008-011216. [Patient Information Leaflet for Allerway. LP-004008-011216.] (In Russ).
  31. Bachert C. Clinical and Experimental Allergy. Review. 2005;5:40-43.
  32. Bousquet J. et al. for XPERT study group. *Allergy*. 2005;60(6):788-794.
  33. DRL\_RUS/MDR/KCT/2014/LCZN. Результаты рандомизированного, открытого, сбалансированного, двухкомпонентного, двухпериодного, перекрестного, с однократным приемом препарата исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата Левоцетиризин («Д-р Редди's Лабораторис Лтд», Индия) и Ксизал® (левоцетиризин) производства «ЮСБ Фаршим С.А.» (Швейцария). [The results of a randomized, open, balanced, two-component, two-period, cross-over, single-dose study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Levocetirizine (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India) and Xizal® (Levocetirizine) made by USB Pharshim S.A. «(Switzerland)»] (In Russ).

# Эффективность интратимпанального введения дексаметазона В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ

**В.М. СВИСТУШКИН, Г.Н. НИКИФОРОВА, В.Ф. ГЕРГИЕВ, С.В. МОРОЗОВА, А.В. ЗОЛотова**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

## Информация об авторах:

**Свистушкин Валерий Михайлович** – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Никифорова Галина Николаевна** – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Москов-

ский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)  
**Гергиев Владимир Феликсович** – ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)  
**Морозова Светлана Вячеславовна** – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного авто-

номного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)  
**Золотова Анна Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

## РЕЗЮМЕ

Острая сенсоневральная тугоухость – часто встречающаяся патология в человеческой популяции, обусловленная нарушением звуковосприятия. Наряду с наиболее частым системным применением глюкокортикостероидов для лечения пациентов с данным заболеванием, в последние годы определенный интерес представляет топическая терапия – доставка препарата к внутреннему уху посредством интратимпанальных инъекций или через ранее установленный шунт в барабанной перепонке. В статье представлен опыт лечения 40 пациентов с ОСНТ. Пациенты 1-й группы получали курс дексаметазона системно, а пациентам 2-й группы вышеуказанный глюкокортикостероид вводился через наложенную перфорацию в барабанной перепонке с помощью тока частотой 4 МГц. Аудиологическое исследование выполнялось до лечения, спустя 1, 2 недели, 1 и 6 месяцев после лечения. Было показано, что топическая терапия больных ОСНТ по эффективности не уступает системному применению дексаметазона и может применяться в качестве основного. Метод радиоволновой миригнотомии является безопасным и удобным и обеспечивает возможность интратимпанального введения ГКС в барабанную полость.

**Ключевые слова:** острая сенсоневральная тугоухость, радиоволновая миригнотомия, интратимпанальная инъекция, дексаметазон интратимпанально

**Для цитирования:** Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Гергиев В.Ф., Морозова С.В., Золотова А.В. Эффективность интратимпанального введения дексаметазона в лечении острой сенсоневральной тугоухости. *Медицинский совет*. 2019; 8: 89-93. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-89-93>.

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

# Effectiveness of intratympanic injection of dexamethasone IN TREATMENT OF ACUTE SENSORINEURAL HEARING LOSS

**Valery M. SVISTUSHKIN, Vladimir F. GERGIEV, Galina N. NIKIFOROVA, Svetlana V. MOROZOVA, Anna V. ZOLOTOVA**

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

## Author credentials:

**Svistushkin Valery Mikhailovich** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University);

tel.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru  
**Nikiforova Galina Nikolaevna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**Gergiev Vladimir Feliksovich** – Assistant Professor of Chair of Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)  
**Morozova Svetlana Vyacheslavovna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Ear, Nose &

Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**Zolotova Anna Vladimirovna** – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair of Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow

State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

# ABSTRACT

Acute sensorineural hearing loss is a common pathology in the human population due to impaired sound perception. Along with the widespread systemic use of glucocorticosteroids in recent years, there has been a keen interest in their local delivery via intratympanic injections or through a previously installed shunt in the eardrum. The experience of treating 40 patients with ASNHL is presented. Patients of the 1st group received a systemic course of dexamethasone, and patients of the 2nd group received dexamethasone through the superimposed perforation in the eardrum using a current frequency of 4 MHz. Audiological examination was performed before treatment, 1, 2 weeks, 1 and 6 months after treatment. Local treatment of ASNHL is as effective as their systemic use and can be used as the main one. The method of radiofrequency myringotomy is safe and convenient in treatment by intra-implantation of glucocorticosteroids into the tympanic cavity.

**Keywords:** acute sensorineural hearing loss, radiofrequency myringotomy, intratympanic injection, dexamethasone

**For citing:** Svistushkin V.M., Gergieva V.F., Nikiforova G.N., Morozova S.V., Zolotova A.V. Effectiveness of intratympanic injection of dexamethasone in treatment of acute sensorineural hearing loss. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 89-93. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-89-93>.

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

Острая потеря слуха – чрезвычайно пугающий симптом, как правило, являющийся причиной немедленного обращения больного к специалисту. Наиболее часто такой вид тугоухости представляет собой нарушение звуковосприятия и характеризуется резким снижением слуха чаще на одно ухо, сопровождаемая в некоторых случаях такими симптомами, как головокружение и шум в пораженном ухе. Нарушение звуковосприятия, или сенсоневральная (нейросенсорная, перцептивная) тугоухость, встречается одинаково часто как у мужчин, так и у женщин, данной патологией страдают от 5 до 20 человек на 100000 населения. Согласно статистике ВОЗ, ежегодно регистрируется до 4000 новых случаев тугоухости сенсоневрального типа [1, 2]. Острую сенсоневральную тугоухость (ОСНТ) впервые описал De Kleyn в 1944 году. С тех пор проведено огромное количество исследований, посвященных данной патологии. Развитие сенсоневральной тугоухости могут спровоцировать инфекционные заболевания, травмы, нарушение кровоснабжения внутреннего уха, применение ототоксических препаратов, новообразования и некоторые другие факторы [3, 4]. Однако только в 10–15% случаев можно определить истинную этиологию заболевания [5]. Если у пациента точно удастся исключить все наиболее вероятные причины, снижение слуха считается идиопатическим. Спонтанное выздоровление больных острой сенсоневральной тугоухостью, по данным различных исследователей, происходит только в 32–65% клинических случаев [6, 7]. При своевременном и надлежащем лечении в большинстве случаев больным ОСНТ удастся улучшить слух, а иногда и восстановить его до исходного уровня. Для лечения таких пациентов на сегодняшний день применяются кортикостероиды, реологическая и ионотропная терапия, нейротропные препараты, антиоксиданты, гипербарические и кислородные камеры, плазмаферез и др. [8]. Следует отметить, что полная эффективность ни

одного существующего метода лечения не доказана, однако «золотым стандартом» в качестве первой линии терапии является системное применение глюкокортикоидов. Впервые положительный эффект системной стероидной терапии, по сравнению с плацебо у пациентов с острой сенсоневральной тугоухостью, продемонстрировал в 1980 году Wilson [9]. Ряд лабораторных испытаний выявил механизм модификации и обрыва воспалительного каскада гибели клеток глюкокортикоидами [10]. Данная группа препаратов эффективна при вирусной, сосудистой, бактериальной, аутоиммунной и других причинах потери слуха. Во внутреннем ухе были обнаружены рецепторы к глюкокортикоидам и минералокортикоидам, данный факт позволил предположить, что стероиды могут влиять на электролитный баланс внутреннего уха и эндокохлеарный потенциал, а также увеличивать интенсивность кохлеарного кровотока [11]. Ряд ретроспективных исследований показали, что применение пероральных стероидов вызывает регресс тугоухости, однако в значительном проценте случаев лечение пациентов с острым снижением слуха оказывается недостаточно эффективным. До сих пор нет единого мнения о терапевтически значимой дозе стероидов, применяемых системно. Известно, что при системном применении безопасной дозировки концентрация стероидов во внутреннем ухе недостаточно высока из-за низкой проницаемости гематоперилимфатического барьера. Для получения хороших результатов лечения и преодоления гематоперилимфатического барьера необходимо применять высокие дозы гормональных препаратов, что, в свою очередь, может оказывать неблагоприятное влияние на организм человека. В последнее время в литературе появились данные об эффективности применения стероидов интра-тимпанально. В отличие от системной терапии при интра-тимпанальном введении достигается более высокая концентрация препарата во внутреннем ухе в результате

того, что лекарственное средство попадает в перилимфу за счет диффузии через мембрану окна улитки [12]. Доставка препарата именно в очаг поражения в обход гематоперилимфатического барьера значительно снижает риск развития побочных эффектов глюкокортикостероидов, таких как язва желудка, надпочечниковая недостаточность, катаракта, гипергликемия и некоторых других. Топическое использование данных препаратов является единственным возможным у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и высоким риском осложнений системной стероидной терапии. В большинстве случаев для местного лечения больных ОСНТ используется дексаметазон, однако метод, дозировка и частота введения препарата до настоящего времени не определены. Собственный опыт и данные зарубежных коллег показывают, что доставка лекарственного средства в среднее ухо при помощи интратимпанальных инъекций доставляет дискомфорт и нередко болезненные ощущения во время проведения процедуры.

Herr B.D. в 2005 году провел исследование, в котором больным с острой сенсоневральной тугоухостью в область ниши круглого окна установили микрокатетер MicroWick, через который выполнялась доставка ГКС. В среднем длительность лечения составила 11–13 дней, и у всех больных отмечалась положительная динамика по слуху, хотя отмечались также и отрицательные последствия от нахождения катетера в барабанной полости. У 3 наблюдаемых пациентов отмечалась стойкая перфорация барабанной перепонки, которые были успешно закрыты в течение короткого времени в амбулаторных условиях. В одном случае пришлось выполнять тимпаноластику [13]. В 2006 году Kakehata с коллегами в лечении больных с острой сенсоневральной тугоухостью одной группе вводили дексаметазон через заранее наложенную перфорацию в барабанной перепонке с помощью CO<sub>2</sub>-лазера, а больным другой группы препарат вводился через установленный шунт. Перфорации, наложенные при помощи лазера, закрылись в среднем за 15 недель. Больным, которым проводилось шунтирование, на закрытие перфорации потребовалось 60 недель и более [14].

Отечественными авторами в 2012 году была опубликована работа, в которой показана высокая эффективность лечения острой сенсоневральной тугоухости путем длительного интратимпанального введения стероидов через шунт [15].

В связи с вышеизложенным необходимость обоснования наиболее эффективного и безопасного способа топической стероидной терапии больных ОСНТ является актуальной задачей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения 40 пациентов, из них 27 женщин и 13 мужчин, с односторонней острой сенсоневральной тугоухостью, находившихся в клинике болезней уха, горла и носа ПМГМУ им. И.М. Сеченова в 2015–2018 гг. Критериями включения в исследование явились: снижение слуха по сенсоневральному типу 26 дБ

и более на трех последовательных частотах не более 1 месяца, отсутствие предшествующей терапии, аутоиммунных заболеваний, хронического среднего отита, хирургических вмешательств на структурах среднего уха, менингита, черепно-мозговой, акустической и барометрической травм в анамнезе, а также согласие пациента на предлагаемое лечение. Поражение левого и правого уха встречалось практически в равном количестве. Возможными причинами, обусловившими развитие острой сенсоневральной тугоухости, явились артериальная гипертензия (14 (35%) пациентов), острое респираторное заболевание (9 (22,5%) пациентов), баротравма (1 (2,5%) пациент) и акустическая травма (2 (5%) пациента). В 14 (25%) случаях этиология, вызвавшая заболевание, не установлена. Сроки обращения больных за медицинской помощью варьировали от 1 до 30 дней от начала появления симптоматики включительно. Перед началом лечения всем пациентам выполнялось аудиологическое и общеклиническое обследование. Все больные методом случайных чисел были распределены на 2 однородные группы по 20 человек.

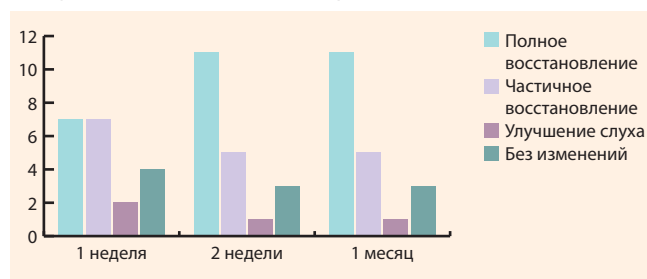
Всем пациентам 1-й группы проводилась системная терапия дексаметазоном. В 1-й и 2-й дни – 24 мг дексаметазона на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно, 3-й и 4-й дни – 16 мг, 5-й день – 8 мг, 6-й день – 4 мг, 7-й день – препарат не вводился, 8-й день – 4 мг.

Пациентам 2-й группы предварительно под инфильтрационной анестезией слухового прохода 1,0 мл ультракаина 1:100000 выполнялась радиоволновая миринготомия с определенными в предыдущих исследованиях оптимальными параметрами – частотой тока 4 МГц и мощностью 10 Вт [16]. Перфорация размером около 2 мм накладывалась в задненижнем квадранте барабанной перепонки. Данный метод миринготомии является безопасным и обеспечивает в последующем наиболее адекватное восстановление барабанной перепонки. Введение в барабанную полость дексаметазона в объеме 0,5 мл (2 мг) выполнялось ежедневно через перфорацию в барабанной перепонке. После введения препарата голову пациента ориентировали таким образом, чтобы раствор покрывал нишу круглого окна в течение 15–20 минут, пациент не должен был разговаривать и максимально ограничить глотательные движения. В среднем продолжительность лечения составила 15 дней. Срок наблюдения за пациентами составил 6 месяцев.

Контрольное аудиологическое исследование выполнялось спустя неделю, 2 недели, месяц и 6 месяцев после лечения.

Результаты лечения оценивались аудиологически по критериям Сигеля. «Восстановлением слуха» считалось улучшение слуха на 30 дБ и с окончательным порогом слуха не более 25 дБ. «Частичное восстановление слуха» – улучшение более чем на 15 дБ с окончательным порогом слуха 25–45 дБ. «Улучшением слуха» являлось улучшение более чем на 15 дБ с окончательным порогом слуха более 45 дБ, и слух «Без изменений» принимался как улучшение менее чем 15 дБ с окончательным порогом слуха более 75 дБ.

● **Рисунок 1.** Динамика слуха в 1-й группе  
● **Figure 1.** Dynamics of hearing in Group I



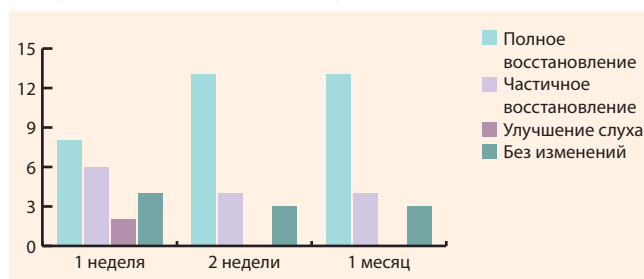
## РЕЗУЛЬТАТЫ

При окончательном анализе результатов лечения у пациентов 1-й группы, получавших стероиды системно, лишь у 11 (55%) пациентов из 20 отмечалось полное восстановление слуха к концу лечения (рис. 1). СЗП<sub>общ</sub> за весь период лечения снизилась на  $10,95 \pm 2,89$  дБ. Наибольший эффект был получен спустя первую неделю лечения со снижением СЗП<sub>общ</sub> на  $9,43 \pm 2,46$  дБ.

Во второй группе пациентов полное восстановление слуха отмечалось у 13 (65%) больных, частичное восстановление слуха было отмечено у 4 (16,6%) больных. Из 4 больных, начавших лечение с 4-й степенью тугоухости, у троих (12,4%) положительной динамики слуха получено не было, и лишь у одного слух восстановился полностью (рис. 2). У всех больных наблюдалось самостоятельное закрытие перфорации, наложенной радиоволновым скальпелем, в течение 3–4 недель.

Средние значения порогов (СЗП) при оценке слуха считались по трем частотам: низкие (усредненное значение 125 Гц и 250 Гц), средние (усредненное значение 500, 1000, 2000 Гц) и высокие (усредненное значение 4000 и 8000 Гц). В таблице отражено влияние проведенной терапии на слух по всем усредненным частотам в разные периоды наблюдения. За весь период наблюдения во 2-й группе СЗП<sub>общ</sub> снизилось на  $15,98 \pm 7,57$  дБ. Существенная положительная динамика наблюдалась в первые 2 недели лечения. В редких случаях, если на аудиологическом исследовании продолжалась положительная динамика слуха, лечение путем интратимпанального введения дексаметазона продолжалось более 2 недель. СЗП<sub>общ</sub> ко второй неделе лечения снизилась на  $15,86 \pm 7,55$  дБ, а спустя еще 2 недели снижение зафиксировано всего на  $0,12 \pm 0,02$  дБ, что статистиче-

● **Рисунок 2.** Динамика слуха во 2-й группе  
● **Figure 2.** Dynamics of hearing in Group II



ски незначимо. Спустя полгода лечения динамики слуха не отмечено ни у одного пациента. Нежелательных явлений в обеих группах замечено не было.

Преимуществом данного метода лечения является отсутствие необходимости пребывания больного в стационаре и ежедневного контроля со стороны медицинского персонала, так как возможно самостоятельное введение препарата в слуховой проход с последующим транстимпанальным нагнетанием. Субъективно больные не отмечали болезненных ощущений во время процедуры на весь период наблюдения.

## ВЫВОДЫ

Метод интратимпанального введения дексаметазона в среднее ухо через перфорацию, наложенную радиоволновым способом, является безопасным и эффективным методом лечения больных с острой сенсоневральной тугоухостью. Данное лечение можно использовать не только как дополнение к основному, но и в качестве основного метода лечения. Большим преимуществом является возможность амбулаторного лечения данных пациентов и минимальное количество времени, затрачиваемое на выполнение процедуры. Лечение проводилось до тех пор, пока наблюдалась положительная динамика слуха на периодически проводимых аудиологических исследованиях. В среднем курс лечения составил 15 дней ежедневных процедур. Наиболее неблагоприятный прогноз по улучшению слуха в обеих группах оказался у больных с 4-й степенью тугоухости. Из 7 больных с 4-й степенью тугоухости только у 1 больного отмечено восстановление слуха, тогда как у остальных динамики слуха отмечено не было.

Поступила/Received 18.03.2019

● **Таблица.** Влияние проведенной терапии на слух по всем усредненным частотам в разные периоды наблюдения  
● **Table.** Effect of therapy on hearing for all averaged frequencies in different follow-up periods

Время измерения	1-я группа				2-я группа			
	СЗП <sub>общ</sub> ± sd, dB	СЗП <sub>нч</sub> ± sd, dB	СЗП <sub>сч</sub> ± sd, dB	СЗП <sub>вч</sub> ± sd, dB	СЗП <sub>общ</sub> ± sd, dB	СЗП <sub>нч</sub> ± sd, dB	СЗП <sub>сч</sub> ± sd, dB	СЗП <sub>вч</sub> ± sd, dB
До лечения	27,03 ± 9,71	17,10 ± 10,63	23,80 ± 11,99	38,53 ± 12,75	30,21 ± 13,26	23,43 ± 11,79	29,38 ± 13,81	35,38 ± 18,94
Через 1 неделю	17,60 ± 7,25	12,10 ± 6,35	14,88 ± 7,57	27,33 ± 13,08	18,64 ± 9,69	14,64 ± 5,68	17,79 ± 10,03	24,07 ± 12,12
Через 2 недели	16,14 ± 6,84	11,35 ± 4,25	14,30 ± 7,37	23,78 ± 11,90	14,35 ± 5,71	12,81 ± 4,20	13,29 ± 4,90	20,55 ± 10,35
Через 1 месяц	16,08 ± 6,82	11,35 ± 4,25	14,30 ± 7,37	23,65 ± 11,90	14,23 ± 5,69	12,81 ± 4,20	13,29 ± 4,90	20,31 ± 10,18

- Hughes G.B., Freedman M.A., Haberkamp T.J., et al. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29(3):393-404.
- Fetterman B.L., Saunders J.E., Luxford W.M. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. 1996;17:529-36.
- Jaffe B. Clinical studies in sudden deafness. *Adv Otorhinolaryngol*. 1973;20:221-8.
- Byl F.M. Seventy-six cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: prognosis and incidence. *Laryngoscope*. 1977;87(5, pt 1):817-825.
- Mattox D.E., Simmons F.B. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1977;86(4, pt 1):463-480.
- Conlin A.E., Parnes L.S. Treatment of sudden sensorineural hearing loss, II: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(6):582-586.
- Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss: A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980;106:772-6.
- Морозова С.В. Нейросенсорная тугоухость: основные принципы диагностики и лечения. *PMЖ*. 2001;9(15):15-18. [Morozova S.V. Neirosensornaya tugoukhost': osnovnye printsiipy diagnostiki i lecheniya. *RMZh*. 2001;9(15):15-18.] (In Russ.)
- Stokroos R.J., Albers F., Schirm J. The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Am J Otol*. 1998;19:447-52.
- Shirwany N.A., Seidman M.D., Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol*. 1998;19:230-5.
- Itoh A., Sakata E. Treatment of vestibular disorders. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1991;481:617-623.
- Chandrasekhar S.S. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol*. 2001;22(1):18-23.
- Herr B.D., Marzo S.J. Intratympanic steroid perfusion for refractory sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Apr;132(4):527-31.
- Kakehata S., Sasaki A., Oji K., Futai K., Ota S., Makinae K., Shinkawa H. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otology & Neurotology*. 2006;27:604-608.
- Kosyakov S.Ya., Atanesyan A.G., Gunenkov A.V. Local therapy of acute sensorineural deafness by means of intratympanic administration of steroids. *Vestn Otorinolaringol*. 2012;3:74
- Свиштушкин В.М., Золотова А.В., Смирнова О.Д., Никифорова Г.Н. Применение метода радиоволновой мiringотомии в условиях эксперимента и в клинической практике. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(1):52-55. [Svistushkin V.M., Zolotova A.V., Smirnova O.D., Nikiforova G.N. Primenenie metoda radiovolnovoi miringotomii v usloviyakh eksperimenta i v klinicheskoi praktike. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017;82(1):52-55.] (In Russ.)



## АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

### ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.



# Топические глюкокортикостероиды

## В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

**А.Ю. ОВЧИННИКОВ, Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, И.В. СМЕРНОВ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

### Информация об авторах:

**Овчинников Андрей Юрьевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 305-71-01; e-mail: lorent1@yandex.ru

**Мирошниченко Нина Александровна** – д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 305-71-01; e-mail: mirnino@yandex.ru

**Смирнов Игорь Викторович** – к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 305-71-01; e-mail: egorlor76@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

Аллергический ринит (АР) – частое заболевание, поражающее людей вне зависимости от возраста, места проживания и социального статуса. Как правило, аллерген проникает в организм через верхние дыхательные пути, входными воротами служит главным образом слизистая оболочка полости носа. По данным статистики, в последние годы частота круглогодичного АР (КАР) в экономически развитых странах приближается к 40–50%. При АР отмечается воспалительная инфильтрация слизистой оболочки полости носа различными клетками. В настоящее время АР характеризуется ранним началом, нередко непрерывно рецидивирующим течением и резистентностью к противоаллергической терапии. Изучение механизмов развития заболевания создает основу для рациональной терапии, предполагающей воздействие на сложный воспалительный ответ, а не только на симптомы аллергии. Поэтому целесообразно своевременное проведение консервативной терапии при помощи интраназального топического глюкокортикостероида. В статье показано значение эффективности интраназального спрея Фликсоназе при лечении АР. Данный препарат может быть рекомендован для лечения КАР. Исследования применения препарата показали многоцелевой механизм его действия. Фликсоназе значительно снижает количество воспалительных клеток в слизистой оболочке носовой полости и ингибирует действие местных медиаторов воспаления как при сезонных АР, так и при КАР. Для достижения лучшего результата препарат необходимо использовать при первых признаках начинающегося АР.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, Фликсоназе, противоаллергическая терапия, топические интраназальные глюкокортикостероиды

**Для цитирования:** Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Смирнов И.В. Топические глюкокортикостероиды в лечении больных аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2019; 8: 94-97. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-94-97>.

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

# Topical glucocorticosteroids

## IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

**Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Nina A. MIROSHNICHENKO, Igor V. SMIRNOV**

Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St.

### Author credentials:

**Ovchinnikov Andrey Yurievich** – Dr. of Sci (Med), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(495) 305-71-01; e-mail: lorent1@yandex.ru

**Miroshnichenko Nina Alexandrovna** – Dr. of Sci (Med), Professor of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(495) 305-71-01; e-mail: mirnino@yandex.ru

**Smirnov Igor Viktorovich** – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(495) 305-71-01; e-mail: egorlor76@yandex.ru

Allergic rhinitis (AR) is a common disease that affects people regardless of age, place of residence or social status. As a rule, the allergen enters the body through the upper respiratory tract, the entrance gate is mainly the nasal mucous membrane. According to statistics, in recent years the frequency of perennial AR (PAR) in economically developed countries has been approaching 40-50%. In AR, inflammatory infiltration of the nasal mucous membrane by various cells is observed. Nowadays, AR is characterized by early onset, often with continuous relapsing course and resistance to antiallergic therapy. The study of the mechanisms of disease development creates the basis for rational therapy, which involves the impact on a complex inflammatory response, not only on the symptoms of allergy. Therefore, timely conservative therapy with intranasal topical glucocorticosteroid is advisable. The article shows the importance of the effectiveness of Flixonase intranasal spray in the treatment of AR. This drug may be recommended for the treatment of PAR. Studies of the use of the drug have shown a multi-purpose mechanism of its action. Flixonase significantly reduces the number of inflammatory cells in the nasal mucous membrane and inhibits the action of local inflammatory mediators in both seasonal ARs and PARs. To achieve the best results, the drug should be used at the first signs of nascent AR.

