

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | № 20

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

OTORHINOLARYNGOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

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

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
e-mail: khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова

Редакторы: Людмила Головина,
Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Реклама: reklama@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, г. Москва,
ул. Бакунинская, 71, стр. 10
e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25/26/27
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «Группа Ремедиум»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.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.

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.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»
Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.
Дата выхода в свет 11 ноября 2019 г.
Тираж 40 000 экз.
Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины. Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	08.02.2019
№2	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	20.02.2019
№3	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	28.02.2019
№4	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна</i>	15.03.2019
№5	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	20.03.2019
№6	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	05.04.2019
№7	Акушерство и Гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	09.04.2019
№8	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	20.04.2019
№9	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.05.2019
№10	Онкология <i>Гл. ред. вып. Давыдов Михаил Иванович</i>	20.06.2019
№11	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	15.06.2019
№12	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.08.2019
№13	Акушерство и Гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	20.09.2019
№14	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2019
№15	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	10.10.2019
№16	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Шляхто Евгений Владимирович</i>	30.09.2019
№17	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2019
№18	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.10.2019
№19	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	03.11.2019
№20	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	11.11.2019
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.12.2019



Founder and publisher:
 Remedium Group LLC

Editor in Chief:

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

Editorial office:

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov
 e-mail: khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Ksenia Kirillova

Editorial team: Lyudmila Golovina,
 Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Advertising: reklama@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

Bakuninskaya St, 71/10,
 Moscow, 105082, Russia
 e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25/26/27(multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of Remedium Group LLC: www.remedium.ru

Website of the journal: www.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
 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.

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

The Issue was sent to the printer on November 11, 2019.

The circulation is 40,000 copies. Free market price. The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists. The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



The list of thematic issues of the journal

№1	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	08.02.2019
№2	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	20.02.2019
№3	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Igor V. Maev</i>	28.02.2019
№4	Endocrinology <i>Ch. Ed. of Issue Marina V. Shestakova</i>	15.03.2019
№5	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Dmitriy A. Napalkov</i>	20.03.2019
№6	Therapy <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	05.04.2019
№7	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	09.04.2019
№8	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Valeriy M. Svistushkin</i>	20.04.2019
№9	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.05.2019
№10	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Mikhail I. Davydov</i>	20.06.2019
№11	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	15.06.2019
№12	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2019
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	20.09.2019
№14	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2019
№15	Pulmonology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey N. Avdeev</i>	10.10.2019
№16	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Evgeniy V. Shlyakhto</i>	30.09.2019
№17	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	31.10.2019
№18	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2019
№19	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	03.11.2019
№20	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey V. Ryazantsev</i>	11.11.2019
№21	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.12.2019

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционный состав:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялкова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гнусаев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Сания Колачек (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Франческо Савино (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляhto Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Sergey V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia)

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member of of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. of Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

B.M. Blokhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandendplas, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. VizeI, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gasilina, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

I.N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Il'ina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

I.A. Koroleva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

A.I. Kryukov, Dr. of Sci., Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. of Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mrktumyan, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

A.P. Rachin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

V.M. Svistushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

E.V. Shlyakhto, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia) (Saint Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD of Sci. (Med.), assistant-prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Беларусь) (*Surgery*)

Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. of Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

T.E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), assistant-prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

Francesco Savino, д.м.н., профессор, University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.G. Khil'kevich, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

I.S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

16+

Новости. Открытия и события	7
Актуальное в оториноларингологии	
С.В. Рязанцев, М.А. Будковская, Е.С. Артемьева, Н.Н. Хамгушкеева Полипозный риносинусит: основные аспекты противорецидивной терапии и восстановления носового дыхания	13
А.В. Гуров, М.А. Юшкина Особенности диагностики и лечения диффузного наружного отита	20
А.И. Крюков, А.Б. Туровский, И.Г. Колбанова, К.М. Мусаев, А.Б. Карасов Медикаментозный ринит – предотвратимое заболевание	27
М.Л. Дербенева, А.Л. Гусева Острые респираторные вирусные заболевания: современные подходы к диагностике и лечению	32
Е.Л. Савлевич, О.М. Курбачева Особенности течения полипозного риносинусита в сочетании с аллергическим ринитом	38
А.А. Корнеенков, С.В. Рязанцев, Е.Э. Вяземская Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий ..	45
А.И. Крюков, А.Б. Туровский, И.Г. Колбанова, К.М. Мусаев, А.Б. Карасов, Л.И. Данилюк Место муколитиков в лечении острого синусита	52
С. Рязанцев, И. Гогунская, Ю. Лымарь, Л. Романюк, Б. Биль, С. Пухлик, В. Правдивая, В. Лапшин, В. Кошля Эффективность и безопасность биластина в лечении круглогодичного аллергического ринита у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания	58
В.Т. Пальчун, А.В. Гуров, Т.К. Дубовая, А.Г. Ермолаев Гистологический анализ состояния небных миндалин при хроническом тонзиллите	68
Практика	
С.В. Рязанцев, М.А. Будковская, Е.С. Артемьева Опыт применения фитопрепарата Синупрет у пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом в послеоперационном периоде	73
С.А. Карпищенко, Г.В. Лавренова, А.С. Мильчакова Современный подход к комплексному лечению аллергического ринита	80
Ю.С. Преображенская, М.В. Дроздова, С.В. Рязанцев Принципы лечения острых средних отитов у детей на современном этапе	85
Школа оториноларинголога	
Г.С. Мальцева, О.Н. Гринчук Место антибактериальной терапии при стрептококковой инфекции	91
С.В. Рязанцев Лечение острых ринитов у детей	98
И.Н. Холодова Биорегуляционная системная медицина: от теории к практике	103
Диссертант	
А.В. Гуров, А.В. Ельчанинов, З.В. Мурзаханова Применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста при экспериментальной перфорации барабанной перепонки	108
Р.В. Шадлинская Роль гомеостатических нарушений в развитии генерализованных воспалительных заболеваний пародонта у больных большой β -талассемией	115
З.Н. Шарданов, С.А. Артюшкин, А.А. Кривопапов, Н.А. Шнайдер, А.Ю. Щербук, Ю.А. Щербук, А.И. Красикова Воспалительные заболевания лор-органов и ассоциированные с ними гнойно-септические внутричерепные осложнения в Кабардино-Балкарской Республике	121