**Keywords:** allergic rhinitis, Flixonase, antiallergic therapy, topical intranasal glucocorticosteroids

**For citing:** Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Smirnov I.V. Topical glucocorticosteroids in the treatment of patients with allergic rhinitis. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 94-97. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-94-97>.

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

**А**ллергический ринит (АР) – частое заболевание, поражающее людей вне зависимости от возраста, места проживания и социального статуса. В настоящее время проблема круглогодичного аллергического ринита (КАР) является одной из актуальных, что связано с неуклонным ростом заболеваемости, нарастанием тяжести течения, появлением комбинированных форм, резистентностью к проводимой терапии. По данным статистики, в последние годы частота КАР в экономически развитых странах приближается к 40–50%. Исследования, проведенные в России, свидетельствуют о том, что заболеваемость КАР возросла в 4–6 раз и пик ее приходится на молодой возраст – 18–30 лет [1].

КАР – это заболевание, вызываемое аллергенами и характеризующееся IgE-зависимым воспалением слизистой оболочки полости носа. Проявляется ринореей, зудом в носу, чиханием, нарушением носового дыхания, а зачастую и обоняния. АР делится на две основные формы: сезонный, обусловленный сенсibilизацией к аллергенам пыльцы растений, и круглогодичный – обусловленный реакцией на бытовые аллергены. Также предполагается выделение легкого и среднетяжелого или тяжелого АР с учетом выраженности симптомов и степени ухудшения качества жизни [2].

Важным при лечении АР является идентификация аллергенов и, по возможности, уменьшение контакта с ними. Основными методами консервативной терапии являются устранение контакта с аллергеном и медикаментозная терапия [3].

Диагностика АР состоит из комплекса клинических и лабораторных методов исследования. Большое значение имеют тщательный сбор анамнеза, анализ жалоб, местные и общие методы обследования. В клинической практике широко распространены кожные пробы для определения вида аллергена. Определение уровня специфических IgE в сыворотке крови по диагностической ценности сопоставимо с кожными пробами. При проведении

передней риноскопии (а по возможности и при использовании эндоскопа) определяют характерные изменения: отек слизистой оболочки полости носа; цвет слизистой оболочки – бледный или синюшный [4].

Антигистаминные препараты первого поколения (конкурентные антагонисты  $H_1$ -рецепторов) имеют ряд недостатков. Основными нежелательными свойствами этой группы препаратов являются: кратковременность действия, седативный эффект, формирование тахифилаксии, что требует частой смены одного  $H_1$ -блокатора на другой каждые 7–10 дней, а также атропиноподобные эффекты (сухость слизистых, задержка мочеиспускания, обострение глаукомы) [5].

Антигистаминные препараты второго поколения являются высокоселективными блокаторами  $H_1$ -рецепторов. Данные лекарственные средства являются неседативными или слабоседативными, не обладают антихолинергическим эффектом, не вызывают тахифилаксии, обладают длительным действием (1 таблетка в сутки). Современные  $H_1$ -блокаторы эффективны в отношении купирования многих симптомов, таких как ринорея, чихание, зуд в носу и носоглотке, глазные симптомы. Антигистаминные средства второго поколения более предпочтительны, учитывая улучшенное соотношение эффективность/безопасность и фармакокинетику [6].

Местные (топические) антигистаминные препараты (азеластин, левокабастин) выпускают в виде назального спрея и глазных капель. Эти препараты рекомендуют при легких формах заболевания (назальные формы действуют на ринорею и чихание) и для купирования симптомов аллергического конъюнктивита. Их преимущества: быстрое наступление эффекта (10–15 мин) и хорошая переносимость. Азеластин и левокабастин применяют 2 р/сут после туалета полости носа [7].

Стабилизаторы мембран тучных клеток – кромоны (кетотифен, недокромил натрия и др.) используются чаще для профилактики сезонного АР, а для лечения – только в

случае круглогодичных симптомов АР, поскольку не обладают достаточным купирующим действием на назальную обструкцию. Мембраностабилизирующий эффект этих препаратов развивается медленно (1–2 нед.), другой существенный недостаток – необходимость 4-разового применения (кромоны), что создает существенные неудобства для больных. Необходимо отметить, что кромоны практически полностью лишены побочных действий, это позволяет применять их у детей и беременных женщин [8].

Деконгестанты или сосудосуживающие препараты (эпинефрин, нафазолин, оксиметазолин, фенилэфрин и др.) представлены  $\alpha$ -адреномиметиками, используются в виде капель или спреев. Они эффективно и быстро восстанавливают носовое дыхание на короткое время. При кратких курсах применения (до 10 дней) они не вызывают изменений слизистой оболочки полости носа, но при более длительном применении возникает синдром рикошета: развитие стойкого отека, обильной ринореи, изменение морфологической структуры слизистой оболочки.

Топические глюкокортикостероиды (ГКС) (беклометазон, мометазон, флутиказон) являются наиболее эффективными средствами при лечении всех форм АР. Их высокая эффективность обусловлена выраженным противовоспалительным действием и эффективным влиянием на все этапы патогенеза АР. Они уменьшают количество тучных клеток и секрецию ими медиаторов аллергического воспаления, сокращают количество эозинофилов, Т-лимфоцитов, ингибируют синтез простагландинов и лейкотриенов, подавляют экспрессию молекул адгезии. Все эти эффекты приводят к редукции тканевого отека и нормализации носового дыхания, уменьшению секреции слизистых желез, чувствительности рецепторов слизистой оболочки носа и прекращению ринореи и чихания, подавлению специфической и неспецифической назальной гиперреактивности. Современные формы топических ГКС хорошо переносятся больными, они могут применяться без риска угнетения мукоцилиарного транспорта и развития атрофии слизистой носа, а также имеют очень низкую биодоступность, что обуславливает их системную безопасность. Редкие побочные действия в виде сухости в носу, образования корочек или непродолжительных носовых кровотечений обратимы и обычно связаны с нарушением техники использования препарата [9].

Следует иметь в виду, что биодоступность интраназальных препаратов определяется не только их всасыванием через слизистую оболочку носа, но и абсорбцией проглатываемой части дозы (около половины от введенной). Поэтому биодоступность при пероральном и интраназальном приеме является важной характеристикой интраназальных ГКС, которая в значительной степени определяет их терапевтический индекс, т. е. соотношение местной противовоспалительной активности и потенциала неблагоприятного системного действия. Помимо биодоступности интраназальные ГКС различаются липофильностью, определяющей объем их распределения в организме, сродством к рецепторам и силой действия. Препарат с высокой липофильностью, например флутиказон пропионат, лучше проникает в ткани и обладает

большим объемом распределения в них. Он может создавать в тканях резервуар, из которого медленно высвобождается активное вещество, что обуславливает его значительно более длительный конечный период полувыведения из организма [10].

В связи с многообразием факторов, влияющих на патогенез АР, а также с наличием побочных эффектов, противопоказаний и других ограничений на использование традиционных лекарственных препаратов можно говорить об отсутствии «золотого стандарта» в терапии этого заболевания. Например, в отношении назначения антигистаминных препаратов, кортикостероидов и орошения солевым раствором в настоящее время имеется недостаточное количество контролируемых клинических исследований [11]. Распространенным нежелательным эффектом антигистаминных препаратов, особенно первого поколения, служит выраженная сонливость (препараты второго поколения в меньшей степени проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому реже вызывают данную реакцию). При смешанных формах АР антигистаминные средства неэффективны. Симптоматические эффективно устраняют заложенность носа, но не оказывают действия на чихание, зуд и ринорею, которые во многом определяют качество жизни больных АР. Местные сосудосуживающие средства не показаны для регулярного ежедневного использования из-за риска развития медикаментозного ринита (заложенность носа в результате синдрома отмены, наступающая вследствие злоупотребления интраназальными  $\alpha$ -адренергическими противоотечными средствами), поэтому могут применяться лишь в течение непродолжительного времени [12]. Указанные ограничения обуславливают интерес практикующих специалистов к лекарственным препаратам, обладающим комплексным воздействием, в т. ч. патогенетическим. Одним из подобных средств является препарат Фликсоназе, выпускаемый в виде спрея для интраназального применения.

Фликсоназе (флутиказон пропионат) – современное средство стероидной ингаляционной терапии, обеспечивает эффективное устранение и уменьшение основных симптомов АР, т. к. обладает высокой местной противовоспалительной активностью. Эффективность достигается применением препарата всего 1 р/сут. Многочисленные исследования показали, что у пациентов, получавших терапию препаратом Фликсоназе, количество нежелательных симптомов (головная боль, ощущение сухости и жжения в носовой полости, носовые кровотечения, приступы чихания, тошнота) не отличалось значительно от такового в контрольной группе пациентов, получавших плацебо [13]. Флутиказон пропионат не обладает повреждающим действием на эпителий слизистой оболочки носовых путей [14].

*Эффективность Фликсоназе в сравнении с другими методами лечения АР.* Флутиказон пропионат показал более высокую эффективность в контроле назальных симптомов сезонного АР, чем кромогликат натрия. Кратность приема кромогликата натрия составляет 4 р/сут по сравнению с 1 р/сут для Фликсоназе. У пациентов,

получающих флутиказона пропионат 200 мкг/сут, наблюдалось большее количество дней без симптомов, чем при лечении кромогликатом натрия [15].

Флутиказона пропионат также продемонстрировал большую эффективность в уменьшении и контроле симптомов АР, чем антигистаминные препараты. Антигистаминные препараты влияют только на симптомы ринита и не предотвращают прогрессирование заболевания, что особенно важно при возможности возникновения с бронхиальной астмы или в сочетании с ней [16, 17].

При сочетании бронхиальной астмы и АР комбинированное интраназальное и ингаляционное использование стероидов (Фликсоназе и Фликсотид) обеспечивает высокую эффективность и безопасность лечения прежде всего из-за снижения необходимой дозы обоих препаратов. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что Фликсоназе значительно снижает количество воспалительных клеток в слизистой оболочке носовой полости и ингибирует действие местных медиаторов воспаления как при сезонных АР, так и при КАР [18].

*Препарат применяют интраназально.* Взрослым и детям старше 12 лет для профилактики и лечения АР рекомендуемая доза – по 2 впрыскивания в каждый носовой ход 1 р/сут, лучше утром (общая доза 200 мкг/сут). После достижения контроля симптомов дозу можно уменьшить до 1 впрыскивания в каждую ноздрю 1 р/сут (100 мкг/сут).

В некоторых случаях – по 2 впрыскивания в каждый носовой ход 2 р/сут (общая доза 400 мкг/сут) в течение непродолжительного времени с целью достижения контроля над симптомами, после чего дозу можно умень-

шать. Максимальная суточная доза (общая доза 400 мкг/сут) – не более 4 впрыскиваний в каждый носовой ход. Пожилым пациентам: обычная доза для взрослых.

Детям в возрасте 4–12 лет для профилактики и лечения сезонного АР – по 1 впрыскиванию (50 мкг) в каждый носовой ход 1 р/сут. Максимальная суточная доза (общая доза 200 мкг/сут) – не более 2 впрыскиваний в каждый носовой ход.

Для достижения полного терапевтического эффекта важно регулярное применение препарата. Препарат может не дать немедленного терапевтического эффекта, максимальное облегчение наступает через 3–4 дня лечения.

Таким образом, опубликованные данные литературы убедительно демонстрируют высокую эффективность применения интраназальных топических стероидных препаратов в качестве средств базовой терапии АР совместно с антигистаминными препаратами, а также в монотерапии. Среди топических кортикостероидов выделяется препарат Фликсоназе, который обладает широким спектром зарегистрированных показаний, высокой эффективностью, крайне низкой биодоступностью, имеется многолетний опыт его широкого практического применения. Несмотря на это, существует необходимость повышения эффективности лечения пациентов с АР среднетяжелого и тяжелого течения, когда требуется быстрый контроль над симптомами заболевания. Учитывая результаты проведенных исследований и сопоставляя их с международными клиническими рекомендациями, можно рекомендовать применение препарата Фликсоназе в клинической практике у пациентов с АР.



Поступила/Received 12.03.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polypsis. *Rhinology*, 2007; Supplement 20.
- Крюков А.И., Гурбанов Ф.А. Патогенетическая терапия аллергического риносинусита на современном этапе. *Российская оториноларингология*. 2010;5(48):25–29. [Kriukov A.I., Gurbanov F.A. Pathogenetic therapy of allergic rhinosinusitis at the present stage. *Russian otorhinolaryngology*. [Rossijskaya otorinolaringologiya.] 2010;5(48):25–29.] (In Russ.)
- Лопатин А.С., Гамов В.П. Острый и хронический риносинусит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения: Учебное пособие для системы послевузовского проф. образования врачей. М.: МИА, 2011. 72 с. [Lopatin A.S., Gamov V.P. Acute and chronic rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics and principles of treatment: Manual for the system of postgraduate medical education. M.: MIA, 2011. 72 p.] (In Russ.)
- Гуров А.В. Современные возможности диагностики и лечения аллергического ринита. *ПМЖ*. 2008;16(2):103–105. [Gurov A.V. Modern possibilities of the allergic rhinitis diagnostics and treatment. *RMJ [RMZh]*. 2008;16(2):103–105.] (In Russ.)
- Рязанцев С.В. Аллергический ринит – этиология, патогенез, особенности фармакотерапии: Метод. рекомендации. СПб.: Полифорум Групп, 2017. 36 с. [Ryazantsev S.V. Allergic rhinitis - etiology, pathogenesis, peculiarities of pharmacotherapy: Methodological recommendations. St. Petersburg: Polyforum Group, 2017. 36 p.]
- Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Торшхоева Р.М. и др. Аллергический ринит. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2004;2–3. [Namazova L.S., Voznesenskaya N.I., Torshkhoeva R.M., et al. Allergic rhinitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics [Allergologiya i immunologiya v pediatrii]*. 2004;2–3.] (In Russ.)
- Овчинников А.Ю., Панякина М.А. Современные антигистаминные препараты: на чем остановить выбор. *Дыхание. Пульмонология и аллергология*. 2012;2:28. [Ovchinnikov A.Yu., Panyakina M.A. Modern antihistamines: what to choose. *Breathing. Pulmonology and allergology, [Dyhanie. Pul'monologiya i allergologiya]*. 2012;2:28.] (In Russ.)
- Molimard M., Diguët B., Benedetti M.S. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18(4):399–411.
- Smith C.L., Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arznei-mittelforschung. Drug Res*. 1998;48:956–960.
- Lipworth B.J., Jackson C.M. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium. *Drug Saf*. 2000;23(1):11–33.
- Meltzer E.O. Nasal cellular changes following pharmacological intervention ICACIXVEACP94.
- Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.J., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A., Lang D.M., Nicklas R.A., Oppenheimer J., Portnoy J.M., Randolph C.C., Schuller D., Spector S.L., Tilles S.A. Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008;122(2 suppl):S1–84.
- Ramírez-Jiménez F., Pavón-Romero G., Juárez Martínez L.L. et al. Allergic Rhinitis. *J Allerg Ther*. 2012;S5(006):2–7.
- Johnson M. The pharmacology of fluticasone propionate. ICACIXVEAACI'94.
- Bousquet J. et al. Prevention of pollen rhinitis symptoms: comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and disodium cromoglicate aqueous nasal spray. *Allergy*. 1993;48:327–333.
- Gehanno P., Desfougeres J.K. Fluticasone propionate aqueous nasal spray once daily versus loratadine once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Eur Resp J* 1993;6(suppl 17):603.
- Van Bavel J. Intranasal fluticasone propionate once daily is more effective than terfenadine twice daily in relieving symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:302.
- Sibbalol B. Epidemiology of allergic rhinitis. In: Burr Mled Monograph on Epidemiology of Allergic Disease Bashe: S. Karger. 1993:61–79.

# Инородное тело полости носа: клиническое наблюдение

**К.В. ЕРЕМЕЕВА, Л.П. БАДАЛЯН**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

## Информация об авторах:

**Еремеева Ксения Владимировна** – к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); e-mail: [eremeeva\\_ks@mail.ru](mailto:eremeeva_ks@mail.ru)  
**Бадалян Лилит Петросовна** – клинический ординатор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 485-67-84; e-mail: [shakhbazyanlilit@mail.ru](mailto:shakhbazyanlilit@mail.ru)

## РЕЗЮМЕ

В данной статье представлен клинический случай длительного нахождения инородного тела полости носа – ринолита. Клиническое течение процесса проявлялось в виде неспецифической симптоматики. При обследовании пациента, помимо передней риноскопии, была проведена оптическая эндоскопия и конусно-лучевая компьютерная томография полости носа и околоносовых пазух. Данные методики показали свою информативность и целесообразность при постановке диагноза и определении дальнейшей лечебной тактики.

**Ключевые слова:** инородное тело, ринолит, ринолитиаз, оптическая эндоскопия, конусно-лучевая компьютерная томография

**Для цитирования:** Еремеева К.В., Бадалян Л.П. Инородное тело полости носа: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2019; 8: 98-101. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-98-101>.

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

# Foreign body of the nasal cavity: case report

**Ksenia V. EREMEEVA, Lilit P. BADALYAN**

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

## Author credentials:

**Eremeeva Ksenia Vladimirovna** – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry

of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: [eremeeva\\_ks@mail.ru](mailto:eremeeva_ks@mail.ru)

**Badalyan Lilit Petrosovna** – Resident Medical Practitioner, Chair for Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State Autonomous

Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 485-67-84; e-mail: [shakhbazyanlilit@mail.ru](mailto:shakhbazyanlilit@mail.ru)

## ABSTRACT

This article presents a clinical case of a foreign body of the nasal cavity. To describe a foreign body in the nose, the term «rhinolite» is used, which originated from the Greek «rhino» (which means «nose») and «lithos» (which means stone). In this observation the optical endoscopy and cone-beam computed tomography demonstrated as the most informative methods for confirm the diagnosis and for determine medical tactics.

**Keywords:** foreign body, rhinolite, rhinolithiasis, optical endoscopy, cone-beam computed tomography

**For citing:** Eremeeva K.V., Badalyan L.P. Foreign body of the nasal cavity: case report. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 98-101. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-98-101>.

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

**Р**инолиты – это кальцинированные массы, образующиеся путем отложения солей из носового секрета на инородное тело [1, 2]. Впервые в 1654 г. Бартолини описал твердый каменный инородный агент в носовой полости, сформировавшийся вокруг косточки вишни [3–5]. А в 1845 г. для описания инородного тела в носу был применен термин «ринолит», возник-

ший от греческого «rhino» (что означает «нос») и «lithos» (что означает камень) [2, 6]. Любой материал в носовой полости может выступать в качестве потенциального ядра для осаждения солей [2, 7]. Источник инородного тела может быть как экзогенным, так и эндогенным. Эндогенные материалы могут включать сухие носовые выделения, слизь, десквамированный эпителий, сгустки крови, и реже

источником может быть эктопический зуб. Экзогенные инородные тела могут быть органическими или неорганическими: обычно это семена, бусы, пуговицы, грязь, галька, песок, горох, паразиты, дерево, стекло, а также остатки марлевого тампона [1, 7, 8]. Ринолиты чаще всего представляют собой смесь воды (2,9–5,9%), фосфата магния (19,46%), карбоната кальция (20,69%), фосфата кальция (44,7%) и органических композитов (13,2%) [9]. Nover и Florke показали, что ринолит состоит преимущественно из сидерита ( $\text{FeCo}_3$ ), ферригидрита и ядра с высоким содержанием железа [10].

Патогенез ринолита до сих пор остается неясен. Считается, что для его образования необходимо около 15 лет [1]. По мнению ряда авторов, инициировать кристаллизацию для образования ядра могут нарушения мукоцилиарного клиренса и местные тканевые реакции. В ответ на инфекцию, травмы и механические повреждения местное воспаление приводит к изменению pH, застою слизи, к супернасыщению секрета кристаллоидами, что приводит к осаждению минералов и образованию очага [2, 7, 11]. Обычно, независимо от этиологии ринолиты односторонние, тем не менее двусторонние ринолиты также описаны, но встречаются довольно редко.

Ринолитоаз является редким патологическим явлением, по статистике, заболеваемость ринолитом составляет около 1 человека на 10 000 отоларингологических амбулаторных больных. По гендерному распределению ринолитам чаще подвержены женщины, чем мужчины [9, 12]. Зачастую бессимптомное течение процесса приводит к позднему выявлению ринолита, что может стать случайной находкой [13]. Самый «старый» бессимптомный ринолит, описанный в литературе, находился в полости носа в течение 80 лет [12, 14]. Бессимптомными чаще бывают ринолиты маленьких размеров. Если же появляется симптоматика, то, как правило, она носит неспецифический характер. Так, Ozdemir и соавт. в своей работе описали 21 пациента с ринолитом и выделили наиболее распространенные симптомы: постоянный насморк со слизисто-гнойными выделениями, неприятный запах выделений, длительное одностороннее затруднение носового дыхания и носовые кровотечения [3]. Реже, по данным литературы, встречаются другие симптомы, такие как отек носа или лица, наличие корок, эпифора (слезотечение), anosmia, головная боль [2, 7]. В своей работе S. Khagoubi упоминает о возможности наличия офтальмологической формы заболевания. В литературе упоминаются и нейropsychические расстройства в виде раздражительности, изоляции, депрессии с тенденцией к социально-профессиональным трудностям [9].

Для постановки диагноза важен сбор анамнеза, прямая визуализация с помощью передней риноскопии или носовой эндоскопии. Рентгенологические исследования необходимы, особенно для проведения дифференциального диагноза с другими интраназальными образованиями, с локальными тканевыми реакциями, а также со связанной с ними патологией. Приоритет остается за ком-

пьютерной томографией (КТ) околоносовых пазух, где ринолиты визуализируются как рентгенопрозрачные массы с неровными контурами. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с кальцинированными полипами носа, остеосаркомой, остеомой, хондросаркомой, дермоидной одонтомой, сифилитической или туберкулезной кальцификацией [2, 4, 7]. Лечение включает в себя удаление инородного тела из полости носа. Игнорирование ринолита может привести к развитию гнойных процессов в полости носа и околоносовых пазухах, дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки полости носа, перфорации перегородки носа, назоральных свищей, дакриоцистита, остеомиелита и формированию эпидурального абсцесса.

В данной работе мы приводим собственное клиническое наблюдение инородного тела полости носа.

В Клинику болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) обратился пациент К., 29 лет, с жалобами на затруднение носового дыхания, особенно через правую половину носа, ощущение заложенности носа, периодическое слизистое отделяемое из носа. Данные жалобы беспокоят в течение длительного периода. Известно, что 5 лет назад была выполнена риносептопластика. На протяжении многих лет пользуется сосудосуживающими каплями. При детализации анамнеза пациент вспомнил, что 11 лет назад в ходе планового обследования при проведении рентгенографии околоносовых пазух в полости носа было выявлено небольшое образование плотной консистенции, однако никаких рекомендаций по дальнейшей тактике получено не было. При передней риноскопии: перегородка носа искривлена преимущественно вправо с образованием гребня, упирающегося в нижнюю носовую раковину, носовые ходы сужены. Слизистая оболочка полости носа розовая, отечная. Нижняя носовая раковина слева увеличена в размере. При эндоскопическом исследовании в левой половине полости носа обнаружено инородное тело коричневого цвета, при пальпации зондом плотной консистенции, располагающееся под нижней носовой раковиной, преимущественно дорсально, в толще слизистой оболочки дна полости носа (рис. 1). Слизистая оболочка розового цвета, отечная, раковина увеличена в объеме. В левом носовом ходе слизистое отделяемое. Данные конусно-лучевой компьютерной томографии полости носа и околоносовых пазух: отмечается гипертрофия слизистой оболочки в нижних отделах верхнечелюстных пазух (справа до 2,3 мм, слева до 2,1 мм). Искривление перегородки носа вправо до 5,3 мм. Правый носовой ход сужен, носовые раковины деформированы. Слизистая оболочка полости носа утолщена. В области левой нижней носовой раковины отмечается инородное тело высокой плотности, с четкими неровными контурами, не прилегающее к костным тканям, размером 11 мм × 15,1 мм × 10,1 мм (рис. 2, 3, 4). Заключение: КЛКТ-признаки гипертрофии слизистой оболочки обеих верхнечелюстных пазух. Искривление перегородки носа. Инородное тело полости носа. Пациенту проведе-

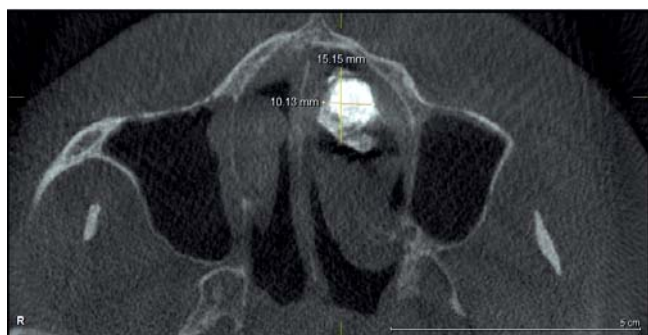
● **Рисунок 1.** Эндоскопическая картина левой половины полости носа. Визуализируется инородное тело черно-коричневого цвета под нижней носовой раковиной

● **Figure 1.** Endoscopic view of left nasal cavity. A black and brown foreign body is clearly visible under the inferior turbinate



● **Рисунок 2.** Конусно-лучевая томография полости носа и околоносовых пазух. Аксиальная проекция

● **Figure 2.** Axial view of cone beam computed tomography for the nasal cavity and paranasal sinuses



● **Рисунок 3.** Конусно-лучевая томография полости носа и околоносовых пазух. Коронарная проекция

● **Figure 3.** Coronal view of cone beam tomography for the nasal cavity and paranasal sinuses



но удаление инородного тела под контролем эндоскопа одновременно с респектопластикой. Инородное тело в ходе удаления было фрагментировано, представляло собой структуры черно-коричневого цвета, плотной консистенции (рис. 5). Гистологическое заключение: матери-

ал представлен бурыми и черными структурами в виде кристаллов и плотных масс. Послеоперационный период протекал без особенностей и осложнений. Тампоны удалены на 1-е сутки, проводилась ежедневная анемизация полости носа, использовались топические антибиотики, симптоматическая терапия. Больной выписан на 4-й день после операции. При обследовании спустя 6 месяцев после операции пациент не предъявляет никаких жалоб, связанных с ЛОР-органами, носовое дыхание свободное. При эндоскопии полости носа: отделяемого в полости носа нет, перегородка по срединной линии, слизистая оболочка розовая, влажная. Носовые раковины обычного размера.