Content

News. Discoveries and events	7
Actual in otorhinolaryngology	
S.V. Ryazantsev, M.A. Budkovaya, E.S. Artemyeva, N.N. Khamgushkeeva Rhinosinusitis with nasal polyps: main aspects of anti-relapse therapy and recovery of nasal breathing	13
A.V. Gurov, M.A. Yushkina Diagnosis and treatment of diffuse otitis externa	20
A.I. Kryukov, A.B. Turovskiy, I.G. Kolbanova, K.M. Musayev, A.B. Karasov Rhinitis medicamentosa – preventable disease	27
M.L. Derbeneva, A.L. Guseva Acute respiratory viral diseases: modern approaches to the diagnosis and treatment	32
E.L. Savlevich, O.M. Kurbacheva Features of the course of polypous rhinosinusitis combined with allergic rhinitis	38
A.A. Korneenkov, S.V. Ryazantsev, E.E. Vyazemskaya Calculation and interpretation of indicators of informativeness of diagnostic medical technologies ...	45
A.I. Kryukov, A.B. Turovskiy, I.G. Kolbanova, K.M. Musayev, A.B. Karasov, L.I. Danilyuk Place of mucolytics in the treatment of acute sinusitis	52
S. Ryazantsev, I. Gogunskaya, I. Lyamar, L. Romanyuk, B. Bil, S.Pukhlik, V. Pravdyva, V. Lapshyn, V. Koshlia The Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis in Patients with Moderate and Severe Forms of the Disease. Comparison of bilastine 20 mg with desloratadine 5 mg ...	58
V.T. Pal'chun A.V. Gurov, T.K. Dubovaya, V.G. Ermolaev Histological examination of the palatine tonsils in chronic tonsillitis	68
Practice	
S.V. Ryazantsev, M.A. Budkovaya, E.S. Artemyeva Experience of using herbal medicine sinupret for patients with chronic maxillary sinusitis during the post-surgery period	73
S.A. Karpishchenko, G.V. Lavrenova, A.S. Mil'chakova A modern approach to the comprehensive treatment of allergic rhinitis	80
Y.S. Preobrazhenskaya, M.V. Drozdova, S.V. Ryazantsev, The foundation of treatment of otitis media in children on the modern stage	85
The school's of otorhinolaryngologist	
G.S. Maltseva, O.N. Grinchuk Role of antibiotic therapy in the treatment of streptococcal infection	91
S.V. Ryazantsev Treatment of acute rhinitis in children	98
I.N. Kholodova Bioregulatory system medicine: from theory to practice	103
Dissertant	
A.V. Gurov, A.V. El'chaninov, Z.V. Murzakhanova Application of blood plasma enriched with platelet derived growth factors in experimental perforation of the tympanic membrane	108
R.V. Shadlinskaya The role of homeostatic disorders in development of periodontal generalized inflammatory diseases in patients with β -thalassemia major	115
Z.N. Shardanov, S.A. Artjushkin, A.A. Krivopalov, N.A. Shnyder, A.Yu. Shcherbuk, Y.A. Shcherbuk, A.I. Krasikova Inflammatory diseases of ENT organs and purulent-septic intracranial complications associated with them in the Kabardino-Balkarian Republic	121

Полипозный риносинусит: основные аспекты противорецидивной терапии и восстановления носового дыхания

С.В. Рязанцев, ORCID: 0000-0003-1710-3092, e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru
М.А. Будковская , ORCID: 0000-0003-0219-1413, e-mail: marina-laptijova@yandex.ru
Е.С. Артемьева, ORCID: 0000-0002-1465-5804, e-mail: e.s.artemyeva@gmail.com
Н.Н. Хамгушкеева, ORCID: 000-0002-4276-651X, e-mail: nataliyalor@gmail.com

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

Резюме

Цель исследования: повышение эффективности противорецидивной терапии хронического полипозного риносинусита (ПРС) для создания стойкой продолжительной ремиссии в отдаленном послеоперационном периоде.

Пациенты и методы исследования. Обследовано 60 пациентов с тотальным распространением полипозного процесса в полости носа и околоносовых пазухах. Всем пациентам выполнена эндоскопическая полисинусотомия, через 3 нед. после оперативного вмешательства назначена базовая противорецидивная терапия ПРС в виде интраназального спрея Назонекс по 400 мкг/сут на 6 мес. в сочетании с ирригацией изотоническими солевыми растворами. При этом 30 пациентам спустя 1,5 мес. после полисинусотомии дополнительно проведен короткий курс системной кортикостероидной терапии метилпреднизолоном, начиная с 20 мг/сут, в сочетании с омепразолом по 20 мг/сут на 14 дней. Субъективная оценка состояния пациентов проведена по анкетированию, для объективной диагностики использована акустическая ринометрия и КТ околоносовых пазух.