Представленный клинический случай демонстрирует длительное течение ринолитиаза и подтверждает информативность оптической эндоскопии и конусно-лучевой томографии полости носа и околоносовых пазух для диагностики и определения лечебной тактики.



Поступила/Received 05.03.2019

● **Рисунок 4.** Конусно-лучевая томография полости носа и околоносовых пазух. Сагиттальная проекция

● **Figure 4.** Sagittal view of cone-beam tomography for the nasal cavity and paranasal sinuses



● **Рисунок 5.** Макропрепарат инородного тела полости носа

● **Figure 5.** Gross specimen showing the presence of a foreign body in the nasal cavity



1. Al Mastour A.S., Ghnnam W.M., Zubaidi A.H. Rhinolith: delayed presentation after head trauma – a case report. *Case reports in otolaryngology*. 2012;2012.
2. Orhan K. et al. Rhinolithiasis: an uncommon entity of the nasal cavity. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(2):28-32.
3. Özdemir S. et al. Rhinolithiasis: review of 21 cases. *American journal of rhinology & allergy*. 2010;24(6):136-139.
4. Appleton S.S., Kimbrough R.E., Engstrom H.I.M. Rhinolithiasis: a review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 1988;65(6):693-698.
5. Mustafa A., Nishori S. Rhinolith caused from undetected foreign body: a case report. *Kosova Journal of Surgery*. 2008;2(1): 32-35.
6. Shah F.A., George S., Reghunandan N. A case presentation of a large rhinolith. *Oman medical journal*. 2010;25(3):230-231.
7. Hadi U., Ghossaini S., Zaytoun G. Rhinolithiasis: a forgotten entity. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002;126(1):48-51.
8. Levy J., Monos T., Puterman M. Rhinolithiasis: a very late complication after dacryocystorhinostomy with rubber-gum and polyethylene stenting. *American journal of ophthalmology*. 2004;138(6):1065-1067.
9. Kharoubi S. Revue générale sur les rhinolithiases. *Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale*. 2008;12 (1):11-17.
10. Nover H.U., Flörke O.W. Der Rhinolith-klinische und mineralogische. *Aspekte Laryngologie, Rhinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete*. 1983;62(9):419-421.
11. Yildirim N. et al. Rhinolithiasis: Clinical, radiological, and mineralogical features. *American journal of rhinology*. 2008, 22 (1):78-81.
12. Girgis S., Cheng L., Gillett D. Rhinolith mimicking a toothache // *International journal of surgery case reports*. 2015;14:66-68.
13. Pacheco P.C., Busquets J.M. A 44-year-old Rhinolith: A Case Report and Review of the Literature. *Puerto Rico health sciences journal*. 2015;34(2):105-107.
14. Kermanshahi M.S., Jassar P.A. A bolt from the blow: rhinolith in the nose for more than 80 years. *BMJ case reports*. 2012;2012:2012-7322.

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
remedium@remedium.ru

# Актуальность изучения коэффициента вариации содержания действующих веществ от разных производителей

## НА ПРИМЕРЕ ПРЕПАРАТОВ БЕНЗИДАМИНА ГИДРОХЛОРИДА

**В.В. СМЕРНОВ, Е.А. ЕГОРЕНКОВ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2

### Информация об авторах:

**Смирнов Валерий Валерьевич** – к.фарм.н., доцент, заведующий лабораторией клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического

агентства; тел: +7 (499) 612-86-92; e-mail: [vall@mail.mipt.ru](mailto:vall@mail.mipt.ru). ORCID ID: 0000-0002-8232-6682. SPIN-код: 4171-3871

**Егоренков Евгений Андреевич** – младший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии Федерального

государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; тел: +7 (499) 612-86-92. ORCID ID: 0000-0002-1248-7085. SPIN-код: 5936-4008

### РЕЗЮМЕ

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) является одной из самых распространенных причин заболеваемости в России. Частота заболеваемости имеет высокое значение вне зависимости от возрастной или социальной группы [1]. Боль в горле – наиболее частый симптом, встречающийся при ОРВИ, его распространенность при ОРВИ составляет 95% [2]. Симптоматическое лечение ОРВИ требует применения различных препаратов, в т. ч. препаратов от боли в горле. Подобные препараты широко представлены на рынке, при этом они обладают различной формой и различным составом. Одними из самых популярных являются спреи, содержащие бензидамина гидрохлорид. Бензидамина гидрохлорид рекомендован профессиональными ассоциациями к применению при заболеваниях горла, в т. ч. в педиатрической практике [3]. В связи с большим количеством воспроизведенных препаратов актуальным является вопрос стандартизации подобных спреев. Для сравнения диапазона фактической концентрации действующего вещества во взаимозаменяемых препаратах с различными торговыми наименованиями было проведено сравнительное определение концентраций бензидамина гидрохлорида в спреях 4 торговых наименований по 6 разных серий в каждом. Количественное определение проводилось методом ВЭЖХ с УФ-детектором. В результате были определены диапазоны концентраций действующего вещества в 6 сериях препарата каждого торгового наименования, а также рассчитан коэффициент вариации концентраций и сделаны выводы о различии указанных показателей у препаратов различных производителей.

**Ключевые слова:** ОРВИ, воспроизведенный препарат, бензидамина гидрохлорид, спрей для горла, ВЭЖХ-УФ

**Для цитирования:** Смирнов В.В., Егоренков Е.А. Актуальность изучения коэффициента вариации содержания действующих веществ от разных производителей на примере препаратов бензидамина гидрохлорида. *Медицинский совет*. 2019; 8: 102-104. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-102-104>.

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

# Possible benefits of evaluation the coefficient of variation of active substance of a drug from different manufactures

## BASED ON BENZYDAMINE HYDROCHLORIDE EXAMPLE

**Valery V. SMIRNOV, Evgeny A. EGORENKOV**

Federal State Budgetary Institution «State Scientific Center «Institute of Immunology» of the Federal Medical-Biological Agency: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, bld. 2

### Author credentials:

**Smirnov Valery Valeryevich** – Cand. of Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Clinical Pharmacology Laboratory, the Federal State Budgetary Institution «State Research Center «Institute of Immunology» of the Federal Medical-Biological Agency;

tel. +7 (499) 612-86-92; e-mail: [vall@mail.mipt.ru](mailto:vall@mail.mipt.ru). ORCID ID: 0000-0002-8232-6682. SPIN-code: 4171-3871

**Egorenkov Evgeny Andreevich** – Cand. of Sci. (Pharm.), Junior Researcher of the Clinical Pharmacology Laboratory, the

Federal State Budgetary Institution «State Research Center «Institute of Immunology» of the Federal Medical-Biological Agency; tel. +7 (499) 612-86-92. ORCID ID: 0000-0002-1248-7085. SPIN-code: 5936-4008

Acute respiratory viral infection (ARVI) is one of the most common causes of morbidity in Russia. The incidence rate is high regardless of age or social group [1]. Sore throat is the most common symptom during ARVI, prevalence rate is 95% [2]. Symptomatic treatment of ARVI requires the use of various drugs, including drugs for pain in the throat. Such preparations are widely represented on the market, while they have a different form and different composition. One of the most popular are sprays containing benzydamine hydrochloride. Professional associations recommend using Benzydamine hydrochloride while sore throat, also in paediatric practice [3]. In connection with a large number of generics, the issue of standardization of such sprays is topical. To compare the range of the actual concentration of the active substance in interchangeable preparations with different trade names, a comparative determination of the concentrations of benzydamine hydrochloride in sprays of 4 trade names was carried out in 6 different series in each. The quantitative determination was carried out by HPLC with a UV detector. As a result, the active substance concentration ranges were determined in 6 batches of the preparation of each trade name, and the coefficient of variation of concentrations was calculated and conclusions were made on the difference in the indicated indices among preparations of various manufacturers.

**Keywords:** ARVI, generic, benzydamine, throat spray, HPLC-UV

**For citing:** Smirnov V.V., Egorenkov E.A. Possible benefits of evaluation the coefficient of variation of active substance of a drug from different manufactures based on benzydamine hydrochloride example. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 102-104. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-102-104>.

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

Согласно данным DSM Group, в 2017 г. препаратов от боли в горле было реализовано на 6,5% больше, чем в 2016 г., в стоимостном выражении и на 3,5% больше в натуральном выражении. При этом воспроизведенные препараты в целом выросли в стоимостном объеме на 8,3%, в упаковках – на 4,1%, тогда как темп прироста оригинальных препаратов составил только 3,2%. При этом потребитель переключается на воспроизведенные препараты, чаще – на брендированные дженерики: по количеству продаваемых упаковок брендированные дженерики выросли на 6,9%, а препараты, продающиеся по международным непатентованным наименованиям, – только на 0,7% [4].

Интересно отметить, что не всегда успешный тест на биоэквивалентность будет означать успешное прохождение теста на терапевтическую эквивалентность, т. к. уровни контроля качества производства могут отличаться и приводить к различиям в фактическом количестве действующего вещества у препарата-дженерика по сравнению с препаратом-оригиналом [5].

С учетом высокой значимости воспроизведенных препаратов на фармацевтическом рынке Российской Федерации представилось полезным провести сравнение диапазона фактической концентрации действующего вещества во взаимозаменяемых препаратах с различными торговыми наименованиями.

Полученные результаты могут быть положены в основу рекомендаций по выбору препаратов для местного применения при боли в горле на основе популярного в России лекарства – бензидамина гидрохлорида.

**Цель исследования** – оценить качество препаратов бензидамина гидрохлорида различных производителей путем сравнения коэффициентов вариации концентрации активного вещества в различных сериях препарата одного наименования.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- выбрать ряд наиболее популярных на рынке воспроизведенных препаратов, содержащих бензидамина гидрохлорид в качестве основного действующего вещества;

- провести количественное определение бензидамина гидрохлорида в 6 сериях для каждого торгового наименования.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования выбраны 4 торговых наименования местного средства от боли в горле, каждое из которых было в форме спрея на основе бензидамина гидрохлорида. Три препарата являются воспроизведенными (Оралсепт, Ангидак, Звездочка ЛОР), между ними и проводилось сравнение. Один включенный в исследование препарат (Тантум Верде) рассматривался как референтный.

Количественное определение проводилось методом ВЭЖХ с УФ-детектором. Исследование проводилось на хроматографе Agilent 1200. Режим элюирования – изократический. Подвижная фаза – ацетонитрил : фосфатный буфер (20:80). Предколонка – Spherisorb S5 CN 1 см x 5 мкм. Колонка – Spherisorb S5 CN 15 см x 0,46 см x 5 мкм. Скорость потока – 1,0 мл/мин. Длина волны детектора – 239 нм. Вышеописанные условия анализа соответствуют НД на референтный препарат Тантум Верде («Азиенде Кимике Риуните Анжелини Франческо А.К.Р.А.Ф. С.п.А.»).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с нормативной документацией предприятия в начале исследования были определены диапазоны концентраций бензидамина гидрохлорида для препаратов всех 4 торговых наименований, каждое из которых представлено 6 сериями. Данные представлены в *таблице*.

С учетом того, что бензидамин гидрохлорид является препаратом комбинированного действия, обладающим антисептическим и противовоспалительным эффектами, необходимость поддержания постоянной концентрации препарата в слюне для проявления его фармакологических свойств является крайне актуальной.

- **Таблица.** Диапазоны концентраций бензидамина гидрохлорида в 6 сериях каждого торгового наименования и коэффициент вариации концентраций бензидамина гидрохлорида в изучаемых торговых наименованиях
- **Table.** The concentration ranges of benzydamine hydrochloride in six series of each trade name and the coefficient of variation of the benzydamine hydrochloride concentrations of investigated trade names

Препарат		Ангидак	Звездочка ЛОР	Оралсепт	Тантум Верде
Количество бензидамина гидрохлорида, % от заявленного	Серия 1	104,00	107,00	101,00	101,00
	Серия 2	102,00	93,00	95,00	97,00
	Серия 3	96,00	104,00	105,00	100,00
	Серия 4	98,00	95,00	97,00	97,00
	Серия 5	97,00	103,00	96,00	98,00
	Серия 6	102,00	99,00	105,00	101,00
Среднее значение, %		99,83	100,40	99,83	99,00
Стандартное отклонение, %		3,25	6,07	4,49	1,90

Был рассчитан коэффициент вариации концентрации действующего вещества в препаратах каждого торгового наименования. Данные представлены в *таблице*.

Все торговые наименования и все серии выдержали испытание по количественному содержанию бензидамина гидрохлорида.

При разработке лекарственного средства большое внимание уделяется выбору терапевтической концентрации препарата. Результаты множества исследований и тестов помогают определить наилучшую терапевтическую концентрацию действующего вещества с точки зрения эффективности и безопасности.

Различия в фактических концентрациях действующих веществ в воспроизведенных препаратах – достаточно распространенная ситуация. В первую очередь она связана с отклонениями на различных этапах выпуска воспроизведенного лекарственного средства по сравнению с оригинальным препаратом.

В ходе исследования продемонстрированы различия концентрации действующего вещества в разных препаратах. При этом коэффициент вариации для 3 препаратов находится в диапазоне 3,3–6,0, что является допустимой характеристикой, однако вариация отличается у разных торговых наименований в 2 раза.

На фоне представленных данных особенно выделяются результаты коэффициента вариации для оригинального препарата – 1,9. Данный показатель означает, что оригинальная технология позволяет поддерживать минимальную вариацию действующего вещества между выпускаемыми сериями до 3 раз лучше, чем у воспроизведенного препарата. Характеристикой лучшего поддержания концентрации действующего вещества в ротовой полости после применения по сравнению с референсным препаратом является наименьший коэффициент вариации.



Поступила/Received 25.12.2018

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 г. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. [On the State of Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2015: State Report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare.] (In Russ).
2. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. Лечащий врач. 2003;8. [Dvoretzky L.I., Yakovlev S.V. Errors in the antibacterial treatment of respiratory tract infections in outpatient practice. *Lechaschy Vrach*. 2003;8.] (In Russ).
3. Острый тонзиллит у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, 2016. [Acute tonsillitis in children. Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia, 2016.] (In Russ).
4. Маляренко Е.В. Эксперты назвали самое продаваемое в 2017 году лекарство. 2017. Available from: <https://www.rbc.ru/business/24/04/2018/5adebe5e9a7947ab8d8c9e27>.
5. Jiang W., Makhlof F., Schuirmann D.J. et al. A Bioequivalence Approach for Generic Narrow Therapeutic Index Drugs: Evaluation of the Reference-Scaled Approach and Variability Comparison Criterion. *AAPS J.* 2015 Jul;17(4):891–901.

# Новые возможности местного этиотропного лечения ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

**А.А. КРИВОПАЛОВ, В.А. ШАТАЛОВ, С.В. ШЕРВАШИДЗЕ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

## Информация об авторах:

**Кривопалов Александр Александрович** – д.м.н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 316-22-56; e-mail: [krivopalov@list.ru](mailto:krivopalov@list.ru)

**Шаталов Владислав Андреевич** – врач – клинический ординатор хирургического лор-отделения для взрослых Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [mdshateau@yandex.ru](mailto:mdshateau@yandex.ru)

**Шервашидзе Софья Виссарионовна** – клинический ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## РЕЗЮМЕ

Заболевания органов дыхания, по данным ВОЗ, в настоящее время вошли в десятку наиболее часто встречающихся патологий. Современная стратегия лечения гриппа и ОРВИ отдает приоритет противовирусным и иммуностимулирующим средствам, но наряду с ними важная роль отводится препаратам на основе серебра и его соединений. Большой положительный опыт применения препаратов серебра, подкрепленный многочисленными клиническими исследованиями, свидетельствует об их высокой эффективности и удовлетворительном профиле безопасности в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний носа и верхних дыхательных путей у детей и взрослых.

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, местное лечение, препараты серебра, Сиалор®

**Для цитирования:** Кривопалов А.А., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Новые возможности местного этиотропного лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2019; 8: 105-108. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-105-108>.

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

# New prospects for local etiotropic treatment OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

**Alexander A. KRIVOPALOV, Vladislav A. SHATALOV, Sofia V. SHERVASHIDZE**

Federal State Budgetary Institution Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg ENT and Speech Research Institute» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 190013, Russia, St. Petersburg, Bronnitskaya, 9

## Author credentials:

**Krivopalov Alexander Alexandrovich** – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg ENT and Speech Research Institute» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: +7 (812) 316-22-56; e-mail: [krivopalov@list.ru](mailto:krivopalov@list.ru)

**Shatalov Vladislav Adreevich** – Resident Medical Practitioner, ENT Surgery for adults, Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg ENT and Speech Research Institute» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: [mdshateau@yandex.ru](mailto:mdshateau@yandex.ru)

**Servashidze Sofia Vissarionovna** – Clinical Intern, Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg ENT and Speech Research Institute» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

## ABSTRACT

According to WHO, the respiratory system diseases are currently inside the ten most common pathologies. The modern strategy for treating influenza and ARVI gives priority to the antiviral and immunostimulating agents, but the symptomatic drugs, which include preparations based on silver and its compounds, also play an important role. The large positive experience in using silver preparations supported by numerous clinical studies shows their high efficacy and satisfactory safety profile in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the nose and upper respiratory tract in children and adults.

**Keywords:** acute respiratory viral infections, topical treatment, silver preparations, Sialor®

**For citing:** Krivopalov A.A., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. New prospects for local etiotropic treatment of acute respiratory viral infections. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 105-108. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-105-108>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания органов дыхания, по данным ВОЗ, в настоящее время вошли в десятку наиболее часто встречающейся патологии среди населения нашей планеты. При этом в общей структуре патологии органов дыхания заболевания верхних дыхательных путей составляют до 60% [1]. В нашей стране, согласно опубликованной статистической информации Минздрава России, общая заболеваемость при патологии органов дыхания в настоящее время находится на первом (в ряде субъектов – на втором) месте. За период с 2010 по 2016 г. зафиксирован рост первичной заболеваемости при патологии органов дыхания как взрослого, так и детского населения [2].

Эпидемии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) возникают ежегодно и поражают до 15% населения земного шара. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей являются причиной самого большого экономического ущерба от всех инфекционных заболеваний в мире. В Российской Федерации ежегодно регистрируется до 50 млн инфекционных заболеваний, из них до 90% – ОРВИ [2]. До 90% всей инфекционной заболеваемости в детской практике составляют ОРВИ, при этом лечение данных заболеваний занимает до 80% всей деятельности участкового педиатра. Количество заболевших детей в 4 раза превышает количество взрослых пациентов [3]. Во взрослой практике на долю ОРВИ приходится до 25–30% всех случаев временной нетрудоспособности.

Столь высокая заболеваемость ОРВИ обусловлена многообразием этиологических факторов. Известно более 200 штаммов вирусов возбудителей гриппа и ОРВИ: аденовирусы, риновирусы, реовирусы, РС-вирусы и др. При этом отмечается высокая изменчивость вирусов и тропность их к зонам поражения респираторного тракта: риновирусы, которых около 100 штаммов, – наиболее частая причина острых инфекционных ринитов [4].

Важнейшим фактором в патогенезе ОРВИ является нарушение неспецифических механизмов защитной функции респираторного эпителия. Первым звеном является оседание вирусов на поверхность носовой слизи, покрывающей эпителий. При недостаточности защитной функции слизистой оболочки носа (лизоцим, муцин, лактоферрин, мукоцилиарный клиренс), клеточных и гуморальных факторов иммунной регуляции происходит фиксация и инвазия вирусов в клетку, запускается процесс репликации инфекционного агента и гибели клетки мерцательного эпителия. Ответом на повреждение является диффузное поражение всех отделов носовой полости с развитием всех классических симптомов воспалительной реакции: сосудистая вазодилатация с резким отеком слизистой, выраженная экссудация, остановка мукоцилиарного эскалатора, стаз слизи с затоплением и резким сужением носовых ходов, нарушением всех функций полости носа [5].

В клинической картине острого катарального ринита выделяют три стадии, последовательно переходящие одна в другую:

- 1) стадия сухого раздражения;
- 2) стадия серозных выделений;

3) стадия гнойных выделений (разрешения).

Стадия сухого раздражения продолжается от нескольких часов до 1–2 суток. При риноскопии отмечаются гиперемия и сухость слизистой оболочки носа. На этой стадии среди жалоб преобладают сухость и жжение в носу и глотке, чихание. Появляются недомогание, головная боль. В последующем при риноскопии слизистая оболочка носа начинает набухать, носовые ходы суживаются, затрудняется носовое дыхание, нарушается обоняние, появляется закрытая гнусавость.

Стадия серозных выделений характеризуется появлением большого количества прозрачной серозной жидкости, которая образуется за счет пропотевания через стенки сосудов слизистой носа и слизистого секрета, который продуцируется бокаловидными клетками.

Стадия слизисто-гнойных выделений развивается на 4–5-й день от начала заболевания. Появление выделений желтовато-зеленоватого цвета связано с добавлением к носовому секрету лейкоцитов, лимфоцитов и отторгнувшегося эпителия. В последующие несколько дней количество секрета уменьшается, постепенно восстанавливается носовое дыхание и обоняние, улучшается общее состояние и спустя 8–14 дней острый насморк заканчивается [5].

Развитие вторичного иммунодефицитного состояния является неотъемлемой частью клинической картины респираторной вирусной инфекции. На этом фоне возникает высокий риск реализации вирулентных свойств условно-патогенных микроорганизмов, персистирующих на слизистой верхних дыхательных путей, а также грибковой суперинфекции. Возникновение острого воспалительного процесса лор-органов (острые и обострение хронических гнойных риносинуситов, острые средние отиты, обострения хронического тонзиллофарингита), нижних дыхательных путей, ассоциированного с вирусной респираторной инфекцией, возникает в достаточно большом проценте случаев. Осложнения ОРВИ довольно многочисленны:

- Синдром сегментарного поражения легких, отек легких.
- Геморрагическая пневмония.
- Абдоминальный синдром.
- Менингизм, интоксикационная энцефалопатия.
- Геморрагический синдром.
- Осложненное течение всех сопутствующих бактериальных инфекций [6].

Ежегодно от осложнений ОРВИ в мире умирают до 4 млн детей в возрасте до 5 лет. В оториноларингологической практике у взрослых пациентов ОРВИ выступили ключевым «пусковым» звеном в этиопатогенезе отогенных и риносинусогенных гнойно-септических осложнений в 27,0–30,0% случаев. Летальность среди пациентов с данной тяжелой лор- и нейрохирургической патологией и с предшествующей клиникой ОРВИ составила 14,6% [7].

Современная стратегия лечения гриппа и ОРВИ отдает приоритет противовирусным и иммуностимулирующим средствам [8].

Препараты серебра также получили широкое распространение в лечении острого ринита. Механизм антисептического действия серебра обусловлен способностью химически связывать скелетные и функциональные протеины бактерий в виде органических сульфидов, а также производить структурные изменения в бактериях при взаимодействии с нуклеиновыми кислотами [9]. Связанные с ДНК ионы серебра блокируют транскрипцию, а связанные с компонентами поверхности клетки прерывают дыхание бактерии и синтез АТФ (аденозинтрифосфата). В экспериментальных работах показано, что активность серебра также связана с «раскручиванием» ДНК клеток [10–11]. У некоторых бактерий необратимое взаимодействие ионов серебра с цистеиновым остатком в изомеразе фосфоманнозы прерывает синтез стенок клетки, что в свою очередь ведет к ее гибели [12]. Ионы серебра подавляют усвоение фосфатов, угнетают функции ДНК, ингибируют трансмембранный транспорт органических и неорганических веществ [13]. Действие иона серебра на микробную клетку происходит в две стадии: 1) адсорбция, 2) активный транспорт иона в клетку. До 90% поглощенных ионов серебра задерживаются в мембране, метаболизм микробной клетки нарушается в результате инактивации ферментов и белков-переносчиков (пермеаз). С помощью электронной микроскопии показано, что под действием ионов серебра происходят морфологические изменения в бактериальных клетках, в результате чего форма клеток искажается, на поверхности появляются пузыри [14].