Результаты исследования. Одновременное назначение короткого курса кортикостероидной терапии в сочетании с пролонгированным интраназальным применением спрея Назонекс у больных ПРС в послеоперационном периоде способствовало наиболее быстрому субъективному улучшению носового дыхания. Комбинированная схема у 27 (90%) обследуемых показала статистически значимое улучшение внутриносовой аэродинамики ($p < 0,05$) через 2 мес. после полисинусотомии по результатам акустической ринометрии, средний показатель МППС1 составил $0,67 \pm 0,04 \text{ см}^2$ до и после пробы с деконгестантом. У 13 больных (44,3%), получавших только интраназальные кортикостероиды, реактивный отек со стороны слизистой оболочки носа носил более выраженный характер, что способствовало формированию зон патологического сужения носовых проходов и снижению показателя МППС1 до $0,43 \pm 0,04 \text{ см}^2$ до пробы с деконгестантом. Спустя 2 года после хирургического лечения у больных, проходивших комбинированный курс кортикостероидной терапии, по сравнению с пациентами, получавшими только монотерапию интраназальными кортикостероидами, установлено отсутствие рецидивов полипозного процесса в 86,7% случаев (26 человек) против 66,7% (20 человек, получавших только интраназальные кортикостероиды).

Ключевые слова: полипозный риносинусит, кортикостероиды, хирургическое лечение, мометазона фураат, носовое дыхание

Для цитирования: Рязанцев С.В., Будковская М.А., Артемьева Е.С., Хамгушкеева Н.Н. Полипозный риносинусит: основные аспекты противорецидивной терапии и восстановления носового дыхания. *Медицинский совет.* 2019;(20):13-18. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-13-18.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rhinosinusitis with nasal polyps: main aspects of anti-relapse therapy and recovery of nasal breathing

Sergey V. Ryazantsev, ORCID: 0000-0003-1710-3092, e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru
Marina A. Budkovaya , ORCID: 0000-0003-0219-1413, e-mail: marina-laptijova@yandex.ru,
Elena S. Artemyeva, ORCID: 0000-0002-1465-5804, e-mail: e.s.artemyeva@gmail.com
Nataliia N. Khamgushkeeva, ORCID: 000-0002-4276-651X, e-mail: nataliyalor@gmail.com

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

Abstract

Objective. This study was conducted to increase effectiveness of anti-relapse therapy of chronic rhinosinusitis with polyps to create a stable long-term remission in the long-term postoperative period.

Patients and research methods. 60 patients with total spread of polyposis process in the nasal cavity and paranasal sinuses were examined. All patients underwent endoscopic polysinusotomy and 3 weeks after surgery, basic anti-relapse therapy of PRS in the form of nasonex intranasal spray of 400 mcg/day for 6 months in combination with irrigation with isotonic salt solutions was prescribed. At the same time, 30 patients 1.5 months after polysinusotomy were additionally given a short course of systemic corticosteroid therapy with Methylprednisolone, starting at 20 mg/day in combination with Omeprazole at 20 mg/day for 14 days. Subjective assessment of the patients' condition was carried out by questionnaire, for objective diagnosis acoustic rhinometry and CT of the paranasal sinuses were used.

Results. Simultaneous administration of a short course of corticosteroid therapy in combination with prolonged intranasal use of Nasonex spray in patients with nasal polyps in the postoperative period contributed to the most rapid subjective improvement of nasal breathing. The combined scheme in 27 (90%) subjects showed a statistically significant improvement in intra-nasal aerodynamics ($p < 0.05$) 2 months after polypsinotomy according to the results of acoustic rhinometry, the average MPPS1 was $0.67 \pm 0,04$ cm² before and after the decongestant test. In 13 patients (44,3%) who received only intranasal corticosteroids reactive edema from the nasal mucosa were more pronounced, which contributed to the formation of zones of pathological narrowing of the nasal flow and a decrease in МППС1 to $0.43 \pm 0,04$ cm² to test with decongestant. 2 years after surgical treatment in patients undergoing a combined course of corticosteroid therapy in relation to patients receiving only monotherapy with intranasal corticosteroids, there was no recurrence of polyposis in 86.7% of cases (26 patients), against 66.7% (20 patients), receiving only intranasal corticosteroids.

Keywords: rhinosinusitis with polyps, corticosteroids, surgical treatment, mometasone furoate, nasal breathing

For citation: Ryazantsev S.V., Budkovaya M.A., Artemieva E.S., Khamgushkeeva N.N. Rhinosinusitis with nasal polyps: main aspects of anti-relapse therapy and recovery of nasal breathing. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):13-18. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-13-18.

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

ВВЕДЕНИЕ

Полипозный риносинусит (ПРС) относится к хроническим воспалительным заболеваниям полости носа и околоносовых пазух. Основными отличительными признаками данной патологии являются образование и рецидивизирующий рост полипов, несмотря на проводимое хирургическое или консервативное лечение.

В России полипозный риносинусит выявляется у 1,5 млн человек [1]. В соответствии с зарубежным консенсуальным соглашением «European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polypsis 2012», данное заболевание выявляется у 2–4,3% населения Европы, однако частота встречаемости субклинических форм ПРС значительно выше и составляет около 32% от общей популяции [2].

Постепенное ухудшение носового дыхания вследствие длительного течения воспалительного процесса и обтурации носовых ходов полипами способствует формированию целого комплекса патологических состояний, таких как хроническая гипоксия, гемодинамические нарушения, психические и когнитивные расстройства, а также развитие тяжелого поражения бронхолегочной системы и снижение качества жизни пациентов [3].

Имеющиеся сведения о возможных причинах и патогенетических механизмах развития ПРС на современном этапе не позволяют выбрать единый оптимальный и высокоэффективный метод лечения данной патологии и получить полный контроль над заболеванием [2, 4, 5].

В соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями, интраназальные кортикостероиды представляют собой препараты первой линии для лечения ПРС, а также составляют основу практически всех комбинированных схем лечения данной патологии и профилактики ее рецидивов после хирургического лечения [2, 5].

В ряде клинических исследований неоднократно доказана высокая эффективность данных препаратов в отношении уменьшения в размерах полипозной ткани при назначении короткого курса интраназальных кортикостероидов продолжительностью до 4 нед. и купирование основных клинических симптомов заболевания при

более длительном применении (более 12 нед.) за счет противовоспалительного, иммунодепрессивного и противоаллергического действия [2, 6, 7].