Препараты серебра обладают значительным противовирусным действием. Л.А. Кульский доказал, что серебро в концентрации 1 мг/л серебра в течение 30 с вызывает полную инактивацию вирусов гриппа штаммов А1, В и мистрис-штамма [15]. Л.В. Григорьева показала, что полная инактивация бактериофага кишечной палочки №163, вирусов Коксаки серотипов А5, А7, А14 достигается концентрациями серебра 0,5–5,0 мг/л [16]. Кроме того, при изучении действия раствора в различных концентрациях на культурах клеток отмечено угнетение репродукции вирусов, вызывающих инфекционный ринотрахеит и вирусную диарею, в концентрации 0,25–0,5% [17].

Доказана эффективность препаратов серебра против грибковых патогенов (*Candida albicans*, *Candida glabrata* и др.), что особенно важно в детской практике. Самый существенный аспект проведенных культуральных исследований – то, что ионы серебра показали эффективность даже против стойких спор грибов [18].

Многочисленные клинические исследования подтвердили эффективность протеината серебра в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, и грибковой флоры. Так, в микробиологическом исследовании, проведенном на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, была доказана антимикробная активность *in vitro* протеината серебра в виде 2%-ного водного раствора в отношении основных бактериальных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей: *Staphylococcus spp.*

# Сиалор®

ЛЕЧЕНИЕ НАСМОРКА

3+



6+



№ РУ ЛП-004958 от 27.07.2018



Оригинальный лекарственный препарат



Препятствует размножению бактерий



Спрей для взрослых и детей с 6 лет.  
Капли для детей с 3 лет

- **Сиалор®** – оригинальный (референтный) препарат для лечения насморка – показан для симптоматической терапии острого ринита, острого назофарингита и синусита
- Диссоциирует с образованием ионов серебра, которые связываются с ДНК бактерий и препятствуют их размножению на слизистых оболочках в условиях местного применения
- Ионы серебра осаждают белки и образуют защитную пленку на поврежденной слизистой оболочке, которая способствует уменьшению воспалительных реакций\*

\* Согласно инструкции по применению лекарственного препарата Сиалор® № РУ ЛП-004958 от 27.07.2018

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

АО «ФК Обновление»  
Россия, г. Новосибирск  
Тел./факс: 8 (800) 200-0995



**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА**

Реклама

(*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. cohnii*), *Streptococcus* spp. (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria* spp. (*Neisseria subflava*), *Burkholderia* [20].

В 2013 г. была разработана и запатентована инновационная форма выпуска серебра протеината – Сиалор® (таблетка для приготовления раствора). Именно она входит в стандартизированный комплект для индивидуального приготовления 2%-ного раствора серебра протеината. Способ приготовления 2%-ного раствора предельно прост и доступен каждому: во флакон вливают растворитель, входящий в комплект, добавляют таблетку протеината серебра и взбалтывают до полного растворения таблетки (примерно 15 мин), после чего средство готово к приему.

Применение подобной формы препарата с активным веществом – протеинатом серебра 200 мг рекомендуется для лечения синусита, острого ринита, а также в качестве симптоматической терапии острого назофарингита.

У пациентов с ОРВИ на стадии серозных и густых гнойных выделений перед применением серебра протеината следует промыть полость носа изотоническим рас-

твором морской воды, что способствует очищению слизистой оболочки полости носа, повышению двигательной активности ресничек, активизации репаративных процессов в клетках слизистой оболочки носа и нормализации функции ее желез.

При остром инфекционном рините детям от 3 до 6 лет средством Сиалор® назначают по 1–2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день, взрослым и детям старше 6 лет – по 2–3 капли в каждый носовой ход 3 раза в день. Длительность применения – 5–7 дней [21].

Таким образом, большой положительный опыт применения препаратов серебра, подкрепленный многочисленными клиническими испытаниями, свидетельствует об их высокой эффективности и удовлетворительном профиле безопасности в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний носа и верхних дыхательных путей у детей и взрослых. Появление средства, содержащего протеинат серебра, в удобной и современной форме расширило возможность эффективных методов местного этиотропного лечения острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей.



Поступила/Received 28.06.2018

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Информационный бюллетень ВОЗ №310 (июль 2015 г.). ВОЗ. Банк данных Глобальной обсерватории здравоохранения. [WHO Newsletter No. 310 (July 2015). WHO. Data Bank of the Global Health Observatory. Available at: <http://www.who.int/gho/database/en/>] (In Russ).
- Банк документов. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Bank of documents. Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs/>] (In Russ).
- Крючко Т.А., Кушнерева Т.В., Остапенко В.П., Коленко И.А. Проблемные вопросы амбулаторного ведения детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Современная педиатрия*. 2014;8(64):65. [Kryuchko, T.A., Kushnerova, T.V., Ostapenko, V.P., Kolenko, I.A. Problem questions of outpatient management of children with acute respiratory viral infections. *Sovremennaya Pediatriya*. 2014;8(64):65.] (In Russ).
- Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей: практ. рук-во по диагностике и лечению инфекций респираторного тракта; пер. с англ. М.; СПб.: БИНОМ – Невский диалект, 2000. [Bartlett J. Respiratory tract infections: pract. handbook on the diagnosis and treatment of respiratory tract infections; Translated from English M.; SPb: BINOM - Nevsky dialect, 2000. Available at: <http://www.who.int/gho/database/rus/>] (In Russ).
- Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов. *Вестн. оторинолар.* 2000;3:60–64. [Ryazantsev S.V., Khmel'nitskaya N.M., Tyrnova E.V. The role of mucous membrane in protecting the ENT organs from potentially pathogenic antigenic factors. *Vestn. Otorinolaryngol.* 2000;3:60–64.] (In Russ).
- Жукова Л. Дифференциальный диагноз, лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций. *Врач*. 2010;10:2–6. [Zhukova L. Differential diagnosis, treatment and prevention of acute respiratory viral infections. *Vrach*. 2010;10:2–6.] (In Russ).
- Кривопалов А.А., Янов Ю.К., Астащенко С.В., Щербук А.Ю., Артюшкин С.А., Вахрушев С.Г., Пискунов И.С., Пискунов В.С., Тузиков Н.А. Демографические и клинико-эпидемиологические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. *Российская оториноларингология*. 2016; 80(1):48–61. [Krivopalov A.A., Yanov Yu.K., Astaschenko S.V., Scherbuk A.Yu., Artyushkin S.A., Vakhruшев S.G., Piskunov I.S., Piskunov V.S., Tuzikov N.A. Demographic and clinical-epidemiological features of otogenic intracranial complications at the present stage. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2016;80(1):48–61.] (In Russ).
- Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Власова Н.П. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время. *Лечащий врач*. 2013;1:52. [Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Vlasova N.P. The possibilities of treatment of patients with acute respiratory viral infections at the present stage. *Lechaschiy Vrach*. 2013;1:52.] (In Russ).
- Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Терапия антибиотик-ассоциированного дисбактериоза. *ПМЖ*. 2006;14(19):1386–1389. [Khavkin A.I., Zhikharova N.S. Therapy for antibiotic-associated dysbiosis. *PMJ*. 2006;14(19):1386–1389.] (In Russ).
- Trevors J.T. Silver resistance and accumulation in bacteria. *Enzyme Microb Technol*. 1987;9:331–333.
- Batarseh K.I. Anomaly and correlation of killing in the therapeutic properties of silver (I) chelation with glutamic and tartaric acids. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Aug;54(2):546–548.
- Wells T.N., Scully P., Paravicini G., Proudfoot A.E., Payton M.A. Mechanism of irreversible inactivation of phosphomannose isomerases by silver ions and flazamidine. *Biochemistry*. 1995;34(24):7896–903.
- Савадьян Э.Ш., Мельникова В.М., Беликов Г.П. Современные тенденции использования серебросодержащих антисептиков. *Антибиотики и химиотерапия*. 1989;11(34):874–878. [Savadyan E.Sh., Melnikova V.M., Belikov G.P. Current trends in the use of silver-containing antiseptics. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 1989;11(34):874–878.] (In Russ).
- Каннер Е.В., Усенко Д.В., Максимов М.Л., Горелова Е.А. Современные подходы к терапии острого ринофарингита у детей. *ПМЖ*. 2014;21:1541–1543. [Kanner E.V., Usenko D.V., Maksimov M.L., Gorelova E.A. Current approaches to the treatment of acute rhinopharyngitis in children. *PMJ*. 2014;21:1541–1543.] (In Russ).
- Кульский П.А. Серебряная вода. К.: Наук. думка, 1987. [Kul'skiy P.A. Silver water. K.: Nauk. Dumka, 1987.] (In Russ).
- Григорьева Л.В. Санитарная бактериология и вирусология водоемов. М.: Медицина, 1975. [Grigoryeva L.V. Sanitary bacteriology and virology of water bodies. M.: Medicine, 1975.] (In Russ).
- Coward J.E., Carr H.S., Rosenkranz H.S. Silver sulfadiazine: effect on the ultrastructure of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1973 May;3(5):621–624.
- Wright J.B., Lam K., Hansen D., Burrell R.E. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. *Am J Infect Control*. 1999 Aug;27(4):344–350.
- Щербак А.В., Корчак Г.И., Сурмашева Е.В., Скороход И.М., Михиенкова А.И. Препараты серебра: вчера, сегодня, завтра. *Фармацевт. журн*. 2006;5:45–57. [Scherbakov A.V., Korchak G.I., Surmasheva E.V., Skorokhod I.M., Mihienkova A.I. Silver preparations: yesterday, today, tomorrow. *Farmatsevt. Zhurn*. 2006;5:45–57.] (In Russ).
- Morrill K., May K., Leek D., Langland N., Jeane L.D., Ventura J., Skubisz C., Scherer S., Lopez E., Crocker E., Peters R., Oertle J., Nguyen K., Just S., Orian M., Humphrey M., Payne D., Jacobs B., Waters R., Langland J. Spectrum of antimicrobial activity associated with ionic colloidal silver. *J Altern Complement Med*. 2013 Mar;19(3):224–31. doi: 10.1089/acm.2011.0681/
- Сичинава И.В. Протаргол в лечении риносинусита у детей. *ПМЖ*. 2015;23(14):844–846. [Sichinava I.V. Protargol in the treatment of rhinosinusitis in children. *PMJ*. 2015;23(14):844–846.] (In Russ).



# Стационарозамещающие технологии: АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ  
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ  
МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения



- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии

# Проблема лечения синусита на фоне аллергического ринита

А.И. КРЮКОВ<sup>1,2</sup>, А.Б. ТУРОВСКИЙ<sup>1</sup>, И.Г. КОЛБАНОВА<sup>1</sup>, Ю.В. ЛУЧШЕВА<sup>1</sup>, К.М. МУСАЕВ<sup>1</sup>, А.Б. КАРАСОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы: 117152, Россия, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Информация об авторах:

**Крюков Андрей Иванович** – заслуженный деятель науки РФ, проф., д.м.н., главный внештатный специалист по оториноларингологии Департамента здравоохранения города Москвы, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы

**Туровский Андрей Борисович** – д.м.н., заместитель директора по медицинской работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: +7 (495) 633-92-26; e-mail: an\_tur@mail.ru

**Колбанова Инна Григорьевна** – к.м.н., старший научный сотрудник научно-

исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: +7 (495) 633-92-26; e-mail: kolbines@yandex.ru

**Лучшева Юлия Владиславовна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела микрохирургии гортани и фониатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: +7 (495) 633-92-26; e-mail: jluchsheva@mail.ru

**Мусаев Камран Мазахир оглы** – аспирант отдела патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной эстетической хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: +7 (999) 989-13-31; e-mail: genius.m@gmail.com

**Карасов Альберт Баймурзович** – аспирант отдела патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной эстетической хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: +7 (938) 538-08-87; e-mail: karasov.albert@inbox.ru

## РЕЗЮМЕ

Как аллергический ринит, так и синусит являются широко распространенными заболеваниями, которые значительно ухудшают качество жизни больного, ведут к значительным финансовым затратам и сопряжены с огромной нагрузкой на здоровье. При лечении любого острого синусита необходимо следовать трем основным принципам: устранение причины развития заболевания; эрадикация возбудителя; восстановление дренажа пазух, их аэрации и восстановление слизистой оболочки. Эффективность и быстрое действие в терапии синуситов, возникших на фоне аллергического воспаления, сравнимы с таковыми при применении пероральных глюкокортикостероидов (уровень Ib, шкала убедительности A). Блокатор H1-гистаминовых рецепторов и конкурентный антагонист гистамина эбастин – один из наиболее эффективных и безопасных АГП последнего поколения.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, острый синусит, антигистаминные препараты II поколения, биластин, ЭСПА-БАСТИН

**Для цитирования:** Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Лучшева Ю.В., Мусаев К.М., Карасов А.Б. Проблема лечения синусита на фоне аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2019; 8: 110-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-110-114>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

# The problem with treating sinusitis against the background of allergic rhinitis

Andrey I. KRYUKOV<sup>1,2</sup>, Andrei B. TUROVSKY<sup>1</sup>, Inna G. KOLBANOVA<sup>1</sup>, Julia V. LUCHSHEVA<sup>1</sup>, Kamran M. MUSAEV<sup>1</sup>, Albert B. KARASOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution «Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute» Л.И. Moscow Healthcare Department: 117152, Russia, Moscow, Zagorodnoe Shosse, 18a, Bldg. 2

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

## Author credentials:

**Kryukov Andrey Ivanovich** – Honoured Scientist of the Russian Federation, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Chief External Expert in Otorhinolaryngology, Moscow Healthcare Department, Director State Budgetary Healthcare Institution «Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology

Clinical Institute» of Moscow Healthcare Department  
**Turovsky Andrei Borisovich** – Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Affairs State Budgetary Healthcare Institution «Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute» of

Moscow Healthcare Department; tel.: +7 (495) 633-92-26; e-mail: an\_tur@mail.ru

**Kolbanova Inna Grigorievna** – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Department of Upper Respiratory Tract Pathology and Rhinofacial Surgery State

Budgetary Healthcare Institution «Sverzhnevsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute» of Moscow Healthcare Department; tel.: +7 (495) 633-92-26; e-mail: kolbines@yandex.ru

**Luchsheva Julia Vladislavovna** – Cand. of Sci.(Med.), Lead Researcher, Research Department of Laryngeal Microsurgery and Phoniatics State Budgetary Healthcare Institution «Sverzhnevsky Scientific and Research Otolaryngology

Clinical Institute» of Moscow Healthcare Department; tel.: +7 (495) 633-92-26; e-mail: jluchsheva@mail.ru

**Musayev Kamran Mazakhir ogy** – a postgraduate student of Department of Upper Respiratory Tract Pathology and Rhinofacial Aesthetic Surgery State Budgetary Healthcare Institution «Sverzhnevsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute» of Moscow Healthcare Department; tel.: +7 (999) 989-13-31;

e-mail: genius.m@gmail.com.

**Karasov Albert Baimurzovich** – a postgraduate student of Department of Upper Respiratory Tract Pathology and Rhinofacial Aesthetic Surgery State Budgetary Healthcare Institution «Sverzhnevsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute» of Moscow Healthcare Department; tel.: +7 (938) 538-08-87; e-mail: karasov.albert@inbox.ru

## ABSTRACT

Both allergic rhinitis (AR) and sinusitis are widespread diseases that significantly worsen the patient's quality of life, lead to significant financial costs and are associated with a huge health burden. When treating any AS, it is necessary to follow three basic principles: address the cause of the disease; eradicate the pathogen; restore drainage of sinuses, aerate and restore CO. The efficacy and speed in the treatment of sinusitis, which arose against the background of allergic inflammation, are comparable to those in the use of oral GCS (Ib level, persuasion scale A). The H1-histamine receptor blocker and competitive histamine antagonist ebastine is one of the most effective and safe latest-generation antihistamine.

**Keywords:** allergic rhinitis, acute sinusitis, second-generation antihistamines, bilastin, ESPA-BASTIN

**For citing:** Kryukov A.I., Turovsky A.B., Kolbanova I.G., Luchsheva Yu.V., Musaev K.M., Karasov A.B. The problem with treating sinusitis against the background of allergic rhinitis. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 110-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-110-114>.

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

**К**ак аллергический ринит (АР), так и синусит являются широко распространенными заболеваниями, которые значительно ухудшают качество жизни больного, ведут к значительным финансовым затратам и сопряжены с огромной нагрузкой на здоровье [1–3]. Ранее эти два заболевания рассматривались как отдельные клинические состояния, но в настоящее время они все чаще рассматриваются как единое воспалительное заболевание верхних дыхательных путей [4].

Острый синусит (ОС) может иметь инфекционную этиологию: вызываться вирусами или бактериями, а также такими факторами окружающей среды, как аллергены и irritants. ОС в 2–10% случаев имеет бактериальную этиологию, а в 90–98% случаев вызывается вирусами и другими факторами. Вторичная бактериальная инфекция околоносовых пазух (ОНП) развивается у 0,5–2% взрослых и 5% детей.

Патогенез синусита включает в себя три ключевых фактора: обструкция естественных соустьев ОНП, цилиарная дисфункция и увеличение количества выработки носового секрета [5]. Все вышеописанные патогенетические механизмы приводят к развитию воспаления слизистой оболочки (СО) ОНП.

При длительно текущем АР присутствуют все эти факторы. Воспаление СО полости носа приобретает характер хронического за счет изменений эпителия, подслизистых желез, толщины базальной мембраны, отложения коллагена и эозинофильной инфильтрации. Высвобождаемые медиаторы содержатся в гранулах (например, гистамин, триптаза) или в оболочке клеток (лейкотриены В4 и С4 и простагландин D2). При этом триптаза, химаза, катепсин G, карбоксипептидаза вызывают повреждение межклеточного соединительнотканного матрикса. Гистамин и гепа-

рин резко повышают проницаемость сосудов и являются причиной сокращения гладких мышц стенок сосудов [6]. Данные изменения лежат в основе развития так называемого ремоделирования СО, которое наблюдается в нижних дыхательных путях при астме. В последнее время растет число исследований, изучающих ремоделирование СО при синусите [7]. Понятно, что вышеописанные патогистологические структурные изменения СО приводят к ее утолщению, тем самым влияя на нормальную физиологию синоназальной области, длительность симптомов и эффективность лечения [4, 5].

Воспаление СО приводит к обструкции соустьев ОНП. Это нарушает нормальную вентиляцию и дренаж пазухи, что приводит к снижению парциального давления кислорода в пазухе, нарушению цилиарного транспорта и вентиляции пазухи, а следовательно, к застою секрета. Все вышеописанное создает хорошие условия для присоединения вторичной бактериальной инфекции и развития бактериального синусита [6, 7].

При лечении любого ОС должны учитываться все факторы, приводящие к развитию заболевания, необходимо следовать трем основным принципам: устранение причины развития заболевания; эрадикация возбудителя; восстановление дренажа пазух, их аэрации и восстановление СО. Ниже разберем каждый из этих подходов.

Устранение причины развития заболевания сводится к лечению аллергического воспаления, что осуществляется путем элиминационной терапии, иммунотерапии и медикаментозной терапии.

Даже частичное выполнение мер по предупреждению контакта с аллергенами существенно облегчает течение заболевания и позволяет снизить дозу принимаемых лекарств или заменить терапию на более щадящую, осо-

бенно в тех случаях, когда применение некоторых препаратов нежелательно (беременность, возраст, сопутствующая патология).

Аллергенспецифическая иммунотерапия – это лечение возрастающими концентрациями аллергена, вводимого чаще всего подкожно, интраназально или сублингвально. Имеются противоречивые данные об эффективности и безопасности подкожной иммунотерапии. Считается, что иммунотерапия эффективна в основном у детей и подростков и должна проводиться строго по показаниям.

К сожалению, эти два подхода в реальной жизни не всегда применимы, а порой и невозможны. В этой связи на первый план выходит медикаментозная терапия. Существуют три основные группы препаратов для терапии АР: системные глюкокортикоиды, местные глюкокортикоиды и антигистаминные препараты (АГП).

**Глюкокортикостероиды** подавляют развитие отека СО, восстанавливают функциональную способность соустьев, подавляют выход жидкости из сосудистого русла, предупреждают эозинофильное воспаление и деградацию иммуноглобулинов, уменьшают нейрогенные факторы воспаления. Воздействуя на бактериальные факторы, провоцирующие риносинусит, опосредованно уменьшают бактериальную колонизацию. Таким образом, глюкокортикостероидную терапию можно считать важным многофакторным компонентом терапии синуситов, особенно на фоне АР.

**Системная глюкокортикостероидная терапия (уровень Ib, шкала убедительности А, EPOS 2012).** Пероральные глюкокортикоиды для лечения АР и ОС в нашей стране, в отличие от западных стран, особенно США, распространены крайне мало и практически не используются. Чаще для купирования острых симптомов аллергического воспаления применяются короткие курсы (1–3 дня) инъекционных форм препаратов (преднизолон, дексаметазон и др.).

**Местная глюкокортикостероидная терапия (уровень Ib, шкала убедительности А, EPOS 2012).** Интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) отличаются от системных ГКС своими фармакологическими свойствами: липофильностью, быстрой инактивацией, коротким периодом полувыведения из плазмы крови и низкой биодоступностью, что и определяет их основное преимущество перед системными препаратами. При нормально функционирующем мукоцилиарном транспорте основная часть препарата (до 96%) в течение 20–30 мин после интраназального введения переносится в желудочно-кишечный тракт и подвергается инактивации. Клиническое начало действия ИнГКС приходится на 2–3-й день лечения, при наличии соответствующих показаний эти препараты можно применять длительно.

Антигистаминные препараты (АГП) – это, пожалуй, наиболее широко применяемые лекарственные средства для лечения АР [8]. В то время как при вирусных ОС их назначение зачастую бывает необоснованным (**уровень доказательности и шкала убедительности отсутствуют, EPOS 2012**), при терапии синуситов, возникших на фоне

аллергического воспаления, их эффективность и быстрое действие сравнимы с таковыми при применении пероральных ГКС (**уровень Ib, шкала убедительности А**).

Появившиеся в 1940-х гг., АГП стали одной из наиболее широко применяемых групп фармакологических препаратов при лечении АР.

АГП I поколения, достаточно эффективно блокируя  $H_1$ -гистаминовые рецепторы, не оказывают противовоспалительного действия. Кроме того, они вызывают сонливость, головокружение, нарушают координацию. К АГП I поколения быстро развивается привыкание, уже через неделю требуется изменение лечения. Важно помнить, что АГП I поколения обладают также М-холинолитическим эффектом, следовательно, вызывают сухость слизистых оболочек. Это повышает их эффективность с точки зрения пациента, т. к. резко снижает экссудацию СО полости носа, но в то же время ограничивает их применение при бронхальной астме, т. к. ухудшает отхождение и без того вязкой мокроты.

АГП II поколения были введены в клиническую практику в начале 1980-х гг. [9].  $H_1$ -антагонисты II поколения – новое поколение АГП. Включает неседативные эбастин, акривастин, цетиризин, азеластин, олопатадин, лоратадин, кетотифен, рупатадин, мизоластин и др. Эти препараты в целом так же активны, как и обычные АГП I поколения, но у них нет снотворного действия, снижен антихолинергический и антисеротониновый эффект, хотя иногда возможны сухость во рту и затруднение мочеиспускания.

Позднее учеными были получены производные (метаболиты и стереоизомеры) препаратов II поколения, которые, по словам производителей, были более эффективными, не вызывали сонливости и не вредили сердцу. Некоторые называли эти препараты: левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин препаратами III поколения. Однако позднее, проанализировав данные клинических исследований, специалисты пришли к выводу, что препаратом III поколения не может называться ни одно из существующих лекарств, т. к. их действие практически не отличается от такового средств II поколения.

Все основные АГП II поколения имеют следующие преимущества перед классическими  $H_1$ -антагонистами: очень высокая специфичность и высокое сродство к  $H_1$ -рецепторам; быстрое начало действия; достаточная продолжительность основного эффекта (до 24 ч); отсутствие блокады других типов рецепторов; низкая проходимость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах; отсутствие связи абсорбции с приемом пищи; отсутствие тахифилаксии. Таким образом, упомянутые выше соединения могут быть охарактеризованы как высокоизбирательные блокаторы  $H_1$ -рецепторов, хотя степень этой избирательности может быть различной.

В России зарегистрирован препарат ЭСПА-БАСТИН®, активным веществом которого является блокатор  $H_1$ -гистаминовых рецепторов и конкурентный антагонист гистамина эбастин – один из наиболее эффективных и безопасных АГП последнего поколения, который облегчает течение аллергических реакций. Эбастин – АГП II поколе-

ния с возможностью гибкого дозирования при полном отсутствии седативного эффекта [10, 11].

Эбастин (ЭСПА-БАСТИН®) – блокатор  $H_1$ -гистаминовых рецепторов длительного действия. После однократного приема препарата внутрь антигистаминное действие начинается через 1 ч и сохраняется в течение 48 ч. При длительном приеме сохраняется высокий уровень блокады периферических  $H_1$ -гистаминовых рецепторов без развития тахифилаксии. После 5-дневного курса лечения антигистаминная активность сохраняется в течение 72 ч за счет действия активного метаболита. Препарат не оказывает выраженного антихолинергического и седативного эффекта, не проникает через гематоэнцефалический барьер. Препарат выпускается в таблетках по 10 мг. При АР назначают от 10 мг, при ОС на фоне аллергической реакции – до 20 мг 1 р/сут.

Второй важной задачей, которая стоит при лечении ОС, является купирование бактериального воспаления в пазухе. Эрадикация возбудителя достигается применением системной антибактериальной терапии (**уровень доказательности Ia, шкала убедительности A, EPOS 2012**), которая назначается эмпирически, исходя из спектра наиболее распространенных возбудителей. Согласно Европейским руководящим принципам рекомендуется проводить антибактериальную терапию при наличии трех или более из следующих симптомов: выделения из носа, сильная локальная боль, лихорадка, повышенный уровень С-реактивного белка или СОЭ и ухудшение симптомов на 7-й день заболевания. Согласно руководству IDSA (США) антибактериальную терапию следует начинать, когда отмечаются эпизоды повышения температуры тела, головная боль, увеличение выделений из носа через 5 дней после появления симптомов или при продолжительности заболевания более 10 дней без какого-либо улучшения.

Так как антибактериальный препарат при ОС назначается эмпирически, необходимо учитывать основной возбудитель и его антибиотическую восприимчивость. Наиболее распространены *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* и *S. aureus*, причем на долю *S. pneumoniae* приходится около 75% всех изолированных штаммов.

Таким образом, стандартная схема антибактериальной терапии ОС выглядит следующим образом: амоксициллин; при резистентности возбудителя – защищенные пенициллины, цефалоспорины III поколения; при тяжелых инфекциях допускается использование респираторных фторхинолонов; при аллергии на  $\beta$ -лактамы – макролиды.

Рассматривая проблему антибактериальной терапии при АР, следует отметить, что в данном случае нужно аккуратно относиться к использованию  $\beta$ -лактамов антибиотиков. Следует помнить, что антибиотики вообще являются одной из самых частых причин лекарственной аллергии, при этом наиболее часто вызывают развитие АР как раз  $\beta$ -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы). При этом все  $\beta$ -лактамы содержат 4-членное кольцо, которое является общей антигенной детерминантой, что обуславливает явление перекрестной аллергии внутри этой группы антибиотиков.

Таким образом, на первый план при проведении антибактериальной терапии ОС на фоне АР выходят макролиды, которые, в силу своей природы, являются одной из наименее опасных в плане аллергии групп антибиотиков. Аллергические реакции на макролиды встречаются менее чем в 0,5–1,0% случаев и проявляются в легкой степени – в виде кожных форм (крапивницы и макулопапулезных экзантем).

Одним из ярких представителей этой группы макролидов является рокситромицин (Эспарокси®). По химической структуре он близок к эритромицину, т. е. относится к макролидам с 14-членным лактонным кольцом. Имея сходный с эритромицином спектр антимикробного действия, рокситромицин (Эспарокси®) в то же время проявляет значительно большую устойчивость к кислотному гидролизу и более высокую биодоступность благодаря хорошему всасыванию в желудочно-кишечном тракте. Имеется успешный опыт применения макролидов в лечении инфекций дыхательных путей, подтвердивший их эффективность и безопасность. Это объясняется тем, что макролиды активны в отношении пневмококка, атипичных возбудителей, пиогенного стрептококка [12, 13]. Рокситромицин (Эспарокси®) активен в отношении широкого спектра респираторных патогенов, эффективен и безопасен, доступен в лекарственных формах для внутривенного введения и приема внутрь (возможность проведения ступенчатой, или последовательной, терапии), оказывает иммуномодулирующее действие, препятствует образованию биопленок. Его рекомендуют применять при легких и средней тяжести ОС, резистентности к другим антибактериальным препаратам и аллергических реакциях или повышенной чувствительности к пенициллинам и цефалоспорином [14].

Остальные лечебные мероприятия, проводимые при ОС на фоне АР, не являются определяющими в лечении (этиотропными), в то же время они позволяют значительно облегчить состояние больного и ускорить выздоровление. Все эти мероприятия направлены на восстановление дренажа и аэрации пазух носа, а также СО.

Наиболее радикальными из этих методов лечения являются хирургические: пункция пазухи, ЯМИК-дренаж или антротомия и т. д. Однако наибольшее распространение получило лечение, основанное на применении местных фармакологических препаратов: деконгестантов, ирригационной терапии, антисептиков, топических антибиотиков, фитопрепаратов, муколитиков и мукорегуляторов, а также препаратов комбинированного действия.

**Местная антибактериальная терапия.** Антимикробные препараты для местного воздействия на СО могут назначаться в комплексе с системным применением антибиотиков. В некоторых случаях врачи пытаются их использовать как альтернативный метод лечения ОС. Однако **уровень доказательности и шкала убедительности для этих препаратов отсутствуют.**

**Ирригационная терапия** – промывание полости носа изотоническими солевыми растворами для элиминации вирусов и бактерий. Показано при лечении ОС согласно

как отечественным, так и зарубежным рекомендательным документам (**уровень доказательности IV, шкала убедительности D**).

**Деконгестанты** назначаются как местно – в виде носовых капель, аэрозоля, геля или мази, так и перорально (**уровень доказательности III (-), шкала убедительности C, EPOS 2012**).

**Муколитическая терапия.** Физиологически важное мукоцилиарное очищение носа и околоносовых пазух обеспечивается функционированием ресничек мерцательного эпителия, а также их оптимальными качеством, количеством и транспортабельностью слизи. Следствием ОС является нарушение равновесия между продукцией секрета в бокаловидных клетках и серозно-слизистых железах и эвакуацией секрета клетками мерцательного эпителия, что приводит к нарушению мукоцилиарного очищения. До сих пор **не имеется надежного метода экспериментального подтверждения их эффективности.** Именно с

этим связано полное отсутствие муколитической терапии в международных рекомендациях EPOS 2012.

Резюмируя изложенное выше, хочется отметить, что больные с АР подвержены высокому риску развития бактериального ОС, поэтому важно контролировать течение АР путем систематического управления рисками для предотвращения осложнений. Это достигается путем комплексного медикаментозного лечения, направленного на подавление воспаления на всех патогенетических ступенях. Включение АГП в схему лечения ОС, помимо антибактериальных препаратов, полезно для больных, страдающих АР.

К сожалению, в настоящее время АР не может быть полностью вылечен, но благодаря стандартизированной комплексной профилактике и лечению пациенты могут хорошо контролировать свое заболевание, что, безусловно, сказывается на качестве их жизни.



Поступила/Received 21.03.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kirtsreesakul V., Naclerio R.M. Role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(1):17–23.
- Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(Suppl. 2).
- Foden N., Burgess C., Shepherd K., Almeyda R. A guide to the management of acute rhinosinusitis in primary care: management strategy based on best evidence and recent European guidelines. *Br J Gen Pract*. 2013;63(616):611–613.
- Ahmad N., Zacharek M.A. Allergic rhinitis and rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(2):267–281.
- Клинические рекомендации. Острый синусит. 2016:30. [Clinical guidelines. Acute sinusitis. 2016: 30.] (In Russ.)
- Leo G., Incorvaia C., Cazzavillan A., Consonni D., Zuccotti G.V. Could seasonal allergy be a risk factor for acute rhinosinusitis in children? *J Laryngol Otol*. 2018;132(2):150–153. Doi: 10.1017/S0022215118000038.
- Bachert C., Holtappels G. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis, pharmaceutical therapy options. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2015;14:Doc09.
- Hideyuki Kawauchi, Kazuhiko Yanai, De-Yun Wang, Koji Itahashi, and Kimihiro Okubo. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan;20(1):213.
- Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepageran N., Tantilipikorn P., Wang de Y. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: A review of the newest antihistamine drug bilastine. *Ther. Clin. Risk Manag*. 2016;12:585–597.
- García-Gea C., Martínez-Colomer J., Antonijoan R.M., Valiente R., Barbanoj M.J. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H<sub>1</sub> antihistamine: A dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2008;28:675–685.
- Alho O.P., Karttunen T.J., Karttunen R., Tuokko H., Koskela M., Suramo I. et al. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. *Allergy*. 2003;58(8):767–771.
- Туровский А.Б., Колбанова И.Г. Макролиды в лечении инфекций дыхательных путей с позиции ЛОР-врача: «за» и «против». *Consilium Medicum*. 2010;4:11–14. [Turovsky A.B., Kolbanova I.G. Macrolides in the treatment of the respiratory tract infections from the perspective of the ENT doctor: «for» and «against.» *Consilium Medicum*. 2010;4:11–14.] (In Russ.)
- Козлов Р.С., Гаращенко Т.И., Геппе Н.А., Гомберг М.А., Зиминова В.Н., Карпова Е.П., Лапина Т.Л., Овчинников А.Ю., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М., Синопальников А.И. Роль и место современных макролидов в лечении бактериальных инфекций. *Лечащий врач*. 2014;4. [Kozlov R.S., Garashchenko T.I., Geppe N.A., Gomborg M.A., Zimina V.N., Karpova E.P., Lapina T.L., Ovchinnikov A.Yu., Ryazantsev S.V., Svistushkin V.M., Sinopalnikov A.I. The role and place of modern macrolides in the treatment of bacterial infections. *Lechaschiy Vrach*. 2014;4.] (In Russ.)
- Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Кудрявцева Ю.С. Доказательный подход к лечению острого синусита. *Consilium medicum*. 2018;20(3):85–89. [Turovsky A.B., Kolbanova I.G., Kudryavtseva Yu.S. Evidence-based approach to the treatment of acute sinusitis. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):85–89.] (In Russ.)

# В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

## ХРЕСТОМАТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК  
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Концептуальное изложение системы качества на каждом из этапов «жизненного цикла» лекарственных препаратов: GLP – надлежащей лабораторной практики, GCP – надлежащей клинической практики, GMP – надлежащей производственной практики, GDP – надлежащей практики дистрибуции, GSP – надлежащей практики хранения лекарственных средств, GPP – надлежащей аптечной практики.

## The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

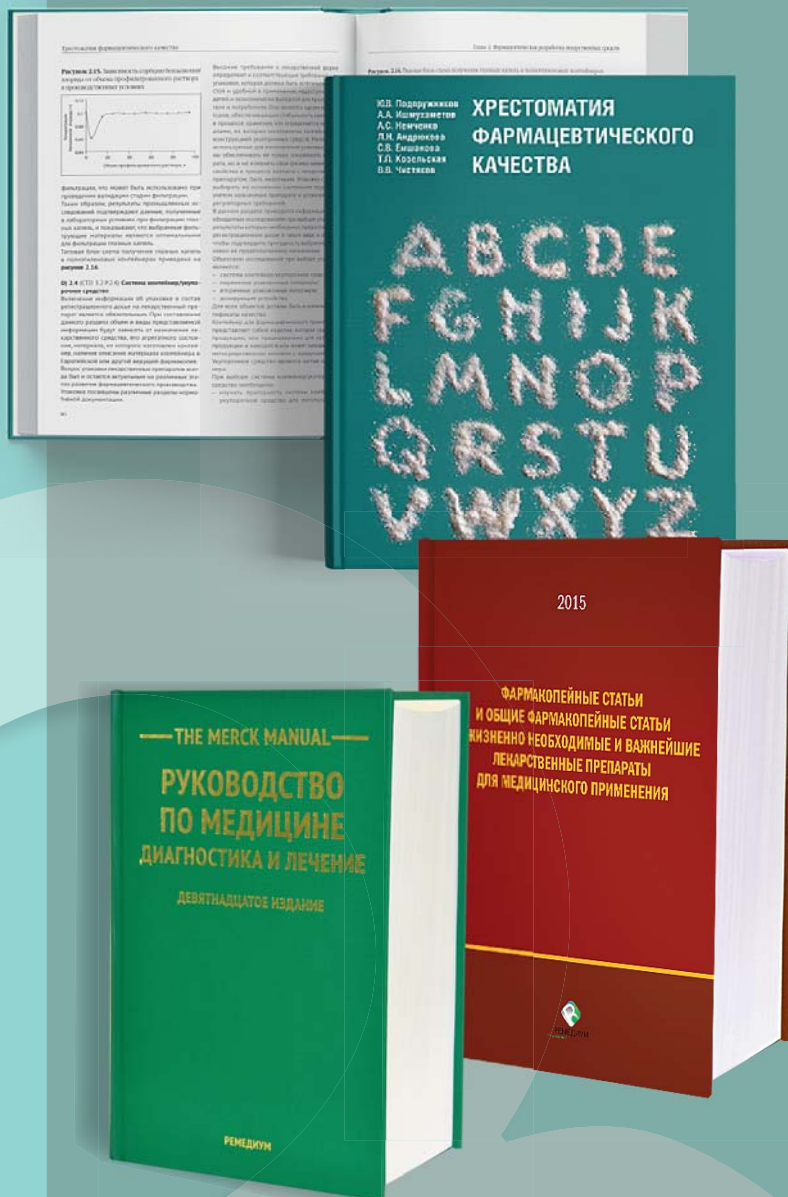
Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

## ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США  
(USP38-NF33)

Фармакопейные статьи и общие Фармакопейные статьи на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП).

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



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



РЕМЕДИУМ  
ГРУППА

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)

# Противовирусные и иммуномодулирующие эффекты Энгистола

Р.А. ХАНФЕРЬЯН<sup>1,2</sup>, Н.А. ДАЙХЕС<sup>1</sup>, О.В. КАРНЕЕВА<sup>1</sup>, Т.И. ГАРАЩЕНКО<sup>1</sup>, И.А. КИМ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России: 123182, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»: 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

## Информация об авторах:

**Ханферьян Роман Авакович** – д.м.н., профессор, профессор кафедры иммунологии и аллергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: +7 (916) 927-02-36; e-mail: [khanfer1949@gmail.com](mailto:khanfer1949@gmail.com)

**Дайхес Николай Аркадьевич** – д.м.н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России  
**Карнеева Ольга Витальевна** – д.м.н., профессор, зам. директора по науке и образованию Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России

**Гарашченко Татьяна Ильинична** – д.м.н., профессор, ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России  
**Ким Ирина Витальевна** – д.м.н., профессор, начальник научно-исследовательского управления Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России

## РЕЗЮМЕ

Инфекции дыхательных путей являются одними из наиболее распространенных заболеваний. Большинство инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП) имеют вирусную природу. Причиной ИВДП могут быть более 200 типов вирусов, среди них вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (RSV), риновирус (HRV) и аденовирус (AV); в некоторых случаях причиной становятся другие инфекционные агенты. Наиболее распространенными возбудителями являются риновирусы, на долю которых приходится более 50% ИВДП.

В статье приводятся данные об эффективности комплексного препарата Энгистол (Engystol®), содержащего низкие дозы активных компонентов и применяемого для профилактики, а также симптоматического лечения ряда вирусных заболеваний.

**Ключевые слова:** вирусные инфекции дыхательных путей, противовирусные иммуномодулирующие эффекты, комплексный препарат Энгистол

**Для цитирования:** Ханферьян Р.А., Дайхес Н.А., Карнеева О.В., Гарашченко Т.И., Ким И.А. Противовирусные и иммуномодулирующие эффекты Энгистола. *Медицинский совет*. 2019; 8: 116-120. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-116-120>.

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

# Antiviral and immunomodulatory effects of Engystol

Roman A. HANFERIAN<sup>1,2</sup>, Nikolay A. DAIHES<sup>1</sup>, Olga V. KARNEEVA<sup>1</sup>, Tatiana I. GARASHCHENKO<sup>1</sup>, Irina A. KIM<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia: 123182, Russia, Moscow, Volokolamskoe shosse, 30, Bldg. 2

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»: 117198, Moscow, Miklukho-Maklai St., 6

## Author credentials:

**Hanferian Roman Avakovich** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Professor of the Department of Immunology and Allergology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»; Researcher of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; tel: +7 (916) 927-02-36; e-mail: [khanfer1949@gmail.com](mailto:khanfer1949@gmail.com)

**Daihes Nikolay Arkadievich** - Dr. of Sci. (Med), Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia  
**Karneeva Olga Vitalievna** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Director for Science and Education of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia

**Garashchenko Tatiana Ilyinichna** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Scientific Secretary of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia  
**Kim Irina Vitalievna** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Research Department of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medico-Biological Agency of Russia

Respiratory tract infections are among the most common diseases. Most upper respiratory tract infections (URTI) are viral in nature. More than 200 types of viruses, including influenza, parainfluenza, respiratory syncytial virus (RSV), rhinovirus (HRV) and adenovirus (AV), may be the cause of URTI; in some cases, other infectious agents are the cause. The most common pathogens are rhinoviruses, which account for more than 50 per cent of the URTI.

The article presents data on the efficacy of Engystol®, a complex drug containing low doses of active ingredients and used for prevention and symptomatic treatment of a number of viral diseases.

**Keywords:** viral respiratory infections, antiviral immunomodulatory effects, complex preparation Engystol

**For citing:** Hanferian R.A., Daihes N.A., Karneeva O.V., Garashchenko T.I., Kim I.A. Antiviral and immunomodulatory effects of Engystol. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 116-120. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-116-120>.

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

## СОСТАВ И СВОЙСТВА ЭНГИСТОЛА

Энгистол – комплексный препарат немецкой компании Heel®. Он содержит два компонента в разных разведениях: растительный компонент *Vincetoxicum hirundinaria* (Ластовень лекарственный) и Sulfur (Сера). Препарат изготовлен в Германии в соответствии со стандартами GMP. Многогранные клинические эффекты Энгистола определяются его составными компонентами. Так, известно, что активные компоненты, содержащиеся в листьях *Vincetoxicum hirundinaria* (Ластовень лекарственный), способны модулировать каскад арахидоновой кислоты и обладают широким спектром фармакодинамических эффектов. Отмечены противовоспалительные, муколитические, иммуностимулирующие эффекты основных компонентов указанного растения. Ластовень лекарственный оказывает влияние на функцию симпатической нервной системы, сосудистые реакции организма и др. Сера – широко распространенный макроминерал, который является составной частью ряда аминокислот, таких как метионин, цистеин, цистин, гомоцистеин и таурин. Среди фармакологических эффектов серы следует отметить муколитические, репаративные эффекты, влияние на эпителиальные клетки, формирование дисульфидных связей, модуляцию активности метаболитов арахидоновой кислоты, ингибирование продукции провоспалительных цитокинов и др.

## МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ

Лишь в ограниченном числе исследований содержатся экспериментальные доказательства терапевтической эффективности Энгистола. В частности, в ранее выполненных исследованиях *in vitro* установлена высокая противовирусная активность препарата в отношении широкого спектра вирусов, таких как вирус простого герпеса, аденовирус, вирус гриппа А, РСВ, вирус парагриппа, риновирус и вирус Коксаки [1, 2].

Известно, что среди всех функциональных систем организма иммунная система является наиболее значимой для распознавания вирусных инфекций, а также

запуска защитных механизмов для ограничения распространения вирусной инфекции.

Врожденный иммунный ответ – первая линия защиты организма от патогенов. При попадании патогенных микроорганизмов в верхние и нижние дыхательные пути эпителиальные клетки и альвеолярные макрофаги обеспечивают первичный иммунный ответ. Альвеолярные макрофаги являются преобладающими иммунными клетками в дыхательных путях и играют важную роль в регуляции гомеостаза дыхательных путей [3]. Наличие у макрофагов и эпителиальных клеток распознающих рецепторов (рецепторы распознавания образов – pattern recognition receptors (PRR)) позволяет своевременно обнаружить вирусы [4, 5]. Распознавание патогенов приводит к секреции множества хемокинов и цитокинов, обеспечивающих эффективный иммунный ответ.

Центральное место в этом противовирусном иммунном ответе занимает продукция интерферонов (ИНФ). Существует два типа ИНФ: тип I, обладающий выраженной противовирусной активностью (к нему относятся ИНФ-α и ИНФ-β), а также тип II (ИНФ-γ). Синтез ИНФ типа I запускается вирусной инфекцией, действующей на ИНФ-регуляторные факторы, тогда как ИНФ типа II индуцируется, главным образом, митогенными или антигенными стимулами [6]. Регуляция продукции ИНФ зависит от штамма вируса, вида инфицированной клетки-хозяина. В специфической регуляции клеток, вырабатывающих ИНФ типа I, принимают участие множественные антиген-распознающие молекулы типа Toll-подобных рецепторов (TLR), в частности TLR-3, TLR-4, TLR-7 и TLR-9. Наряду с ними RIG-I-подобные рецепторы играют основную роль в патогенетическом распознавании РНК-вирусов [7]. Три важнейших компонента семейства RLR (RIG-I, MDA5 (фактор дифференциации меланомы 5) и LGP2) экспрессируются в большинстве типов клеток и тканей. Они функционируют как цитоплазматические сенсоры для распознавания различных РНК-вирусов и последующей активации передачи сигналов, управляя продукцией IFN типа I и экспрессией противовирусных генов [8]. Крайне существенно, что в передаче сигналов RLR взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами и другими факторами. Взаимодействие между этими сигнальными путями необ-

● **Таблица 1.** Экспериментальное исследование противовирусной активности Энгистола на лабораторных мышках линии BAIB/c

● **Table 1.** Experimental study of the antiviral activity of Engystol on BAIB/c line of laboratory mice

Группа животных	Количество	Лечение	Инфекции
А (отриц. контроль)	N = 6	Плацебо, 5,1 таб/кг в/ж	Физ. раствор, 50 мкл в/н
В (полож. контроль)	N = 20	Плацебо, 5,1 таб/кг в/ж	РСВ 1 x 10 <sup>6</sup> в/н
С (Энгистол)	N = 20	Энгистол – 2, 0,4 таб/кг в/ж	РСВ 1 x 10 <sup>6</sup> в/н
Д (Энгистол)	N = 20	Энгистол – 2, 2,57 таб/кг в/ж	РСВ 1 x 10 <sup>6</sup> в/н
Е (Энгистол)	N = 20	Энгистол – 2, 5,1 таб/кг в/ж	РСВ 1 x 10 <sup>6</sup> в/н

Примечания: в/ж – внутримышечно, в/н – внутриназально, РСВ – респираторно-синтициальный вирус.

ходимо для обеспечения надежной и контролируемой активации противовирусного ответа. Продукция ИНФ типа I индуцирует различные гены, которые кодируют белки, участвующие в регуляции не только врожденного, но и адаптивного иммунного ответа [9].

В экспериментальном исследовании на чувствительных клеточных линиях с применением двух РНК-вирусов (FluA и HRV), а также ДНК-вируса HSV было показано, что Энгистол способен индуцировать выработку ИФН типа I [10].

Методом иммуноферментного анализа с применением специфических антител было показано, что Энгистол увеличивает выработку ИФН и моноклеарными клетками периферической крови, в которых выработка ИФН типа I индуцируется с использованием инактивированной УФ-HSV.

Наиболее полные экспериментальные исследования были осуществлены недавно Wronski et al. [11]. Исследования были проведены на мышках линии BALB/c, инфицированных интраназально РСВ с целью индукции

респираторной инфекции (табл. 1). Установлено снижение концентрации вирусов (вирусной нагрузки) в бронхоальвеолярной лаважной жидкости мышей после терапии различными дозами Энгистола. Препарат значительно снижал индуцированную введением РСВ активность нейтрофилов и лимфоидную инфильтрацию тканей легких. Было отмечено увеличение количества и активности альвеолярных макрофагов в 1-й и 3-й дни после введения Энгистола. Известно, что воспалительный процесс во многом определяется продукцией провоспалительных цитокинов. Исследование показало, что терапия Энгистолом значительно снижает РСВ-индуцированную секрецию провоспалительных цитокинов, таких как IFN-γ, IL-1β, IL-6, KC и TNF-α, уже в 1-й день применения препарата.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНГИСТОЛА

В ранее проведенных обсервационных исследованиях Энгистол продемонстрировал достаточно высокую терапевтическую активность [12], подавляя клинические симптомы инфекционного заболевания и способствуя более быстрой нормализации состояния у больных с вирусными инфекциями. В одном из обсервационных исследований показано, что Энгистол по эффективности не уступает стандартной терапии вирусных ИВДП [13]. В то же время у больных, применявших Энгистол, наблюдалась тенденция к более быстрому уменьшению симптомов заболевания. Препарат с низким содержанием активных компонентов часто используется для профилактики и острого симптоматического лечения инфекционных заболеваний.

В ряде других клинических исследований *in vitro* показано, что Энгистол оказывает модулирующее влияние на иммунную систему, главным образом на фагоцитарную активность иммунных клеток, функции гранулоцитов, а также стимулирует гуморальный ответ [14–19].

За последние годы были проведены рандомизированные плацебо-контролируемые исследования и была показана высокая клиническая эффективность Энгистола в профилактике гриппа и простудных заболеваний, терапии стероид-зависимой бронхиальной астмы, РСВ-ассоциированной инфекции у детей (табл. 2).

● **Таблица 2.** Клиническая эффективность Энгистола (по данным рандомизированных исследований)

● **Table 2.** Clinical efficacy of Engystol (based on randomized trials data)

Описание исследования	Публикации	Уровень доказательности
Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование препарата Энгистол для профилактики гриппа и простуды	Heilmann A. A combination injection preparation as a prophylactic for flu and common colds. Biological Therapy. 1994;VII(4):249–253	II
Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование эффективности препарата Энгистол для терапии кортикостероид-зависимой бронхиальной астмы	Matusiewicz R. The effect of a homeopathic preparation on the clinical condition of patients with corticosteroid-dependent bronchial asthma. Biomed Ther. 1997;XV(3):70–74	II
Плацебо-контролируемое двойное слепое исследование эффективности препарата Энгистол для терапии РСВ-ассоциированной инфекции у детей	Torbicka E. et al. RSV infections in infants: therapy with a homeopathic preparation. Biomed Ther. 1998;XVI(4):256–260	II

# Энгистол®

## Комплексный биорегуляционный препарат для лечения гриппоподобных состояний и ОРВИ



- Природные компоненты препарата Энгистол® способствуют борьбе с вирусами<sup>1</sup>, вызывающими простудные заболевания и грипп, поддержанию и укреплению иммунитета в сезон простуды
- Энгистол® способствует облегчению симптомов простуды-лихорадки, общей слабости, головной боли, насморка
- Применяется с 3 лет<sup>2</sup>



Энгистол® таблетки подъязычные гомеопатические. Показания к применению: Применяется в комплексной терапии простудных заболеваний и гриппозных состояний (лихорадка, общая слабость, головная боль, насморк) в качестве средства, активирующего неспецифические защитные механизмы организма. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст (до 3-х лет). В состав препарата входит лактоза, в связи с чем его не рекомендуется принимать пациентам с врожденной галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы или галактозы, либо при врожденной лактозной недостаточности. Применение при беременности и лактации: В период беременности и кормления грудью препарат может применяться только после предварительной консультации с врачом. Способ применения и дозы: По 1 таблетке 3 раза в день рассасывать под языком за полчаса до еды или спустя 1 час после приема пищи. Курс лечения - 2-3 недели. При необходимости курс лечения можно повторить после консультации с врачом. При обострениях принимают по 1 таблетке каждые 15 минут на протяжении не более двух часов. Применение препарата у детей от 3 лет возможно по назначению и под контролем врача. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: без рецепта.