Среди препаратов данной группы, представленных на современном фармацевтическом рынке, спрей Назонекс уже более 20 лет является интраназальным кортикостероидом, рекомендованным для лечения ПРС у пациентов с 18 лет. Однако перечень показаний для назначения данного препарата значительно шире. Последний включает: лечение острого и обострений хронического синусита у пациентов с 12 лет, лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита у взрослых и детей старше 2 лет и профилактику сезонного аллергического ринита среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и детей старше 12 лет. Данные показания особенно актуальны в связи с многолетними дискуссиями по поводу влияния IgE-зависимой аллергической реакции на развитие, течение и рецидивирование полипозного риносинусита [8, 9].

Основным действующим веществом препарата Назонекс является мометазона фуруат, который обладает целым рядом преимуществ по отношению к другим интраназальным кортикостероидам, применяемым при лечении полипозного процесса [7].

Наиболее значимыми среди них являются: противовоспалительная активность, минимальное системное и местное побочное действие за счет низкой биодоступности, составляющей менее 1%, и быстрое развитие клинического эффекта, регистрируемое уже через 12 ч от начала приема [10]. Данный препарат выпускается в форме дозированного назального спрея (50 мкг/доза), оснащенного дозирующим устройством, позволяющим равномерно распределять лекарственное средство на поверхности слизистой оболочки полости носа.

Длительная терапия топическим кортикостероидом Назонекс, с одной стороны, способствует значительному уменьшению воспалительной инфильтрации слизистой оболочки, с другой стороны, с течением времени не вызывает снижения противовоспалительного эффекта проводимой кортикостероидной терапии [11].

Важным критерием безопасности применения спрея мометазона фуруата, неоднократно подтвержденным в

платцебо-контролируемых исследованиях, является отсутствие изменений эндогенной секреции кортизола в сыворотке крови пациентов. Данный аспект имеет важное значение для сохранения и поддержания функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [12].

Оптимальный профиль безопасности спрея Назонекс связан также с отсутствием развития атрофических изменений в слизистой оболочке полости носа и сохранением двигательной активности мерцательного эпителия при проведении длительных курсов лечения данным препаратом [10].

На сегодняшний день работы, касающиеся применения препарата мометазона фуората в качестве противорецидивной терапии полипозного риносинусита в виде монотерапии и в составе комбинированного лечения ПРС, занимают особое место в практической оториноларингологии. При этом исследования разнообразны по методологическим подходам и не всегда содержат достаточную доказательную базу [13, 14].

Целесообразность применения системных глюкокортикостероидов при лечении полипозного риносинусита продолжает также активно обсуждаться в ряде отечественных и зарубежных исследований [2, 4, 15].

Наш опыт использования коротких курсов системной кортикостероидной терапии в сочетании с длительным назначением интраназального кортикостероида мометазона показал высокую эффективность в отношении купирования основных назальных симптомов ПРС и сокращения размеров носовых полипов в короткие сроки, а выбранный режим дозирования системного кортикостероида позволил избежать развития гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой недостаточности и синдрома отмены по окончании курса лечения [5].

Суммируя предшествующий опыт коллег и результаты собственных наблюдений, можно сделать вывод о необходимости продолжения научного поиска новых или модернизации уже существующих методов лечения полипозного риносинусита для создания продолжительной клинической ремиссии данного заболевания.

Цель исследования: повышение эффективности противорецидивной терапии хронического полипозного риносинусита для создания стойкой продолжительной ремиссии в отдаленном послеоперационном периоде.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи обследовано 60 больных полипозным риносинуситом, имеющих поражение патологическим процессом полости носа и околоносовых пазух на 2/3 их объема (III стадия распространения полипозного процесса согласно классификации Г.З. Пискунова и С.З. Пискунова, 2002 г.). Данные пациенты поступили на плановое оперативное лечение в объеме эндоскопической полисинусотомии по причине неэффективности консервативной терапии, при этом у 17 пациентов хирургическое вмешательство выполнялось в сочетании с коррекцией дефор-

мации перегородки носа. Среди обследуемых количество мужчин составило 47 человек, а женщин – 13. Средний возраст больных в общей выборке составил $38,12 \pm 10,13$ года.

Критериями исключения из исследования были: возраст пациентов до 18 лет, одностороннее поражение патологическим процессом околоносовых пазух, опухолевые процессы, наличие непереносимости кортикостероидов, обострение гнойного процесса в полости носа и околоносовых пазухах, ранее проводимое в анамнезе лечение системными кортикостероидами менее 3 мес. назад, беременность и тяжелые соматические и психические заболевания, являющиеся противопоказанием к терапии системными стероидами. Обследование пациентов включало общеклинические методы исследования, компьютерную томографию околоносовых пазух до и через 6 мес. после оперативного лечения, а также поэтапный объективный контроль за восстановлением аэродинамики носового потока с использованием акустической ринометрии, выполняемой на комплексе RINO-SYS через 3 нед. после полисинусотомии, затем через 2 мес. При этом проводился анализ показателя МППС1 – минимальной площади поперечного сечения общего носового потока на уровне переднего конца нижней носовой раковины в каждом носовом ходе до и после пробы с деконгестантом. Продолжительность межрецидивного периода оценивалась по данным риноскопической картины (появление полипов в средних носовых ходах и т. д.) через 3 мес., 6 мес. и 1 год, 1,5 года, 2 года после операции и результатам КТ околоносовых пазух спустя 6 мес., 1 год и 2 года после полисинусотомии.

Оценка степени выраженности клинических симптомов в послеоперационном периоде осуществлялась по разработанной шкале от 0 до 4 баллов, в которой значению 0 баллов соответствовало отсутствие симптомов; за 1 балл принимались легкие симптомы (периодически возникающие, но легко переносимые); 2 балла – умеренно выраженные симптомы (обращали на себя внимание, влияли на дневную активность); 3 балла – выраженные симптомы (явно препятствующие дневной активности); 4 балла – значительно выраженные симптомы (тяжело переносимые, крайне ограничивающие дневную активность).