1. Oberbaum M et al. Antiviral activity of Engystol: an in vitro analysis. J Alt Compl Med 2005; 11 (5): 855-862.  
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Энгистол®, Per №/дата П N013495/01 от 14.03.2008.

ООО «Хеель РУС»  
115035, Москва, Космодамианская наб. 52, стр. 3  
[www.heel-russia.ru](http://www.heel-russia.ru)

На правах рекламы

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**-Heel**  
Healthcare designed by nature

## РЕКОМЕНДАЦИИ К ПРИМЕНЕНИЮ ЭНГИСТОЛА

Энгистол используется в комплексной терапии простудных заболеваний и гриппозных состояний (лихорадка, общая слабость, головная боль, насморк) в качестве средства, активирующего неспецифические защитные механизмы организма, а также для профилактики гриппа. Основными противопоказаниями являются врожденная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы или галактозы, врожденная лактазная недостаточность (в

связи с наличием в его составе лактозы), а также повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Препарат выпускается в таблетках. Принимают его по 1 таблетке 3 р/сут. Таблетку следует рассасывать под языком за 30 мин до еды или спустя 1 ч после приема пищи. При обострениях принимают по 1 таблетке каждые 15 мин на протяжении не более 2 ч. Курс лечения – 2–3 нед. При необходимости курс лечения можно повторить. Препарат практически не вызывает побочных эффектов и хорошо переносится.



Поступила/Received 01.04.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

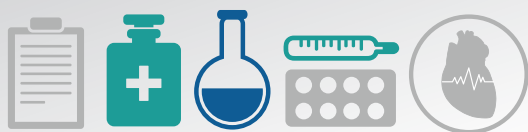
1. Herzberger G., Weiser M. Homeopathic Treatment of Infections of Various Origins: A Prospective Study. *Biomedical Therapy*. 1997;14:123–127.
2. Heilmann A. Ein injizierbares Kombinationspräparat (Engystol N) als Prophylaktikum des grippalen Infekts. *Biol Med*. 1992;21:225–229.
3. Schmiedel V., Klein P. A complex homeopathic preparation for the symptomatic treatment of upper respiratory infections associated with the common cold: An observational study. *Explore (NY)*. 2006;2:109–114.
4. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11:373–84. doi:10.1038/ni.1863.
5. Yoneyama M., Kikuchi M., Natsukawa T., Shinobu N., Imaizumi T., Miyagishi M., et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol*. 2004;5:730–7. doi:10.1038/ni1087.
6. Takeda K., Akira S. TLR signaling pathways. *Semin Immunol*. 2004;16:3–9. doi:10.1016/j.smim.2003.10.003.
7. Loo Y.-M. and Gale M., Jr. Immune signaling by RIG-I-like receptors. *Immunity*. 2011 May 27;34(5):680–692. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.003
8. Liu Y., Olagner D. and Lin R. Host and Viral Modulation of RIG-I-Mediated Antiviral Immunity. *Front. Immunol*. 2017 January 03. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00662>.
9. Unterholzner L., Keating S.E., Baran M., Horan K.A., Jensen S.B., Sharma S., et al. IFI16 is an innate immune sensor for intracellular DNA. *Nat Immunol*. 2010;11:997–1004. doi:10.1038/ni.1932.
10. Platanias L.C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:375–86. doi:10.1038/nri1604.
11. Wronski S., Dannenmaier J., Schild S., Macke O., Müller L., Burmeister Y., et al. Engystol reduces onset of experimental respiratory syncytial virus-induced respiratory inflammation in mice by modulating macrophage phagocytic capacity. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0195822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195822>.
12. Herzberger G., Weiser M. Homeopathic Treatment of Infections of Various Origins: A Prospective Study. *Biomedical Therapy*. 1997;14:123–127.
13. Schmiedel V., Klein P. A complex homeopathic preparation for the symptomatic treatment of upper respiratory infections associated with the common cold: An observational study. *Explore (NY)*. 2006;2:109–114.
14. Wagner H., Jurcic K. Immunological studies of plant-extract combinations - invitro and invivo studies on the stimulation of phagocytosis. *Arzneimittel-Forschung/Drug research*. 1991;41(2):1072–1076.
15. Enbergs H. Effects of the homeopathic preparation Engystol on interferon-gamma production by human T-lymphocytes. *Immunol Invest*. 2006;35:19–27. doi: 10.1080/08820130500496753.
16. Fimiani V., Cavallaro A., Ainis O., Bottari C. Immunomodulatory effect of the homeopathic drug Engystol-N on some activities of isolated human leukocytes and in whole blood. *Immunopharmacol. Immunotoxicol*. 2000;22:103–115. doi: 10.3109/08923970009016409.
17. Matusiewicz R. The effect of a homeopathic preparation on the clinical condition of patients with corticosteroid-dependent bronchial asthma. *Biomed Ther*. 1997;15:70–74.
18. Siewierska K., Denys A. Efficacy of preoperative immunoprophylaxis in patients with neoplastic diseases. I. Phagocyte activity and bactericidal properties of peripheral blood granulocytes. *Int Rev Allergol Clin Immunol*. 1999;5:39–45.
19. Siewierska K., Denys A. Efficacy of preoperative immunoprophylaxis in patients with neoplastic diseases. II. Estimation of antihemagglutinin and antineuraminidase antibody titre or influenza viruses A and B. *Int Rev Allergol Clin Immunol*. 1999;5:46–50.

*В медицине главным лекарством  
является сам врач*



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



- ◇ Как лечить?
- ◇ Чем лечить?
- ◇ Эффективность лечения
- ◇ Экономическая приемлемость лечения

Журнал для практикующих  
врачей различных  
специальностей.

Каждый номер посвящен  
одному из разделов медицины.



РЕМЕДИУМ  
ГРУППА

Тел.: 8 495 780 3425  
[www.remedium.ru](http://www.remedium.ru)  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)

[www.med-sovet.pro](http://www.med-sovet.pro)

# Послеоперационная реабилитация голоса

## У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГОРТАНИ ПО ДАННЫМ АКУСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

**С.В. СТАРОСТИНА, В.М. СВИСТУШКИН, Е.Б. РАКУНОВА**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

### Информация об авторах:

**Старостина Светлана Викторовна** – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-77-77; e-mail: starostina\_sv@inbox.ru

**Свистушкин Валерий Михайлович** – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); e-mail: svvm3@yandex.ru

**Ракунова Екатерина Борисовна** – ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); e-mail: rakunovae1@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

Опухолеподобные заболевания голосовых складок (полипы, узелки, кисты) нередко развиваются вследствие патологической, чрезмерно агрессивной фоноации как реактивные воспалительные изменения слизистой оболочки. Наличие органической патологии является причиной развития вторичных функциональных изменений голосового аппарата. В исследование были включены данные обследования 45 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с доброкачественными новообразованиями гортани, госпитализированных для проведения микроларингоскопии. В статье подробно описан комплекс пред- и послеоперационного обследования пациентов с целью оценки функционального состояния гортани. При проведении операции наряду с «холодным» инструментарием применяли радиоволновый электрод и полупроводниковый лазер. Проведен анализ субъективных ощущений пациентов, данных акустического анализа, корреляции сроков реабилитации голоса с репаративным процессом в послеоперационном периоде. При хирургическом лечении доброкачественных и опухолеподобных заболеваний гортани рекомендуется применение лазерной методики; показано проведение фиброларингоскопии, ларингостробоскопии и акустического анализа голоса до нормализации голосовой функции; в случае сохранения явлений дисфонии на фоне восстановления анатомии собственно голосового аппарата после операции следует проводить дополнительно фонопедическую коррекцию.

**Ключевые слова:** дисфония, полип голосовой складки, опухолеподобные заболевания гортани, акустический анализ, ларингостробоскопия

**Для цитирования:** Старостина С.В., Свистушкин В.М., Ракунова Е.Б. Послеоперационная реабилитация голоса у пациентов с доброкачественными и опухолеподобными заболеваниями гортани по данным акустического анализа. *Медицинский совет*. 2019; 8: 122-126. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-122-126>.

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

# Rehabilitation of a voice function

## IN PATIENTS WITH BENIGN LARYNGEAL LESIONS AFTER SURGICAL TREATMENT

**Svetlana V. STAROSTINA, Valery M. SVISTUSHKIN, Ekaterina B. RAKUNOVA**

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya Str., Moscow, 119991, Russia

### Author credentials:

**Starostina Svetlana Viktorovna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Ear, Nose & Throat Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-77-77; e-mail: starostina\_sv@inbox.ru

**Svistushkin Valery Michailovich** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov», Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Rakunova Ekaterina Borisovna** – Assistant Professor of the Chair for Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: rakunovae1@gmail.com

Usually benign laryngeal lesions like cysts, polyps and fibrous masses occurs in result of phonotrauma as reactive changes of the mucous of vocal cords. Presence of organic pathology of larynx is a reason of functional voice disorders. 45 patients in age of 18-70 y.o. with benign laryngeal lesions were investigated. All patients underwent microlaryngoscopy with excision of the lesion in inpatient mode. This article describes complex of pre- and postoperative procedures performed to assess the vocal function in patients. For the surgical excision of lesions «cold-steel» instruments, radiofrequently ablation and laser surgery were used. Authors analysed the correlation between complaints, acoustic voice parameters and the process of mucous recovery. Laser technique is recommended for surgical treatment of benign lesions of larynx. Fibrolaryngoscopy, laryngostroboscopy and computer acoustic assessment of vocal parameters are required before voice normalization. Phonotherapy is indicated in case of persistence of dysphonia.

**Keywords:** dysphonia, vocal cord polyp, benign laryngeal lesions, acoustic voice assessment, laryngostroboscopy

**For citing:** Starostina S.V., Svistushkin V.M., Rakunova E.B. Rehabilitation of a voice function in patients with benign laryngeal lesions after surgical treatment. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 122-126. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-122-126>.

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

Терминологически расстройства голоса могут быть разделены на органические и функциональные. Однако в клинической практике зачастую оба состояния могут сочетаться у одного пациента с дисфонией [1]. В таких случаях бывает сложно дифференцировать, какой из компонентов – органический или функциональный – является преобладающим в картине дисфонии у конкретного пациента, т. к. эти состояния тесно связаны между собой. Согласно мнению Arnold G.E., опухолеподобные заболевания голосовых складок, такие как полипы, узелки и кисты, развиваются вследствие патологической, чрезмерно агрессивной фокации [2, 3]. Наличие органической патологии, в свою очередь, является причиной развития вторичных функциональных изменений голосового аппарата [4, 5].

Диагностика доброкачественных и опухолеподобных заболеваний гортани (ДОЗГ) в большинстве случаев не вызывает затруднений. Из объективных методик на сегодняшний день активно применяется фиброларингоскопия и видеоларингостробоскопия, а также акустический анализ голоса с целью выявления причины дисфонии и степени ее тяжести. Наличие новообразований голосовых складок также может быть установлено по данным УЗИ, что является неинвазивным диагностическим методом и применимо в детской практике [6]. Однако данный метод не позволяет уточнить характер процесса и возможные причины его развития.

При выявлении ДОЗГ, согласно протоколу обследования пациентов с нарушениями голоса, утвержденному Европейским обществом ларингологов (2001), помимо ларингостробоскопии и исследования аэродинамических показателей следует проводить оценку голосовой функции. При этом важна как субъективная оценка своего голоса пациентом с учетом его индивидуальных требований, так и объективизация акустических параметров [7, 8].

Субъективно оценить голос возможно посредством опросника «Индекс нарушения голоса» (Voice Handicap Index, VHI), включающего в себя 3 категории вопросов, что позволяет выявить функциональную, физическую и эмоциональную составляющие расстройства голоса у

конкретного пациента. Существуют также шкалы объективной оценки голоса пациента врачом, самая популярная международная шкала GBRAS, где каждый параметр оценивается отдельно (G – grade, степень дисфонии, R – roughness, грубость голоса, B – breathiness, придыхание, A – asthenia, астения или слабость, S – strain, интонирование) [9].

Компьютерный акустический анализ позволяет оценить спектр голоса и соотношение его компонентов, измерить частотный и динамический диапазоны голоса в речевом и вокальном профиле, а также индекс дисфонии (Dysphonia Severity Index, DSI), который включает в себя максимальную частоту основного тона (F0 max), минимальную интенсивность фокации (SPL min), время максимальной фокации (MPT) и частотную нестабильность (litter, %) [10].

Лечение пациентов с ДОЗГ предполагает в большинстве случаев хирургическое лечение с последующей морфологической верификацией диагноза. Предпочтение отдают методу микроларингоскопии, т. к. он позволяет предельно точно провести удаление образования голосовой складки, не повреждая окружающие ткани, что подразумевает устранение органического компонента дисфонии [11, 12]. Как описывают S.M. Zeitels et al., целью микроларингоскопии является удаление образования, нарушающего вибрацию края голосовой складки, с максимальным сохранением ультраструктуры голосовой складки, что позволяет ожидать восстановления голоса после успешно проведенной операции за счет улучшения смыкания голосовой щели и нормализации перемещения слизистой волны [12]. Данная концепция основывается на том, что наличие объемного образования механически препятствует закрытию голосовой щели и нарушает периодические колебания края голосовой складки, что подтверждает работа Y. Zhang, J.J. Jiang: авторы создали математическую модель голосовых складок с односторонним полипом, чем подтвердили вышесказанное [13].

Факт смешанного характера дисфонии при ДОЗГ подтверждается тем, что даже короткий курс фонопедии при-

водит к улучшению голоса [14]. C. Vlot et al. в своем исследовании показали эффективность коротких курсов фонопедии в отношении улучшения основных характеристик голоса у пациентов с узелками и полипозной дегенерацией голосовых складок, тогда как у больных с полипами и кистами фонопедическое лечение должного эффекта не приносит.

Опрос, проведенный среди членов Американской академии оториноларингологии и хирургии головы и шеи в 2003 г., показал, что хирургическое лечение в первую очередь предпочитают 41% и 53% респондентов при полипах и кистах голосовых складок соответственно, и только 30% и 22% считают целесообразным начинать лечение с фонопедии. При этом 91% опрошенных специалистов однозначно склоняются к проведению фонопедической коррекции пациентам с диагностированными узелками голосовых складок [5, 15]. Согласно результатам исследования, проведенного в России в 2009 г., послеоперационная фонотерапия показана всем пациентам с ДОЗГ после хирургического вмешательства, ее основной задачей является коррекция физиологического и фонационного дыхания. Включение фонопедической коррекции в комплекс мероприятий в послеоперационном периоде позволяет достигать скорейшей реабилитации голосовой функции у больных с ДОЗГ [16].

Таким образом, тактика ведения пациентов с ДОЗГ вариабельна и определяется индивидуально в зависимости от клинической картины. Как правило, ларингологи применяют ту или иную методику лечения, основываясь на собственном клиническом опыте.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены данные обследования 45 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с доброкачественными новообразованиями гортани, госпитализированных в Клинику болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) для хирургического лечения. Среди них было 17 женщин (37,7%), 28 мужчин (60,7%). По данным клинической картины и патоморфологического заключения, выявлены следующие нозологические формы: полипы голосовых

складок – у 12 пациентов (26,6%), фиброма – у 10 (22,2%), папиллома – у 7 (15,5%), узелки – у 4 (8,9%), гранулема – у 4 (8,9%), киста – у 3 (6,7%), хронический полипозно-отечный ларингит Рейнке – Гайека – у 3 (6,7%), гемангиома – у 2 (4,4%) (табл. 1).

Всем пациентам проводилось стандартное предоперационное обследование, осмотр ЛОР-органов, а также фиброларингоскопия для оценки размера, локализации, распространенности и характера образования, видеоларингостробоскопия с фото- и видеодокументированием изображения, выведенного на монитор: для оценки фонарных колебаний голосовых складок применялся электронный стробоскоп EndoSTROB-XION с техническими характеристиками 90-240V, 50-60Hz, 150W, 2,5A. Эндоскопические исследования проводились пациентам накануне операции, на 3, 5, 7, 14 послеоперационные сутки, затем через 1 и 6 мес. после операции. Исследуемые пациенты заполняли анкету для объективизации выраженности симптомов заболевания, а также адаптированный опросник VHI для расчета индекса нарушения голоса до операции на 14-е сут после операции, а также через 1 и 6 мес. после нее. Акустический анализ голоса проводился при помощи программного обеспечения LingWaves и шумомера WEVOSYS (Германия) перед операцией, на 14-е сут, через 1 и 6 мес. после операции по стандартной методике, в тихом помещении, согласно инструкции по применению звукозаписывающего оборудования.

Всем пациентам было проведено хирургическое лечение – удаление новообразования гортани в условиях прямой опорной микроларингоскопии под комбинированным эндотрахеальным наркозом. В зависимости от используемого хирургического инструмента было сформировано 3 группы больных: 1-я группа (n = 15, из них 9 мужчин, 6 женщин) – оперированные при помощи «холодных» инструментов K. Storz, 2-я группа (n = 15, из них 10 мужчин, 5 женщин) – оперированные при помощи электрода радиоволнового аппарата Curis, 3-я группа (n = 15, из них 9 мужчин, 6 женщин) – оперированные лучом полупроводникового лазера «ИРЭ-полус». Показаниями к операции было наличие охриплости и/или затруднения дыхания за счет образования, стенозирующего просвет гортани, недостаточный эффект от консервативного лечения, необходимость морфологической верификации для дифференциального диагноза с другими новообразованиями гортани. Среди хирургических преимуществ радиоволнового и лазерного методов следует отметить их коагулирующую способность; так, кровотечение при удалении образований с сосудистым компонентом «холодными» инструментами осложняло визуализацию операционного поля, увеличивало время операции за счет необходимости проведения гемостаза.

В послеоперационном периоде чрезвычайно важно соблюдение пациентами голосового покоя, нами был выбран оптимальный срок голосового режима – 8 дней. В качестве противоотечной назначалась гормональная терапия парентерально (дексаметазон внутривенно по схеме с постепенным снижением дозы – 3 сут) или ингаляционно при наличии противопоказаний к системной

● **Таблица 1.** Распределение нозологических единиц по группам  
● **Table 1.** Distribution of nosological units by groups

1-я группа – пациенты, оперированные «холодным» инструментарием (n = 15)	2-я группа – пациенты, оперированные при помощи радиоволнового аппарата Curis (n = 15)	3-я группа – пациенты, оперированные при помощи полупроводникового лазера «ИРЭ-полус» (n = 15)
Отек Рейнке – 2 Полип – 5 Киста – 2 Фиброма – 2 Узелок – 1 Гранулема – 2 Папиллома – 1	Фиброма – 5 Узелок – 1 Гранулема – 2 Папиллома – 6 Гемангиома – 1	Отек Рейнке – 2 Полип – 5 Киста – 2 Фиброма – 1 Узелок – 2 Гемангиома – 1 Гранулема – 2

гормональной терапии, гемостатическая терапия в течение 1 сут после операции, антибактериальные и обезболивающие препараты по необходимости. В течение 1 мес. после операции пациентам рекомендовали выполнять дыхательную и ортофоническую тренировку по 4 упражнения в течение 5 мин 3–4 р/сут.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных нами данных по результатам анкетирования показал, что среди возможных жалоб при данной патологии наиболее значимыми пациенты называли охриплость, снижение громкости голоса (у 31 пациента), быструю утомляемость голоса (у 29 больных), а также неудовлетворенность, беспокойство и раздражительность (у 35 пациентов), связанные с наличием заболевания, приводящего к изменению голоса. Такие симптомы, как необходимость прикладывать усилие при разговоре, неловкость при общении с окружающими или периодически возникающее ощущение инородного тела в горле пациенты оценивали как менее значимые.

Через 2 нед. после операции жалобы на охриплость и снижение громкости голоса сохранялись у 3 (20%) больных в 1-й группе, у 5 (33,3%) больных во 2-й группе и у 2 (13,3%) больных в 3-й группе; утомляемость голоса беспокоила 3 (20%) пациентов 1-й группы, 6 (40%) пациентов 2-й группы и 2 пациентов (13,3%) 3-й группы. К 1 мес. после операции вышеуказанные симптомы сохранялись лишь у 1 (6,6%) пациента 1-й группы и 2 (13,3%) пациентов 3-й группы, оперированных по поводу отека Рейнке, тогда как среди пациентов 2-й группы охриплость и быстрая утомляемость голоса отмечались у 3 (20%) пациентов. Такие проявления, как неудовлетворенность, беспокойство и раздражительность, как правило, сопутствовали сохраняющимся изменениям со стороны голоса и, напротив, переставали тревожить пациентов после восстановления голосовой функции.

По данным акустического анализа оценивалась ранняя динамика основных акустических показателей. Так, среди пациентов 1-й и 3-й групп динамика тонального диапазона разговорного голоса в полутонах (Ht) была равноценных значений: в 3-й группе медиана до операции – 15, уже через 2 нед. – 19 полутонов и через 1 мес. – 19 полутонов. Среди пациентов 1-й группы частотный диапазон составлял 12 полутонов до операции, 16 – на 14-е сут после операции и 17 полутонов – через 1 мес. У пациентов 2-й группы, оперированных радиоволновым методом, наблюдалась более медленная динамика акустических показателей: медиана до операции – 10 полутонов, медиана на 14-е послеоперационные сутки – 12 полутонов, медиана через 1 мес. после проведенного лечения – 13 полутонов.

Увеличение динамического диапазона разговорного голоса (dB) наблюдалось у пациентов всех групп: в 1-й группе с 26 dB до 31 dB и 36 dB – через 2 нед. и 1 мес. соответственно; во 2-й группе – с 25 dB до 30 dB и 33 dB – через 2 нед. и 1 мес. соответственно; в 3-й группе пациентов динамический диапазон голоса изменился с

изначально низких показателей – медиана с 18 dB до 26,5 dB к 14-м сут и до 29 dB – к 1 мес. после операции. Наблюдался более быстрый прирост времени максимальной фонации (с) в 3-й группе пациентов: медиана до операции – 10 с, медиана на 14-е сут – 18 с, медиана через 1 мес. – 19 с. Вместе с тем в 1-й группе пациентов медиана до операции составила 10 с; медиана после операции на 14-е сут – 15 с, через 1 мес. – 16,7 с. Во 2-й группе медиана до операции – 10,5 с, после операции на 14-е сут – 15,5 с, через 1 мес. – 18,6 с.

Наблюдалась динамика индекса дисфонии (DSI): у пациентов 1-й группы медиана до операции – 2,3, после операции на 14-е сут – 0,6, через 1 мес. – 1,7. Во 2-й группе пациентов заметна более медленная динамика данного показателя: медиана до операции – 0, после операции на 14-е сут – 0,6, через 1 мес. – 1,1. В 3-й группе пациентов медиана до операции составила 0,7, после операции на 14-е сут – 4,6, через 1 мес. – 4,4.

Уменьшение частотной нестабильности (Jitter, %) в 1-й группе пациентов: медиана до операции – 1,18, после операции на 14-е сут – 0,09, через 1 мес. – 0,025. Во 2-й группе медиана до операции – 0,775, после операции на 14-е сут – 0,07, через 1 мес. – 0,02. В 3-й группе пациентов медиана до операции – 0,6, после операции на 14-е сут – 0,18, через 1 мес. – 0,17.

Значимого различия в изменении мерцания или нестабильности голоса по амплитуде (Shimmer, %) не определялось: у пациентов 1-й группы медиана до операции – 14,2, после операции на 14-е сут – 6,08, через 1 мес. – 3,95. Во 2-й группе пациентов медиана до операции – 14,94, после операции на 14-е сут – 7,5, через 1 мес. – 5,3. В 3-й группе медиана до операции – 13,17, после операции на 14-е сут – 6,37, через 1 мес. – 5,5 (табл. 2).

По данным ларингоскопической картины отмечалось более длительное сохранение реактивных явлений и медленное восстановление вибраторного края голосовой складки после удаления новообразований радиоволновым методом, что объясняет увеличение сроков реабилитации голоса у пациентов 2-й группы. Следует отметить общую тенденцию к увеличению сроков послеоперационного восстановления у пациентов-курильщиков, оперированных по поводу отека Рейнке: реактивные явления в виде утолщения края голосовой складки за счет отека и инфильтрации стойко сохранялись на 14-е сут после операции и разрешались через 1 мес. при условии отказа пациентов от курения.