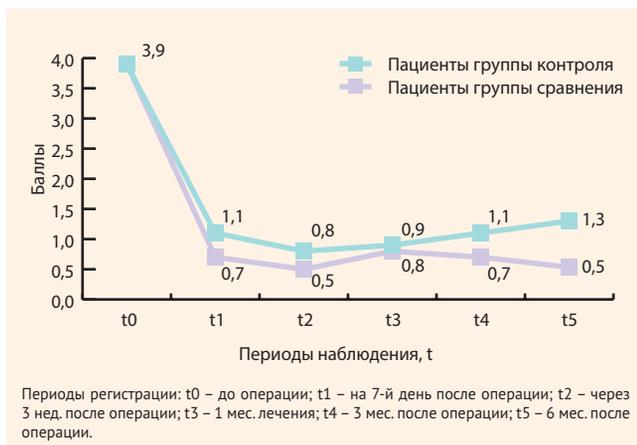
Все пациенты были равномерно распределены на 2 группы. Больным 1-й группы контроля (30 чел.) через 3 нед. после оперативного вмешательства назначалась базовая противорецидивная терапия ПРС в виде интраназального спрея Назонекс по 400 мкг/сут на 6 мес. в сочетании с ирригацией изотоническими солевыми растворами слизистой оболочки полости носа. Пациентам 2-й группы сравнения (30 чел.) дополнительно к основной терапии спустя 1,5 мес. после полисинусотомии амбулаторно проводился 7-дневный пероральный курс системного кортикостероида метилпреднизолон по непрерывной схеме, начиная с 20 мг/сут, в сочетании с омега-3-жирными кислотами по 20 мг/сут на 14 дней для профилактики ультракороткого действия глюкокортикоидов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Спустя 3 нед. после проведенной эндоскопической полисинусотомии не выявлено значимых различий в течении послеоперационного периода среди пациентов 1-й и 2-й групп исследования в отношении субъективного восстановления носового дыхания. Динамика степени выраженности основных клинических симптомов представлена на *рисунке 1*.

● **Рисунок 1.** Динамика изменения субъективного затруднения носового дыхания в группах исследования

● **Figure 1.** The dynamics of subjective difficulty of nasal breathing in the study groups



Согласно результатам акустической ринометрии отмечается статистически значимое увеличение МППС1 у пациентов обеих групп только после пробы с деконгестантом ($p < 0,05$), что говорит о сохранении реактивного отека со стороны слизистой оболочки полости носа (*рис. 2*). Статистически значимых различий между показателями МППС1 у больных 1-й и 2-й групп не получено ($p > 0,05$). Однако спустя 2 мес. после операции на фоне дополнительного курса системной кортикостероидной терапии у

больных 2-й группы сравнения зарегистрировано более выраженное субъективное улучшение функции носового дыхания и восстановление функции обоняния. Полученные результаты анкетирования пациентов были сопоставимы со значениями объективных показателей по данным акустической ринометрии. Средний показатель МППС1 у 27 (90%) обследуемых 2-й группы составил $0,67 \pm 0,04 \text{ см}^2$ до и после пробы с деконгестантом, что указывает на восстановление циркуляции носового потока в полости носа и купирование реактивных явлений со стороны полости носа. Среди больных группы контроля статистически значимых различий до и после пробы ($p < 0,05$) с сосудосуживающим препаратом не выявлено у 17 пациентов (56,7%), среднее значение МППС1 – $0,65 \pm 0,07 \text{ см}^2$. У остальных 13 обследованных (44,3%) до пробы с деконгестантом регистрировалось снижение показателя МППС1 до $0,43 \pm 0,04 \text{ см}^2$ вследствие сохранения более выраженных реактивных послеоперационных изменений.

По результатам КТ околоносовых пазух через 6 мес. после оперативного лечения в группе сравнения установлена удовлетворительная пневматизация околоносовых пазух у 25 (83,3%) больных, у 5 (16,7%) визуализировалось пристеночное утолщение слизистой оболочки в верхнечелюстных пазухах или в клетках решетчатого лабиринта, соответствующее незначительному пристеночному отеку. У большинства пациентов группы контроля – 17 (56,7%) при отсутствии субъективных симптомов объективно установлено пристеночное утолщение слизистой оболочки, преимущественно в области решетчатого лабиринта, отсутствие патологического процесса со стороны полости носа и околоносовых пазух зафиксировано у 13 (35,3%) пациентов.

Сравнение относительного числа рецидивов полипозного процесса в группах исследования, регистрируемых в одинаковые сроки наблюдения (через 3 мес., 6 мес. и 1 год, 1,5 года, 2 года), показывает формирование наиболее продолжительного межрецидивного периода у больных группы сравнения, проходивших

● **Рисунок 2.** Распечатка результатов акустической ринометрии пациента Д. 2-й группы сравнения

● **Figure 2.** The results printing of acoustic rhinometry of the patient of the second group of comparison



- **Таблица.** Соотношение рецидивов в послеоперационном периоде в 1-й группе контроля и 2-й группе сравнения
 ● **Table.** The ratio of relapses in the postoperative period in the first control group and the second comparison group

Группы	Периоды наблюдения	Рецидивы в послеоперационном периоде									
		Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 1 год		Через 1,5 года		Через 2 года	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я группа, n = 30		2	6,7	2	6,7	7	23,3	5	31,3	10	33,3
2-я группа, n = 30		0	0	1	3,0	2	6,7	3	10,0	4	13,3

комбинированный курс системной и топической кортикостероидной терапии, по отношению к пациентам, получавшим монотерапию интраназальными кортикостероидами (26 чел. (86,7%) против 20 чел. (66,7%) соответственно) (табл.).

При анализе влияния сопутствующей патологии респираторного тракта в виде бронхиальной астмы на эффективность проводимого комбинированного кортикостероидного лечения рецидивы полипозного риносинусита установлены в 2 раза чаще у пациентов с астматической триадой как в 1-й, так и во 2-й группе, как правило, на фоне перенесенных вирусных инфекций. Данная ситуация, по-нашему мнению, требует применения разработанных комбинированных противорецидивных схем ПРС с определенной периодичностью: 1 раз в 6 мес. или 1 раз в год для создания продолжительной ремиссии и

оптимального контроля за течением полипозного процесса и поддержанием респираторной функции носа.

ВЫВОДЫ

Применение интраназального спрея Назонекс в течение 6 мес. в сочетании с коротким курсом системного кортикостероида способствует в послеоперационном периоде наиболее быстрому купированию реактивных явлений со стороны слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, восстановлению носового дыхания и формированию продолжительной ремиссии заболевания.

Поступила / Received 13.09.2019
 Отрецензирована / Review 25.09.2019
 Принята в печать / Accepted 10.10.2019

Список литературы

- Арефьева Н.А., Вишняков В.В., Вахрушев С.Г. Полипозный риносинусит: Клинические рекомендации. М.; 2010.
- Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., Cohen N., Cervin A., Douglas R., Gevaert P., Georgalas C., Goossens H., Harvey R., Hellings P., Hopkins C., Jones N., Joos G., Kalogjera L., Kern B., Kowalski M., Price D., Riechelmann H., Schlosser R., Senior B., Thomas M., Toskala E., Voegels R., Wang de Y., Wormald PJ. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764607.
- Артюшкин С.А. Расстройства кровообращения, вызванные хроническим полипозным риносинуситом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.03, 14.01.03. Санкт-Петербург; 2010. Режим доступа: http://medical-diss.com/medicina/rasstroystva-krovoobrascheniya-vyzvannye-hronicheskim-polipoznym-rinosinusitom.
- Рязанцев С.В., Будковская М.А. Комбинированная кортикостероидная терапия полипозного риносинусита. *Consilium Medicum*. 2017;19(11):16-20. doi: 10.26442/2075-1753_19.11.16-20.
- Рязанцев С.В., Будковская М.А. Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2017;(1):54-60. doi: 10.17116/rosirino201725154-59.
- Bassiouni A., Wormald P.-J. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence. *The Laryngoscope*. 2013;123(1):36-41. doi: 10.1002/lary.23610.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Товмасыян А.С., Панасов С.А. Интраназальные глюкокортикостероиды – препараты выбора при лечении воспалительной патологии полости носа и околоносовых пазух. *РМЖ*. 2016;(21):1403-1406. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya.
- Рязанцев С.В., Артюшкин С.А., Будковская М.А., Артемьева Е.С. Место топических кортикостероидов в терапии аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2018;(8):72-76. doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-72-76.
- Козлов С.В., Савлевич Е.Л. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(4):95-99. doi: 10.17116/otorino201580495-99.
- Sastre J., Mosges R. Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids. *Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):1-12. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448448.
- Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Шварц Г.Я. Интраназальные глюкокортикостероиды в терапии риносинусита: фокус на мометазона фураат. *Вестник оториноларингологии*. 2016;(5):59-66. doi: 10.17116/otorino201681559-66.
- Саватеева Д.М., Кочетков П.А., Лопатин А.С. Влияние хирургического и медикаментозного лечения на состояние обонятельной функции у пациентов с полипозным риносинуситом. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(2): 31-35. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/2/030042-4668201226.
- Карпищенко С.А., Рябова М.А., Шумилова Н.А. Консервативное лечение при полипозном риносинусите. *Эффективная фармако-терапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2016;20(1):6-9. Режим доступа: http://umedp.ru/articles/konservativnoe-lechenie_pri-polipoznom-rinosinusite.html
- Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Schilder A.G.M., Burton M.J. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Collaboration Review*. 2016;(4):CD011996. doi: org/10.1002/14651858.CD011996.pub2.
- Won T.B., Jang E., Min S.K., Kim S.W. Treatment outcomes and predictors for systemic steroids in nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 2012;132(Suppl 1):82-87. doi: 10.3109/00016489.2012.659753.

References

- Arefyeva N.A., Vishnyakov V.V., Vakhrushev S.G. *Polypous rhinosinusitis: Clinical guidelines*. Moscow; 2010. (In Russ.)
- Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., Cohen N., Cervin A., Douglas R., Gevaert P., Georgalas C., Goossens H., Harvey R., Hellings P., Hopkins C., Jones N., Joos G., Kalogjera L., Kern B., Kowalski M., Price D., Riechelmann H., Schlosser R., Senior B., Thomas M., Toskala E., Voegels R., Wang de Y., Wormald PJ. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764607.