Исходя из наших наблюдений, можно сделать вывод, что субъективное уменьшение выраженности симптомов заболевания голосового аппарата больных, таких как охриплость, быстрая утомляемость голоса, снижение громкости голоса, происходило уже к 14 сут после хирургического лечения в 1-й и 3-й группах пациентов, в отличие от 2-й группы, где в качестве хирургического инструмента применялся радиоволновой электрод. Более длительно жалобы сохранялись на фоне медленно стихающих реактивных явлений, преимущественно у курильщиков. Более быстрая динамика основных акустических параметров отмечалась в группе больных,

● **Таблица 2.** Динамика медианы основных акустических параметров у пациентов с ДОЗГ после хирургического лечения  
 ● **Table 2.** Dynamics of the median of the main acoustic parameters in patients with benign and tumor-like laryngeal diseases after surgical treatment

Параметр	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	до операции	на 14-е сут	через 1 мес.	до операции	на 14-е сут	через 1 мес.	до операции	на 14-е сут	через 1 мес.
		после операции			после операции			после операции	
Тональный диапазон речевого голоса (Ht)	12	16	17	10	12	13	15	19	19
Динамический диапазон речевого голоса (dB)	26	31	36	25	30	33	18	26,5	29
ВМФ (с)	10	15	16,7	10,5	15,5	18,6	10	18	19
Индекс дисфонии (DSI)	-2,3	0,6	1,7	0	0,6	1,1	0,7	4,6	4,4
Jitter, %	1,18	0,09	0,025	0,775	0,07	0,02	0,6	0,18	0,17
Shimmer, %	14,2	6,08	3,95	14,94	7,5	5,3	13,17	6,37	5,5

оперированных полупроводниковым лазером. Также преимуществом данного метода перед использованием «холодного» инструментария является то, что данный метод позволяет производить гемостаз одновременно с удалением ткани образования, сокращая длительность операции.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, применение лазерной методики предпочтительно при хирургическом лечении ДОЗГ;

чрезвычайно важна комплаентность пациентов в отношении соблюдения голосового режима и отказа от курения в послеоперационном периоде. Пациентам рекомендуется динамическое наблюдение: проведение фиброларингоскопии, ларингостробоскопии и акустического анализа голоса до нормализации голосовой функции; в случае сохранения явлений дисфонии на фоне восстановления анатомии собственно голосового аппарата после операции показано проведение фонопедической коррекции.



Поступила/Received 26.02.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Andrade D.F., Heuer R., Hockstein N.E., Castro E., Spiegel J.R., Sataloff R.T. The frequency of hard glottal attacks in patients with muscle tension dysphonia, unilateral benign masses and bilateral benign masses. *J Voice*. 1999;14:240–6.
- Arnold G.E. Vocal nodules and polyps: laryngeal tissue reaction to habitual hyperkinetic dysphonia. *J Speech Hear Disord*. 1962;27:205–17.
- Andrade D.F., Heuer R., Hockstein N.E., Castro E., Spiegel J.R., Sataloff R.T. The frequency of hard glottal attacks in patients with muscle tension dysphonia, unilateral benign masses and bilateral benign masses. *J Voice*. 1999;14:240–6.
- Hsiung M.W., Hsiao Y.C. The characteristics features of muscle tension dysphonia before and after surgery in benign lesions of the vocal fold. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2004;66:246–54.
- Ogawa M., Inohara H. Is voice therapy effective for the treatment of dysphonic patients with benign vocal fold lesions? *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(4):661–666. doi:10.1016/j.anl.2017.08.003.
- Ongkasuwan J., Devore D., Hollas S. et al. Laryngeal ultrasound and pediatric vocal fold nodules. *Laryngoscope*. 2017;127:676–678.
- Dejonckere P.H., Bradley P., Clemente P., Cornut G., Crevier-Buchman L., Friedrich G. et al. V Committee on Phoniatrics of the European Laryngological Society (ELS) A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatrics of the European Laryngological Society (ELS). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258(2):77–82.
- Nawka T., Verdonck – de Leeuw I.M., De Bodt M., Guimaraes I., Holmberg E.B., Rosen C.A. et al. Item reduction of the voice handicap index based on the original version and on European translations. *Folia Phoniatr Logop*. 2009;61(1):37–48. doi: 10.1159/000200767.
- Wendler J., Seidner W., Eyscholdt U. *Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie*. Stuttgart: Thieme; 2005.
- Шиленкова В.В. Акустический анализ голоса: монография. Ярославль: Аверс Плюс, 2015. 176 с. [Shilenkova V.V. Acoustic voice analysis: monograph. Yaroslavl: Avers Plus, 2015. 176 p.] (In Russ).
- Uloza V., Saferis V., Uloziene I. Perceptual and acoustic assessment of voice pathology and the efficacy of endolaryngeal phonomicrosurgery. *J Voice*. 2005;19:138–45.
- Zeitels S.M., Hillman R.E., Desloge R., Mauri M., Doyle P.B. Phonomicrosurgery in singers and performing artists: treatment outcomes, management theories, and future directions. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111:21–40.
- Zhang Y., Jiang J.J. Chaotic vibrations of a vocal fold model with a unilateral polyp. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2004;115(3):1266–1269. doi:10.1121/1.1648974.
- Vlot C., Ogawa M., Hosokawa K., Iwahashi T., Kato C., Inohara H. Investigation of the immediate effects of humming on vocal fold irregularity using electroglottography and high-speed laryngoscopy in patients with organic voice disorders. *J Voice*. 2017;31:48–56.
- Sulica L., Behrman A. Management of benign vocal fold lesions: a survey of current opinion and practice. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112:827–33.
- Котьянина О.В. Комплексная реабилитация и качество жизни больных с доброкачественными образованиями гортани. Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2009. [Kotyanina O.V. Comprehensive rehabilitation and quality of life of patients with benign laryngeal lesions. Extended abstract of Cand. Sci. (Med.) Dissertation. Novosibirsk, 2009.] (In Russ).

# Результаты хирургического лечения

## ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ МЕНЬЕРА

**В.М. СВИСТУШКИН<sup>1</sup>, С.В. МОРОЗОВА<sup>1</sup>, Е.Г. ВАРОСЯН<sup>1</sup>, И.Т. МУХАМЕДОВ<sup>2</sup>, Д.Б. БИДАНОВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, улица Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России: 123182, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 2

### Информация об авторах:

**Свистушкин Валерий Михайлович** – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Морозова Светлана Вячеславовна** – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**Варосян Егине Гарегиновна** – к.м.н., кафедра болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**Мухамедов Иса Туктарович** – д.м.н., ведущий специалист научно-клинического

отдела заболеваний уха Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России

**Биданова Дарима Буянтуевна** – аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

### РЕЗЮМЕ

Проведен анализ хирургического лечения 25 пациентов с болезнью Меньера, 20 из которых выполнено дренирование эндолимфатического мешка, 5 – вестибулярная нейрэктомия транслабиринтным доступом. Описаны способы хирургического лечения, их преимущества и недостатки. Предложен алгоритм хирургической реабилитации пациентов с болезнью Меньера.

**Ключевые слова:** болезнь Меньера, дренирование эндолимфатического мешка, вестибулярная нейрэктомия

**Для цитирования:** Свистушкин В.М., Морозова С.В., Варосян Е.Г., Мухамедов И.Т., Биданова Д.Б. Результаты хирургического лечения пациентов с болезнью Меньера. *Медицинский совет.* 2019; 8: 127-131. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-127-131>.

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

# Results of surgical treatment

## OF PATIENTS WITH MENIERE'S DISEASE

**Valery M. SVISTUSHKIN<sup>1</sup>, Svetlana V. MOROZOVA<sup>1</sup>, Egine G. VAROSYAN<sup>1</sup>, Isa T. MUKHAMEDOV<sup>2</sup>, Darima B. BIDANOVA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution «Clinical Research Centre for Otorhinolaryngology to the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation», Moscow

### Информация об авторах:

**Svistushkin Valery Mikhailovich** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov», Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Morozova Svetlana Vyacheslavovna** – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of

Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**Varosyan Egine Gareginovna** – Cand. of Sci. (Med.), Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**Mukhamedov Isa Tuktarovich** – Dr. of Sci. (Med), leading specialist of the scientific-

clinical department of ear diseases of the Federal State Budget Institution «Scientific-clinical center of otorhinolaryngology» of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

**Bidanova Darima Buyantuevna** – Postgraduate student of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education, First Sechenov Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

The study analyzed the clinical effect of the surgical treatment of 25 patients with Meniere's disease, 20 of which underwent endolymphatic sac drainage and five of which underwent vestibular neurectomy via translabrynthine approach. The methods of surgical treatment are described and their advantages and disadvantages. The authors proposed an algorithm for the surgical rehabilitation of patients with Meniere's disease.

**Keywords:** Meniere's disease, endolymphatic sac surgery, endolymphatic sac drainage, vestibular neurectomy

**For citing:** Svistushkin V.M., Morozova S.V., Varosyan E.G., Mukhamedov I.T., Bidanova D.B. Results of surgical treatment of patients with Meniere's disease. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 127-131. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-127-131>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Меньера (БМ) – «симптомокомплекс» кохлеовестибулярных расстройств, интенсивность которых весьма вариабельна. Приступы системного головокружения, которые часто сопровождаются тошнотой, рвотой, нарушением слуховой функции, могут возникать на фоне полного благополучия, иметь непредсказуемое течение, повторяться с различной частотой и в конце концов привести к полной потере слуха. Чередование приступов головокружения и межприступного периода ведет к прогрессирующей дисфункции вестибулярного анализатора и к длительной нетрудоспособности, снижая качество жизни пациента. Болезнью Меньера страдают люди наиболее активного трудоспособного возраста 30–50 лет, женщины и мужчины болеют одинаково часто. В целом данная патология встречается достаточно редко: за 2017 г. в ЦФО России впервые установлен диагноз *болезнь Меньера* у 0,57 человек на 100 тыс. населения [1, 2].

В связи со своеобразным течением и недостаточной ясностью этиопатогенетических механизмов, болезнь Меньера до сих пор остается «загадочной». Наиболее вероятна классическая теория ее развития, согласно которой развитие триады симптомокомплексов обусловлено увеличением количества лабиринтной жидкости, то есть эндолимфатическим гидропсом. При этом гиперпродукция эндолимфы или снижение ее резорбции, при нарушении проницаемости мембранных структур внутреннего уха, приводят к деструкции Рейснеровой мембраны, к смешиванию эндо- и перилимфы с деполяризацией вестибулярных нервов и их раздражением [1–3].

Диагностика и лечение болезни Меньера является актуальной проблемой современной оториноларингологии, требует индивидуального подхода в каждом клиническом случае. Диагноз «болезнь Меньера» ставится на основании диагностических критериев Американской академии оториноларингологии – хирургии головы и шеи (1972, 1985, 1995 гг.), последний пересмотр Committee of the Bárány Society, The Japan Society for Equilibrium Research, the European Academy of Otolaryngology and Neurotology (EAONO), the Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) and the Korean Balance Society в 2015 г., согласно которой для достоверной болезни Меньера соответству-

ют: два и более приступа головокружения длительностью от 20 минут до 12 часов; сенсоневральная тугоухость на низких и средних частотах, подтвержденная аудиологически; шум и/или заложенность в пораженном ухе; отсутствие других причин [4].

В настоящее время совершенствуются методы диагностики болезни Меньера, ведется поиск новых методов исследования для выявления эндолимфатического гидропса. Дегидратационный тест – косвенный метод диагностики эндолимфатического гидропса, способ заключается в оценке серии тональных пороговых аудиogramм, выполненных до и после введения диуретика или дегидратирующего препарата. Информативность ее составляет до 50–60%, в основном применяется для оценки обратимости гидропса. Электрокохлеография – объективный метод исследования, основан на регистрации потенциалов улитки. Увеличение соотношения суммационного потенциала к потенциалу нерва свидетельствует о наличии эндолимфатического гидропса. Лучевые методы диагностики проводятся с целью исключения воспалительного процесса в среднем ухе, аномалии строения структур внутреннего уха [1, 3, 5].

Как известно, чем раньше установлен диагноз «болезнь Меньера», тем благоприятнее прогноз. Консервативное лечение направлено на купирование приступа головокружения и достижение вестибулярной компенсации. Пациентам необходимо соблюдать низкосолевую диету, показан длительный прием бетагистина 48 мг/сут, иногда необходимо увеличение дозировки до 96 мг/сут, а также курсовый прием ацетазоламида. В последнее время набирает популярность интратимпанальное введение дексаметазона, доказана эффективность его использования на ранних стадиях болезни Меньера [2–6].

Сохранение приступов головокружения, прогрессирующее снижение слуха в течение 6 месяцев на фоне проводимой терапии свидетельствуют о неэффективности терапии, и таким пациентам показано хирургическое лечение. Существуют различные методы хирургического лечения болезни Меньера, которые подразделяются на слухосохраняющие и деструктивные операции. Операция на эндолимфатическом мешке, хордоплексуэктомия, селективная вестибулярная нейрэктомия, тенотомия, метод осмотической индукции по Arslan позволяют

сохранить слух, к деструктивным операциям относятся – лабиринтэктомия, транслабиринтная вестибулярная нейрэктомия [1].

Существует несколько видов операций на эндолимфатическом мешке: декомпрессия, дренирование, шунтирование. Впервые Portmann в 1927 г. выполнил дренирование эндолимфатического мешка с целью уменьшения эндолимфатического гидропса. В 1938 г. Hallpike и Cairns на аутопсийных материалах, помимо эндолимфатического гидропса, выявили признаки ишемии сенсорных клеток вследствие повышенного давления в эндолимфатическом пространстве, что объясняет целесообразность выполнения операции на эндолимфатическом мешке. В 2008 г. Kitahara с коллегами сообщил об эффективности гормональных препаратов для лечения болезни Меньера. В исследование было включено 195 пациентов, которые были разделены на три группы: первой группе пациентов проводилось дренирование эндолимфатического мешка с введением гормонального препарата в полость эндолимфатического мешка, второй группе выполнено только дренирование эндолимфатического мешка, а третья группа – группа контроля, отказавшаяся от хирургического лечения. Период наблюдения составил до 7 лет. Данное исследование показало эффективность локального введения гормонального препарата для улучшения дальнейшего прогноза со стороны слуха [7].

При шунтировании эндолимфатического мешка избыток эндолимфы дренируется в мастоидальную полость посредством шунта. Формирование рубцов в области шунтирования может в отдаленном послеоперационном периоде способствовать повторному развитию эндолимфатического гидропса и возобновлению кохлеовестибулярных симптомов, что является основным недостатком данного способа хирургического лечения [8].

Новая методика хирургического лечения – блокировка эндолимфатического протока с целью уменьшения объема эндолимфатического пространства, описана Saliba с соавт. в 2016 г. В исследование был включен 21 пациент, период наблюдения составил 6 месяцев, в 89,9% случаев отмечено купирование приступов головокружения [9].

Вестибулярная нейрэктомия впервые была выполнена F. Krauze в 1932 г. Появление операционных микроскопов, развитие эндоскопической техники способствовало совершенствованию операционных техник, модифицированию различных подходов. Доступ к вестибулярному нерву может быть осуществлен через среднюю черепную ямку, (транстемпоральный, транслабиринтный доступы) и через заднюю черепную ямку (ретро- или пресигмовидный и комбинированный ретросигмовидно-ретролабиринтный доступ). Эффективность вестибулярной нейрэктомии достигает до 90–97%. Но существует риск потери слуха, также операция сопровождается высоким риском осложнений, таких как ликворея, менингит, парез лицевого нерва. Преимуществом доступа через заднюю черепную ямку является хороший обзор, при доступе через среднюю черепную ямку в меньшей степени травмируется твердая мозговая оболочка [10, 11].

Выбор хирургического лечения зависит от предпочтений хирурга, от возраста пациента, особенностей строения височной кости, клинической картины.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) находились на стационарном лечении 25 пациентов с «достоверной болезнью Меньера». Диагноз установлен на основании диагностических критериев Американской академии оториноларингологии – хирургии головы и шеи (2015). Период наблюдения с 2015 по 2018 г. Давность заболевания составила от 2 лет до 20 лет. Отдаленный период наблюдения составил 12 месяцев.

Клиническое обследование включало в себя: тщательный сбор жалоб, изучение анамнеза, стандартный оториноларингологический осмотр, тональную пороговую аудиометрию, импедансометрию, экстратимпанальную электрокохлеографию, осмотр отоневролога, невролога, офтальмолога. Также всем пациентам выполнено КТ височных костей, МРТ головного мозга.

Для оценки влияния головокружения на качество жизни пациентов (вне приступов) использовали 6-балльный опросник шкалы функционального уровня, разработанный Американской академией оториноларингологии – хирургии головы и шеи в 1995 г., где 1 балл отражает наименьшее влияние симптомов заболевания на качество жизни, а 6 баллов – наибольшее [12, 13].

Хирургическое вмешательство на эндолимфатическом мешке по стандартной методике включает следующие этапы: производится заушный разрез, отступив 3 см от переходной складки, обнажается сосцевидный отросток. С помощью бора проводится расширенная антромастоидотомия. После четкой визуализации короткого отростка наковальни, горизонтального и заднего полукружных каналов проводится обнажение твердой мозговой оболочки в проекции задней черепной ямки. По мере обнажения твердой мозговой оболочки идентифицируется эндолимфатический мешок по характерному розовому оттенку, освобождается от костного массива, далее выделяется эндолимфатический проток. Серповидным скальпелем вскрывается наружная стенка мешка, в просвет протока устанавливается силиконовая пластина (рис. 1).

Следующим этапом при неэффективности дренирования эндолимфатического мешка пациентам проводили вестибулярную нейрэктомию транслабиринтным доступом. Операция проводится с применением нейромониторинга лицевого нерва. Выполняется заушный разрез, проводится ревизия мастоидальной полости, поэтапно вскрываются полукружные каналы и внутренний слуховой проход, идентифицируются вестибулярные нервы и рассекаются (рис. 2). Затем проводится пластика полости.

В послеоперационном периоде пациентам проводилась антибактериальная и гормональная терапия, ежедневные перевязки. Средний срок пребывания в стационаре составлял 7 суток.

- **Рисунок 1.** Установка дренажной полоски в эндолимфатический мешок (стрелкой указан эндолимфатический мешок)
- **Figure 1.** Installation of a drainage strip in the endolymphatic bag (arrow pointing to the endolymphatic bag)



Трепанационная полость, визуализируется синодуральный угол, сигмовидный синус максимально выделен. Вскрыт эндолимфатический мешок. В просвет мешка установлена силиконовая дренажная полоска.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Дренирование эндолимфатического мешка выполнено 20 пациентам, среди которых было 11 женщин и 9 мужчин, средний возраст составил  $45,75 \pm 11,3$  лет. У всех пациентов отмечалась тяжелая степень болезни Меньера: частые приступы от 2–3 раз в неделю до 1 раза в месяц с продолжительностью каждого приступа несколько часов.

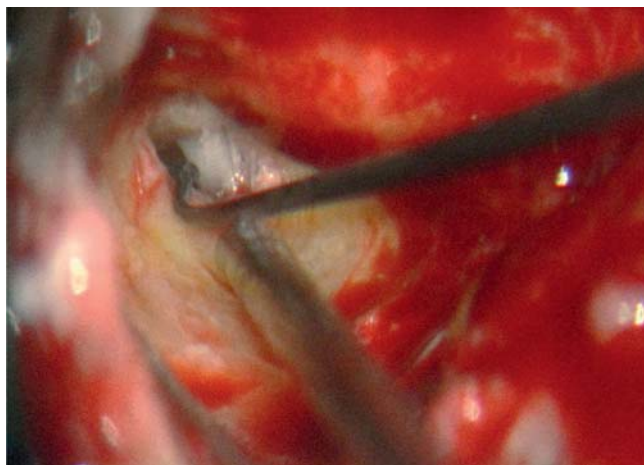
Согласно проведенному опросу, функциональный уровень качества жизни наблюдаемых пациентов во внеприступный период составил от 4 до 6 баллов (по шестибальной шкале), что свидетельствует о значительном снижении качества жизни.

У всех пациентов наблюдалось снижение слуха по нейросенсорному типу. По данным тональной пороговой аудиометрии, согласно Международной классификации степеней тугоухости, выявлено: II степень тугоухости – у 9 пациентов, III степень – у 7 пациентов, IV степень – у 4 пациентов. В послеоперационном периоде через 12 месяцев после операции у 12 пациентов слух остался на дооперационном уровне, улучшение слуха отмечено у 2 пациентов на 20–25 дБ. Снижение слуха выявлено у 6 пациентов от 10 дБ до 30 дБ.

У 10 пациентов приступов головокружения после операции не отмечено. У 6 пациентов приступы головокружения стали редкими, существенно сократилась длительность головокружения и уменьшилась интенсивность головокружения, у большинства пациентов приступы головокружения не сопровождались вегетативными проявлениями. У 4 пациентов после операции характер приступов головокружения остался без изменений.

Ушной шум до хирургического вмешательства беспокоил всех пациентов. После операции в 80% случаев шум в ухе не изменился, 4 пациента отметили уменьшение интенсивности ушного шума.

- **Рисунок 2.** Пересечение верхнего вестибулярного нерва (стрелкой указан верхний вестибулярный нерв)
- **Figure 2.** Crossing of the upper vestibular nerve (arrow pointing to the upper vestibular nerve)



Расширен внутренний слуховой проход транслабиринтным доступом. Пересекается верхний вестибулярный нерв.

В послеоперационном периоде в течение недели пациенты предъявляли жалобу на заложенность оперированного уха, которая была обусловлена наличием геморрагического экссудата в барабанной полости. В случае сохранения экссудата в барабанной полости свыше 7 дней проводилась тимпанопункция. Через месяц при отомикроскопии патологических изменений не выявлено.

Пяти пациентам была выполнена транслабиринтная вестибулярная нейрэктомия. Средний возраст пациентов составил 48 лет, из них женщин – 3, мужчин – 4. У всех пациентов в анамнезе ранее была выполнена слухосохраняющая операция: хордоплексусэктомия, дренирование эндолимфатического мешка, после которой сохранялись рецидивирующие головокружения. Давность операции составила от 1 года до 10 лет. В послеоперационном периоде приступов головокружения не наблюдалось ни у одного пациента за весь период наблюдения. У одного пациента отмечена невропатия лицевого нерва, развившаяся вследствие послеоперационного отека. Функция лицевого нерва полностью восстановилась в течение года. У одного пациента отмечена ликворея, что потребовало повторного ревизионного вмешательства. Инфекционных осложнений ни в одном случае зарегистрировано не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение болезни Меньера проводится в тех случаях, когда консервативное лечение безуспешно. Операция на эндолимфатическом мешке является наиболее распространенным методом лечения, преимуществом которого является сохранение структур внутреннего уха, а также сохранение остаточного слуха. В нашем исследовании у 50% пациентов рецидива головокружения не отмечено после дренирования эндолимфатического мешка.

Удовлетворительный результат после дренирования эндолимфатического мешка получен в 30% случаев. Таким образом, эффективность дренирования эндолимфатического мешка в нашем исследовании составила 80%. Практически у половины пациентов слух сохранился на дооперационном уровне. Отмечено, что у пациентов с рецидивом головокружения после дренирования эндолимфатического мешка слух продолжал ухудшаться от приступа к приступу. Данный вид операции не воздействует на ушной шум, хотя в 20% случаев пациенты отметили уменьшение шума, вероятно, это связано с уменьшением давления в эндолимфатическом пространстве.

При безуспешности всех возможных методов лечения пациентам выполнена вестибулярная нейрэктомия транслабиринтным доступом. За период наблюдения в нашем исследовании у пациентов приступы головокружения не возобновлялись. Известно, что данный вид хирургического вмешательства является наиболее эффективным методом, но сопровождается высоким риском осложнений, таких как ликворея, невропатия лицевого нерва, развитие менингита, поэтому необходима высокая квалификация хирурга.

При решении вопроса о хирургическом лечении пациентов с болезнью Меньера необходим индивидуаль-

ный подход. Первым этапом проводится дренирование эндолимфатического мешка. Если после данного вида хирургического вмешательства получен неудовлетворительный результат, то пациентам показан деструктивный метод лечения – вестибулярная нейрэктомия транслабиринтным доступом.

## ВЫВОДЫ

Способы хирургического вмешательства имеют определенные показания в каждом конкретном случае при лечении пациентов с болезнью Меньера. Дренирование эндолимфатического мешка позволяет сохранить или улучшить слух при ранней диагностике и своевременном лечении, но эффективность составляет 80%. Транслабиринтная нейрэктомия является способом выбора при отсутствии слуха на пораженной стороне, но при этом возрастает риск повреждения лицевого нерва, ликвореи, менингита. Оптимальная тактика лечения пациентов с болезнью Меньера заключается в ступенчатом подходе от наиболее щадящих методов лечения до деструктивных вмешательств, с учетом возраста пациента и сохранности слуховой функции.