- B., Thomas M., Toskala E., Voegels R., Wang de Y., Wormald P.J. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764607.
- Artyushkin S.A. Circulatory disorders caused by chronic polypous rhinosinusitis: extended abstract of Dr. of Sci. (Med.) Dissertation: 14.03.03, 14.01.03. St. Petersburg; 2010. (In Russ.) Available at: http://medical-diss.com/medicina/rasstroystva-krovoobrascheniya-vyzvannye-hronicheskim-polipoznym-rhinosinusitom.
 - Ryazantsev S.V., Budkovaia M.A. Combination corticosteroid therapy for polypous rhinosinusitis *Consilium Medicum*. 2017;19(11):16-20. doi: 10.26442/2075-1753_19.11.16-20. (In Russ.)
 - Ryazantsev S.V., Budkovaia M.A. Current view of the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiyskaya Rinologiya = Russian Rhinology*. 2017;(1):54-60. (In Russ.) doi: 10.17116/rosrino201725154-59.
 - Bassiouni A., Wormald P.-J. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence. *The Laryngoscope*. 2013;123(1):36-41. doi: 10.1002/lary.23610.
 - Kryukov A.I., Kunel'skaya N.L., Tsarapkin G.Yu., Tovmasyan A.S., Panasov S.A. Intranasal corticosteroids are a first-line treatment for inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *RMGH = RMJ*. 2016;(21):1403-1406. (In Russ.) At available: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya.
 - Ryazantsev S.V., Artyushkin S.A., Budkovaia M.A., Artemyeva E.S. Place of topical corticosteroids in therapy of allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(8):72-76. doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-72-76.
 - Kozlov V.S., Savlevich E.S. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The recent trend in the studies of the pathogenesis, diagnosis and treatment of this disease. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015;80(4):95-99. doi: 10.17116/otorino201580495-99.
 - Sastre J., Mosges R. Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids. *Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):1-12. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448448.
 - Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Shvarc G.Ya. The use of intranasal glucocorticosteroids in the treatment of rhinosinusitis: Focus on mometasone furoate. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;(5):59-66. doi: 10.17116/otorino201681559-66.
 - Savvateeva D.M., Kochetkov P.A., Lopatin A.S. The influence of the surgical and medicament treatment on the olfactory function in the patients presenting with polypous rhinosinusitis. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2012;77(2): 31-35. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/2/030042-4668201226.
 - Karpishchenko S.A., Ryabova M.A., Shumilova N.A. Conservative Treatment for Rhinosinusitis Polypous. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya = Effective pharmacotherapy. Pulmonology & Otorhinolaryngology*. 2016;20(1):6-9. (In Russ.) Available at: http://umedp.ru/articles/konservativnoe_lechenie_pri_polipoznom_rhinosinusite_html.
 - Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Schilder A.G.M., Burton M.J. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Collaboration Review*. 2016;(4):CD011996. doi: org/10.1002/14651858.CD011996.pub2.
 - Won T.B., Jang E., Min S.K., Kim S.W. Treatment outcomes and predictors for systemic steroids in nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 2012;132(Suppl 1):82-87. doi: 10.3109/00016489.2012.659753.

Информация об авторах:

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе с регионами, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

Будковаия Марина Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: marina-laptijova@yandex.ru

Артемьева Елена Сергеевна, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: e.s.artemyeva@gmail.com

Хамгушкева Наталия Николаевна, к.м.н., научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: nataliyalor@gmail.com

Information about the authors:

Sergey V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research Coordination Relationships with Regional Authorities, Federal State Budget Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 9 Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

Marina A. Budkovaia, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Development and Application of High-Tech Treatment Techniques, Federal State Budget Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 9 Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: marina-laptijova@yandex.ru

Elena S. Artemyeva, a postgraduate student, Federal State Budget Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 9 Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: e.s.artemyeva@gmail.com

Nataliia N. Khamgushkeeva, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Development and Application of High-Tech Treatment Techniques, Federal State Budget Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 9 Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: nataliyalor@gmail.com

Особенности диагностики и лечения диффузного наружного отита

А.В. Гуров✉, ORCID: 0000-0001-9811-8397, e-mail: alex9999@inbox.ru

М.А. Юшкина, ORCID-0000-0002-9823-1047, e-mail: marina@yushkina.pp.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

В статье рассматриваются современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении воспалительных заболеваний наружного уха. Освещается проблема течения наружного отита у больных с сахарным диабетом. Обсуждается роль различных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, грибов родов *Aspergillus*, *Candida*, *Penicillium*, *Mucor* в развитии диффузного воспаления, рассматриваются варианты использования местных топических препаратов в лечении острых и хронических воспалительных заболеваний наружного уха, а также местная терапия наружного отита в сочетании с острым средним отитом. В качестве наиболее эффективного и безопасного средства авторы предлагают использовать местный комбинированный препарат Кандибиотик, в составе которого имеются антибактериальный, фунгицидный, кортикостероидный и обезболивающий компоненты, оказывающие воздействие на основные факторы патогенеза заболевания.

Ключевые слова: наружный отит, острый средний отит, воспаление, местная терапия, Кандибиотик

Для цитирования: Гуров А.В., Юшкина М.А. Особенности диагностики и лечения диффузного наружного отита. *Медицинский совет*. 2019;(20):20-24. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-20-24.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and treatment of diffuse otitis externa

Aleksandr V. Gurov✉, ORCID: 0000-0001-9811-8397, e-mail: alex9999@inbox.ru

Marina A. Yushkina, ORCID-000000-0002-9823-1047, e-mail: marina@yushkina.pp.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The article deals with modern concepts of etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of inflammatory diseases of the outer ear. The problem of otitis externa flow in patients with diabetes is covered. The role of various microorganisms is discussed: *Staphylococcus aureus*, bacteria of *Enterobacteriaceae* family, fungi of *Aspergillus*, *Candida*, *Penicillium*, *Mucor* genera in the development of diffuse inflammation, variants of using local topical medications in the treatment of acute and chronic inflammatory diseases of the outer ear, as well as local therapy of otitis externa in combination with acute otitis media are considered. As the most effective and safe means the authors suggest using the local combined drug Candibiotic, which contains antibacterial, fungicidal, corticosteroid and analgesic components that affect the main pathogenesis factors of the disease.

Keywords: otitis externa, acute otitis media, inflammation, local therapy, Candibiotic

For citation: Gurov A.V., Yushkina M.A. Features of diagnostics and treatment of diffuse otitis externa. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):20-24. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-20-24.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания наружного уха принято считать хорошо изученной и легко диагностируемой патологией, крайне редко приводящей к развитию серьезных осложнений. Однако, несмотря на это, приходится констатировать, что сопровождающие наружный отит дискомфортные ощущения бывают настолько мучительными, что значительно снижают качество жизни пациентов и являются одной из наиболее частых причин обращения к оториноларингологу, а постановка точного диагноза, вопросы дифференциальной диагностики и выбор рациональной терапии зачастую представляются не самой легкой задачей.