Поступила/Received 05.03.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Левина Ю.В. Болезнь Меньера: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium Medicum*. 2016;18(3):107–116. [Paltchun V.T., Guseva A.L., Levina Y.V. Ménière's disease: epidemiology, etiology, diagnostics, management. *Consilium Medicum*. 2016;18(3):107–16.] (In Russ.)
2. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть III. М. 2018: 61. [Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A. Morbidity of the adult population of Russia in 2017. Statistical materials. Part III. M. 2018: 61.] (In Russ.)
3. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В., Белякова Л.В., Бабайкова Е.В., Янюшкина Е.В. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Меньера. М.: СПб, 2016: 22. [Kryukov A.I., Kunel'skaya N.L., Garov E.V., Belyakova L.V., Babaikova E.V., Yanyushkina E.V. et al. Clinical recommendations. Meniere's disease. M.-SPb, 2016: 22.] (In Russ.)
4. Lopez-Escamez J.A., Carey J., Chung W.-H., Goebel J.A., Magnusson M., Mandalà M., Newman-Toker D.E., Strupp M., Suzuki M., Trimbaldi F., Bisdorff A. Diagnostic criteria for Ménière's disease. Consensus document of the Bárány Society, the Japan Society for Equilibrium Research, the European Academy of Otolology and Neurology (EAONO), the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) and the Korean Balance Society. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2016 Jan-Feb;67(1):1-7.
5. Замерград М.В., Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Мельников О.А., Морозова С.В. Диагностика системного головокружения в амбулаторной практике. *Неврологический журнал*. 2014;19(2):23–29. [Zamergrad M.V., Parfenov V.A., Yakhno N.N., Melnikov O.A., Morozova S.V. Systemic vertigo diagnostics in ambulatory practice. *Neurological journal [Nevrologicheskij zhurnal]*. 2014;19(2):23–29.] (In Russ.)
6. Морозова С.В. Диагностика и лечение головокружения. *Фарматека*. 2009;15:36–42. [Morozova S.V. Diagnostics and treatment of vertigo. *Pharmateka [Farmateka]*. 2009;15:36–42.] (In Russ.)
7. Kitahara T., Kubo T., Okumura S., Kitahara M. Effects of endolymphatic sac drainage with steroids for intractable Ménière's disease: a long-term follow-up and randomized controlled study. *Laryngoscope*, 2008;118:854–861.
8. Sood A.J., Lambert P.R., Nguyen S.A., Meyer T.A. Endolymphatic sac surgery for Ménière's disease: a systematic review and meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2014;35:1033–1045.
9. Saliba I., Gabra N., Alzahrani M., Berbiche D. Endolymphatic duct blockage: a randomized controlled trial of a novel surgical technique for Ménière's disease treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152:122–129.
10. De La Cruz A., Borne Teufert K., Berliner K. Transmastoid labyrinthectomy versus translabyrinthine vestibular nerve section: does cutting the vestibular nerve make a difference in outcome? *Otol Neurotol*. 2007;28:801–808.
11. Alarcon A.V., Hidalgo L.O., Arevalo R.J. Labyrinthectomy and vestibular neurectomy for intractable vertiginous symptoms. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2017;21(2):184–90.
12. Monsell E.M., et al. Committee on Hearing and Equilibrium of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery: Guidelines for the Diagnosis and Evaluation of Therapy in Ménière's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113(3):181–185.
13. Гуля Э.Дж., По Д.С., Минор Л.Б. Хирургия уха Гласскока – Шамбо: 2 т.: пер. с англ. под ред. С.А. Карпищенко. 2015. 596 с. [Gulya A.J., Poe D.S., Minor L.B. Glasscock-Shambaugh Surgery of the Ear 2 t.: translation from English edited by S.A. Karpishchenko. 2015. 596 p.] (In Russ.)

# Тканеинженерный подход

## К ЗАКРЫТИЮ СТОЙКИХ ПЕРФОРАЦИЙ БАРАБАННОЙ ПЕРЕПОНКИ

**В.М. СВИСТУШКИН<sup>1</sup>, П.С. ТИМАСHEV<sup>2</sup>, А.В. ЗОЛотова<sup>1</sup>, Ж.Т. МОКОЯН<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр.1

<sup>2</sup> Институт регенеративной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр.1

### Информация об авторах:

**Свистушкин Валерий Михайлович** – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Тимашев Петр Сергеевич** – д.х.н., профессор, директор Института регенеративной медицины Федерального государственного авто-

номного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (916)782-07-67; e-mail: timashev.peter@gmail.com  
**Золотова Анна Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (985)996-45-07; e-mail: zolotova.anna.vl@gmail.com  
**Мокоян Жанна Тиграновна** – ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (915)366-16-64; e-mail: god\_zhan@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Данная статья посвящена тканеинженерному подходу к закрытию стойких перфораций барабанной перепонки. В статье представлен краткий обзор литературы, посвященный различным направлениям тканевой инженерии барабанной перепонки на современном этапе.

**Ключевые слова:** тканевая инженерия барабанной перепонки, стойкие перфорации барабанной перепонки, скаффолд, факторы роста

**Для цитирования:** Свистушкин В.М., Тимашев П.С., Золотова А.В., Мокоян Ж.Т. Тканеинженерный подход к закрытию стойких перфораций барабанной перепонки. *Медицинский совет*. 2019; 8: 132-136. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-132-136>.

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

# Tissue engineering approach

## TO THE CLOSURE OF CHRONIC TYMPANIC MEMBRANE PERFORATIONS

**Valery M. SVISTUSHKIN<sup>1</sup>, Petr S. TIMASHEV<sup>2</sup>, Anna V. ZOLOTOVA<sup>1</sup>, Zhanna T. MOKOYAN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

<sup>2</sup> Institute of Regenerative Medicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

### Author credentials:

**Svistushkin Valery Mikhailovich** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Timashev Petr Sergeyevich** – Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, Director of the Institute of Regenerative Medicine of the Federal State Autonomous Educational

Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (916)782-07-67; e-mail: timashev.peter@gmail.com  
**Zolotova Anna Vladimirovna** – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the

Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (985)996-45-07; e-mail: zolotova.anna.vl@gmail.com  
**Mokoyan Zhanna Tigranovna** – Assistant of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (915)366-16-64; e-mail: god\_zhan@mail.ru

The article is devoted to the tissue engineering approach to the chronic perforations closure. This paper contains a short literature review of contemporary tissue engineering techniques for the tympanic membrane.

**Keywords:** tissue engineering of the tympanic membrane, chronic tympanic membrane perforations, scaffold, growth factors

**For citing:** Svistushkin V.M., Timashev P.S., Zolotova A.V., Mokoyan Z.T. Tissue-engineering approach to closure of persistent eardrum perforations. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 132-136. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-132-136>.

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

Процесс восприятия звуков складывается из трансформации механической энергии звуковых волн в биомеханический сигнал, который стимулирует специфические рецепторы, создающие нервный импульс. Этот процесс начинается с колебания барабанной перепонки под воздействием акустического давления [1]. Барабанная перепонка (БП) в своей большей натянутой части имеет трехслойную структуру, наружный эпидермальный слой представлен кератиноцитами, средний фиброзный слой содержит фибробласты и коллаген II и III типа, внутренний эпителиальный представлен плоским неороговевающим эпителием. Механические параметры барабанной перепонки, такие как упругость и эластичность, определяют средний фиброзный слой барабанной перепонки, в котором также можно выделить два слоя в зависимости от направления волокон. Внутренние волокна направлены циркулярно и представлены в основном коллагеном III типа, а наружные, радиально направленные, состоят в основном из коллагена II типа [2]. Барабанная перепонка не является однородной структурой, ее толщина варьирует от 30 до 150 мкм [3].

Ведущей причиной нарушения звукопроводения, или кондуктивной тугоухости, является нарушение целостности барабанной перепонки вследствие травмы или воспалительного процесса в среднем ухе [4]. Острые перфорации барабанной перепонки часто закрываются самостоятельно, однако, по разным данным, в 6–24% случаев становятся стойкими [5]. Это приводит к снижению слуха и к развитию хронического воспаления в среднем ухе, которое сопровождается периодическими выделениями из уха, болью в ухе, ушным шумом, головокружением.

В Центральном федеральном округе России в 2018 г. в структуре заболеваемости, по данным оториноларингологических стационаров, было зарегистрировано 37 861 случай госпитализации пациентов с заболеваниями среднего уха (в эту группу входят хронический средний отит и его осложнения), при этом летальность в этой группе составила 19 пациентов, из которых 17 случаев приходится на послеоперационную летальность.

По современным представлениям, стойкое нарушение целостности барабанной перепонки является абсолютно хирургической патологией. В настоящее время лечение пациентов со стойкой перфорацией барабанной пере-

понки предполагает выполнение хирургического вмешательства, направленного на закрытие перфорации барабанной перепонки, – мирингопластики или тимпанопластики. Эти операции относятся к высокотехнологичным методам лечения, являются дорогостоящими и предполагают длительную тампонаду наружного слухового прохода (в среднем около 14 дней). Классический подход к пластическому закрытию стойких перфораций барабанной перепонки предполагает использование аутоклет пациента – фасции височной мышцы, хряща и перихондрия. При этом вероятность положительного морфофункционального результата хирургического лечения варьирует от 75 до 92%, зависит от многих факторов, в том числе толщины используемого трансплантата, опыта хирурга, тщательности дезэпидермизации краев перфорации, и не исключает возникновения реперфорации барабанной перепонки [6].

Среди предлагаемых альтернативных методов лечения пациентов со стойкими перфорациями барабанной перепонки на современном этапе активно изучаются методы тканевой инженерии [7, 8].

Согласно основному принципу тканевой инженерии, для регенерации тканей необходимо взаимодействие трех базовых компонентов: мультипотентных клеток, скаффолда и регуляторных факторов. Число опубликованных работ, посвященных закрытию стойких перфораций БП с использованием тканеинженерных подходов, за последние 5 лет превышает 70. Среди них преобладают работы с использованием скаффолдов и регуляторных факторов, лишь 9 экспериментальных работ посвящены клеточным технологиям [9].

Скаффолд представляет собой соединительнотканый матрикс, обеспечивающий механический каркас для клеток и участвующий в регуляции дифференцировки клеток. Скаффолды, в свою очередь, подразделяются на биodeградируемые и биостабильные. Важным фактором для регенерации является соответствие биомеханических параметров используемого скаффолда параметрам межклеточного матрикса восстанавливаемой ткани. Так, например, для восстановления менее упругих тканей могут использоваться гелеобразные формы скаффолда. Чаще всего для закрытия перфораций барабанной перепонки применяются скаффолды на основе коллагена [10].

Основное разнообразие описанных в литературе тканеинженерных методик сводится к использованию различных регуляторных и ростовых факторов. В некоторых работах такие вещества используются изолированно в форме специальных капель, в других – являются лишь частью тканеинженерного конструкта [10].

Выделяют следующие основные проблемы, препятствующие регенерации барабанной перепонки: отсутствие структурной опоры, недостаточный ангиогенез, дефицит межклеточного матрикса, который ведет к недостаточной клеточной адгезии [10].

Тканевая инженерия оперирует двумя возможными подходами: «in vitro», предполагающий создание готового конструкта в специальных тканевых культурах и биореакторах, и «in vivo» [8].

Согласно основным канонам регенеративной медицины восстановление барабанной перепонки может быть достигнуто тремя способами: 1) создание на основе скаффолда, факторов роста и стволовых клеток конструкта для последующего закрытия дефекта; 2) введение в дефект скаффолда с последующим нанесением факторов роста в форме капель; 3) введение в дефект скаффолда, предварительно пропитанного раствором факторов роста [11].

Зарубежными авторами проведен ряд исследований, доказывающих эндогенный регенеративный потенциал барабанной перепонки. Согласно результатам, в области фиброзного кольца барабанной перепонки и рукоятки молоточка обнаружены фибробласты [12]. Данный вывод позволяет воспользоваться методикой тканевой инженерии *in situ*, то есть использовать лишь два компонента – скаффолд и регуляторный фактор для эффективного закрытия стойкой перфорации барабанной перепонки.

Процессы регенерации в барабанной перепонке несколько отличаются от других тканей, что обусловлено отсутствием опоры для миграции эпителиальных клеток. Именно по этой причине цель хирургических вмешательств сводится к воссозданию этой опоры посредством использования различных доступных аутоклеток пациента (фасции, хряща, перихондрия). Тканеинженерный подход сфокусирован на поиске новых материалов, близких по механическим свойствам к барабанной перепонке, и их использовании в качестве скаффолдов для достижения лучшей регенерации. Среди известных скаффолдов выделяют децеллюляризованные ткани и полимеры.

Децеллюляризованные ткани получают посредством удаления клеток из алло- и ксенографтов. Децеллюляризация позволяет сохранить большинство биологических и механических свойств межклеточного матрикса используемой ткани. Среди описанных скаффолдов такого типа выделяют децеллюляризованный коллаген (трупный или из свиной брюшины), препарат децеллюляризованной дермы (человеческий), препарат децеллюляризованного подслизистого слоя стенки тонкого кишечника (свиной) и др. [10]. В большинстве описанных работ децеллюляризованные матриксы использовались в условиях эксперимента, лишь препарат Аллодерм изучался в клиническом исследовании [13].

Использование децеллюляризованных алло- и ксено-трансплантатов в клинической практике весьма ограничено безопасностью и этическими аспектами. [14].

Таким образом, полимеры обладают существенными преимуществами. Размер, форма и структура полимерных скаффолдов переменны и могут быть изменены в зависимости от необходимых механических параметров. Более того, в настоящее время разработаны биосовместимые и биodeградируемые скаффолды, использование которых считается наиболее безопасным. При этом полимеры не способны полностью воспроизводить структуру нативной барабанной перепонки [9, 10].

На сегодняшний день количество работ, посвященных исследованию эффективности использования различных полимерных скаффолдов, наиболее велико среди работ в области регенеративной медицины барабанной перепонки. Несколько зарубежных клинических работ посвящено использованию желатиновой губки в сочетании с факторами роста [15]. По результатам проведенных исследований получены данные о биосовместимости данного материала, а также более быстром закрытии дефектов барабанной перепонки. Другой полимер (полилизин полимеризованный с латексом) использовался в качестве материала для тампонады наружного слухового прохода после традиционной тимпанопластики с использованием фасции височной мышцы, в ходе данной работы был отмечен выраженный ангиогенез и быстрая васкуляризация неомембраны [16]. Достаточное количество экспериментальных работ посвящено сокращению времени закрытия перфорации барабанной перепонки, а также восстановлению трехслойной структуры барабанной перепонки при использовании фиброина шелка для закрытия перфораций барабанной перепонки [17]. Также австралийскими авторами запатентована искусственная барабанная перепонка, созданная из фиброина шелка, которая рекомендуется для постоянного использования у пациентов, отказывающихся от хирургического вмешательства [18].

Еще одним полимерным материалом, активно изучаемым и в других областях тканевой инженерии, является хитозан. Хитозан представляет собой мукополисахарид, обладающий антибактериальными свойствами. Водорастворимые и водостойкие формы хитозана доказано усиливают регенерацию кожи, костной ткани и печени. В литературе представлены в основном экспериментальные сравнительные исследования, в ходе которых выявлено более быстрое закрытие острых и подострых перфораций барабанной перепонки, более плотная укладка коллагена в восстановленной ткани при использовании хитозана [19–21].

Использование полимера гиалуроновой кислоты, несмотря на высокую эффективность, по данным экспериментальных работ, не привело к более быстрому заживлению перфорации в клинических исследованиях [22].

Другой полимер, альгинат, полученный из морских водорослей, который использовался в экспериментальных работах, требует дальнейшего изучения безопасности [23].

Немаловажным компонентом тканеинженерного подхода являются факторы роста, стимулирующие миграцию и пролиферацию клеток [7, 10]. Выделяют пять основных факторов роста: эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста b (TGF-b). В тканевой инженерии барабанной перепонки большинство исследований посвящено использованию ростовых факторов из первых двух групп. Эти биомолекулы, как упоминалось выше, могут использоваться в форме капель или устанавливаться вместе со скаффолдом.

Эпидермальный фактор роста стимулирует синтез ДНК, РНК, белков и гиалуроновой кислоты. Более того, существует высокая аффинность рецепторов к EGF в эпителиальных и стромальных клетках барабанной перепонки. Несмотря на то что количество рецепторов к EGF не увеличивается при возникновении дефекта, именно ингибирование этих рецепторов приводит к формированию стойкой перфорации барабанной перепонки [24].

Тем не менее при применении эпидермального фактора роста было отмечено развитие осложнений, в том числе и формирование холестеатомы [25].

Наиболее часто используемым и хорошо изученным среди семейства факторов роста фибробластов является основной фактор роста фибробластов b (FGF-b). Данный фактор роста вырабатывается после травмирования барабанной перепонки и усиливает регенерацию посредством активации различных механизмов. Основным фактор роста фибробластов работает преимущественно в наружном слое, где отмечается наибольшая концентрация специфических рецепторов к нему, однако эти рецепторы также расположены и в клетках внутреннего слоя барабанной перепонки [26]. В настоящее время эффективность использования фактора роста фибробластов при закрытии острых и стойких перфораций барабанной перепонки, в том числе и в комбинации с различными скаффолдами, доказана во многих экспериментальных работах [27, 28].

В ходе экспериментальной работы Nakuba получены данные о восстановлении трехслойной структуры барабанной перепонки при использовании желатинового скаффолда и фактора роста фибробластов. При этом положительный результат был достигнут у 100% живот-

ных основной группы, в то время как в контрольной группе, где использовался только желатиновый гель, полноценное закрытие дефекта наблюдалось у 61% [29].

Особый интерес представляют результаты пилотных клинических исследований. Так, в одной из опубликованных работ при прямой аппликации фактора роста фибробластов на края подострой перфорации БП у 11 из 12 пациентов произошло полное закрытие дефекта, в группе контроля спонтанное закрытие было отмечено лишь у 9 из 17 пациентов [30].

В рандомизированном клиническом исследовании Kanemaru оценивал эффективность закрытия больших стойких дефектов барабанной перепонки с применением фактора роста фибробластов и коллагеновой губки. В основной группе после деэпидермизации краев перфорации дефект укрывался истонченным фрагментом желатиновой губки, пропитанной раствором фактора роста фибробластов, и фиксировался фибриновым клеем, в контрольной группе закрытие дефекта не проводилось. Полное закрытие дефекта наблюдалось у 52 из 53 пациентов основной группы и лишь у 1 из 10 пациентов контрольной группы [31].

Использование тканеинженерных клеточных технологий в настоящее время весьма ограничено и сводится лишь к экспериментальным исследованиям. В тканевой инженерии барабанной перепонки это обусловлено, с одной стороны, наличием ряда возможных труднопрогнозируемых побочных явлений, дороговизной испытаний и этическими аспектами, а с другой стороны, эндогенным регенеративным потенциалом барабанной перепонки и отсутствием острой необходимости использования стволовых клеток.

Таким образом, на современном этапе применение тканеинженерного подхода к закрытию стойких перфораций барабанной перепонки представляется весьма актуальным. Преимуществами тканеинженерного подхода, по сравнению с классическим, является сохранение аутоканей пациента, уменьшение времени пребывания пациента в стационаре, экономическая выгода. Особенно перспективным является дальнейшее исследование эффективности и безопасности применения комбинации скаффолдов и факторов роста.



Поступила/Received 05.03.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Salih W.H.M., Muyschondt P.G.G. & Dirckx J.J.J. Tympanic membrane pressure buffering function at quasi-static and low-frequency pressure variations. *Hearing Research*. 2017;353:49–56.
- Knutsson J., Bagger-Sjöbäck D., Von Unge M. Collagen type distribution in the healthy human tympanic membrane. *Otol Neurotol*. 2009;30(12):25–29.
- Volandri G., Di Puccio F., Forte P., Carmignani C. Biomechanics of the tympanic membrane. *J Biomech*. 2011;44(12):19–36.
- Косяков С.Я., Пчеленок Е.В. Современные подходы к лечению хронического гнойного среднего отита с холестеатомой. *Вестник оториноларингологии*. 2014;6:4–7. [Kosyakov S.Ya., Pchelenok E.V. Modern approaches to the treatment of chronic otitis with cholesteatoma. *Herald of Otorhinolaryngology [Vestnik otorinolaringologii]*. 2014;6:4–7.] (In Russ).
- Плужников М.С., Дискаленко В.В., Курмашова Л.М. Современное состояние проблемы хирургической реабилитации больных с хроническими воспалительными заболеваниями среднего уха. *Вестник оториноларингологии*. 2006;5:63–66. [Pluzhnikov M.S., Diskalenko V.V., Kurmashova L.M. Modern state of the problem of surgical rehabilitation of patients with chronic inflammatory diseases of the middle ear. *Herald of Otorhinolaryngology [Vestnik otorinolaringologii]*. 2006;5:63–66.] (In Russ).
- Гаров Е.В., Сидорина Н.Г., Зеленкова В.Н., Лаврова А.С., Н.Р. Акмудиева. Анализ эффективности тимпанопластики у больных хроническим перфоративным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2014;6:8–11. [Garov E.V., Sidorina N.G., Zelenkova V.N., Lavrova A.S., Akmudieva N.R. Analysis of the effectiveness of tympanoplasty in patients with chronic otitis. *Herald of Otorhinolaryngology [Vestnik otorinolaringologii]*. 2014;6:8–11.] (In Russ).
- Teh B.M., Marano R.J., Shen Y., Friedland P.L., Dilley R.J., & Atlas M.D. Tissue Engineering of the Tympanic Membrane. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2013;19(2):116–132.

8. Lott D.G. & Janus J.R. Tissue Engineering for Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89(12):1722–1735.
9. Hong P., Bance M. & Gratzner P.F. Repair of tympanic membrane perforation using novel adjuvant therapies: A contemporary review of experimental and tissue engineering studies. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013;77(1):3–12.
10. Villar-Fernandez M.A. & Lopez-Escamez J.A. Outlook for tissue engineering of the tympanic membrane. *Audiology Research*. 2015;5(1):9–19.
11. Immich A.P.S., Pennacchi P.C., Naves A.F., Felisbino S.L., Boemo R.L., Maria-Engler S.S. & Catalan, L.H. Improved tympanic membrane regeneration after myringoplastic surgery using an artificial biograft. *Materials Science and Engineering: C*. 2017;73:48–58.
12. Knutsson J., Von Unge M., Rask-Andersen H. Localization of progenitor stem cells in the human tympanic membrane. *Audiol Neurotol*. 2011;16:63–69.
13. Benecke J.E. Tympanic Membrane Grafting With AlloDerm. *The Laryngoscope*. 2001;111(9):1525–1527.
14. Schwarz D., Pazen D., Gosz K., Schwarz S., Nünning M., Gostian A.-O. Beutner D. Acoustic Properties of Collagenous Matrices of Xenogenic Origin for Tympanic Membrane Reconstruction. *Otology & Neurology*. 2016;37(6):692–697.
15. Hong P., Bance M., Gratzner P.F. Repair of tympanic membrane perforation using novel adjuvant therapies: a contemporary review of experimental and tissue engineering studies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013; 77:3–12.
16. Mota C., Danti S., D'Alessandro D., Trombi L., Ricci C., Puppi D. et al. Multiscale fabrication of biomimetic scaffolds for tympanic membrane tissue engineering. *Biofabrication*. 2015;7(2):15–19.
17. Shen Y., Redmond S.L., Teh B.M., Yan S., Wang Y., Atlas M.D., et al. Tympanic membrane repair using silk fibroin and acellular collagen scaffolds. *Laryngoscope*. 2013;123(19):76–82.
18. Rodney C. Perkins, inventor. Synthetic tympanic membrane. United States patent. US 4077069. 1977 Jan 14.
19. Kim J.H., Bae J.-H., Lim K.T., Choung P.H., Park J.S., Choi S.J., et al. Development of water-insoluble chitosan patch scaffold to repair traumatic tympanic membrane perforations. *J Biomed Mater Res A*. 2009;90(4):46–55.
20. Kim J., Choi S., Park J., Lim K.T., Choung P.H., Kim S.W., et al. Tympanic membrane regeneration using a water-soluble chitosan patch. *Tissue Eng A*. 2010;16(2):25–32.
21. Kim J., Kim S., Choi S., Lim K.T., Lee J.B., Seonwoo H., et al. A healing method of tympanic membrane perforations using three-dimensional porous chitosan scaffolds. *Tissue Eng A*. 2011;17(27):63–72.
22. Saliba I., Woods O. Hyaluronic acid fat graft myringoplasty: a minimally invasive technique. *Laryngoscope*. 2011;121(3):75–80.
23. Weber D.E., Semaan M.T., Wasman J.K., Beane R., Bonassar L.J., Megerian C.A. Tissue-engineered calcium alginate patches in the repair of chronic chinchilla tympanic membrane perforations. *Laryngoscope*. 2006;116(7):10–19.
24. Santa Maria P.L., Redmond S.L., Atlas M.D., Ghassemifar R. The role of epidermal growth factor in the healing tympanic membrane following perforation in rats. *Journal of Molecular Histology*. 2010;41(6):309–314.
25. Xie S., Wang X., Ren H., Liu X., Ren J., Liu W. HB-EGF expression as a potential biomarker of acquired middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol*. 2017;137(8):797–802.
26. Kakigi A., Uchida A., Nishimura M., Takeda T., Takeda S., Nakatani H. Expression of fibroblast growth factor receptors 1–4 in human chronic tympanic membrane perforation. *J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2010;71:67–70.
27. Kato M., Jackler R. Repair of chronic tympanic membrane perforations with fibroblast growth factor. *Otolaryngol Neck Surg*. 1996;115(5):38–47.
28. Fina M., Bresnick S., Baird A., Ryan A. Improved healing of tympanic membrane perforations with basic fibroblast growth factor. *Growth Factors*. 1991;5(2):65–72.
29. Hakuba N., Tabata Y., Hato N., Fujiwara T. and Gyo K. Gelatin Hydrogel With Basic Fibroblast Growth Factor for Tympanic Membrane Regeneration. *Otol Neurotol*. 2014;35(3):540–544.
30. Lou Z., Huang P., Yang J., Xiao J., Chang J. Direct application of bFGF without edge trimming on human subacute tympanic membrane perforation. *Am J of Otol*. 2016;2(37):156–161.
31. Kanemaru S.-I., Umeda H., Kitani Y., Nakamura T., Hirano S., Ito J. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. *Otol Neurotol*. 2011;32(12):18–23.

Рекомендован ВАК РФ

# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

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

• НОВОСТИ  
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)