Согласно данным, опубликованным в научной литературе, в структуре заболеваний верхних дыхательных путей и уха доля наружного отита составляет 17–23% [1–3]. Авторы указывают, что как минимум 10% населения отмечают в течение жизни хотя бы однократный эпизод острого наружного отита. При этом если учитывать сочетанные формы наружного и среднего отитов, то указанный процент оказывается значительно выше [2, 3].

Воспалительная патология наружного уха представлена большой группой нозологических форм, включающей ограниченный наружный отит (фурункул), экзематозный дерматит, рожистое воспаление, хондроперихондрит ушной раковины, отомикоз, злокачественный (некротизирующий) наружный отит. Помимо этого, существует еще

одна форма поражения наружного уха, к которой следует относиться с особым вниманием, – острый и хронический диффузный наружный отит.

Диффузный наружный отит (*otitis externa diffusa*) – заболевание, которое характеризуется разлитым воспалением кожи наружного слухового прохода, затрагивающим чаще его перепончатую часть, но в целом ряде случаев распространяющимся и на костный отдел наружного слухового прохода. При этом особую тревогу вызывает возможность распространения патологического процесса на барабанную перепонку с развитием явления менингита, а в дальнейшем, при отсутствии регресса данной симптоматики, и на слизистую оболочку барабанной полости с дальнейшим развитием симптомов среднего отита [1].

Возникновение и развитие первичных симптомов наружного диффузного отита во многом обусловлено особенностями анатомии и физиологии слухового прохода: его достаточно узким просветом, наличием изгибов и анатомических сужений, относительно высокой температурой и влажностью, а также постоянным присутствием широкого спектра представителей нормальной и условно-патогенной микрофлоры, колонизирующих кожный покров слухового прохода.

Еще одной особенностью строения наружного уха является наличие в коже перепончато-хрящевого отдела слухового прохода серных желез, продуцирующих особый секрет – ушную серу. В составе ушной серы имеются бактериостатические и бактерицидные вещества, которые в совокупности с вязкой структурой серного секрета препятствуют адгезии и размножению патогенных микроорганизмов, а также защищают слуховой проход от попадания мелких инородных частиц и пыли. В обычных условиях ушная сера засыхает в виде корочек и дренируются наружу вследствие движений височно-нижнечелюстного сустава при жевании или разговоре. Однако при избыточной секреции серных желез, особенно в условиях анатомически узкого слухового прохода или наличия экзостозов, ушная сера и слущенный эпителий могут приобретать плотную консистенцию, формируя серную пробку, частично или полностью obturiruyushuyu просвет наружного слухового прохода, что сопровождается снижением слуха, а при длительном нахождении приводит к развитию пролежня в структуре эпидермиса, часто приводящему к развитию воспалительного процесса.

Однако наиболее частой причиной, приводящей к развитию наружного отита, является микротравма кожного покрова слухового прохода, возникающая при различных самостоятельных манипуляциях в ухе.

Одним из таких факторов является травматическое повреждение слухового прохода гигиеническими палочками, которые ошибочно считаются ушными, а также узкими острыми шпильками, спицами, иглами и многими другими самыми неподходящими предметами [4, 5]. Все эти предметы не обладают стерильностью, на их поверхности имеется огромное количество условно-патогенных микроорганизмов. Нарушение целостности поверхностных слоев кожи способствует инвазии данных микроорганизмов и быстрому развитию местного воспаления,

сопровождающегося выраженной инфильтрацией мягких тканей наружного уха.

Похотая ситуация складывается и при длительном использовании внутриушных наушников, беруш, а также ношении слуховых аппаратов, особенно в условиях отсутствия соблюдения гигиенических правил. Стоит отметить, что в последние годы нередким фактором травматизации стенок слухового прохода и развития наружного отита является использование контактных беспроводных микронаушников, так называемой шпионской техники, используемой студентами и школьниками при сдаче экзаменов [6].

Благоприятным фоном для развития диффузного отита могут являться метаболические и обменные нарушения, возникающие, в частности, у больных сахарным диабетом. При декомпенсированном течении, сопровождающимся высоким уровнем гликемии, явлениями кетоацидоза и дислипидемии, на фоне дефицита факторов местной специфической и неспецифической резистентности происходит активация условно-патогенной и грибковой микрофлоры, что объясняет частые затяжные эпизоды воспаления наружного уха у больных СД [8].

Сахарный диабет, помимо прочего, может способствовать развитию и более тяжелой формы наружного отита, сопровождающейся некрозом тканей наружного слухового прохода, деструкцией височной кости и поражением лицевого нерва. Такой отит впервые был описан в середине прошлого века и из-за высокой летальности назван злокачественным, некротизирующим. В научной литературе встречается указание на то, что развитие и прогрессирование некротизирующего отита наиболее часто бывает связано с активностью *P. aeruginosa* [9, 10]. Заболевание на ранних стадиях имеет вялотекущий характер с незначительными проявлениями, но при отсутствии лечения и в условиях иммунодефицита быстро прогрессирует, распространяясь со слухового прохода на кожу ушной раковины, височную область и околоушную слюнную железу. В дальнейшем процесс может захватывать структуры среднего и внутреннего уха, приводя к внутричерепным осложнениям [9, 10].

Помимо этого, разновидностью диффузного воспаления наружного отита можно считать и экзематозное поражение, которое чаще всего сопровождается хроническим рецидивирующим течением с эпизодами обострений, развивающееся в результате мацерации и инфицирования кожи ушной раковины и наружного слухового прохода. Причиной экземы наружного уха нередко служат гнойные выделения при остром и хроническом среднем отите, некоторые лекарственные препараты, профессиональные вредности в виде чрезмерной влажности или запыленности воздуха на производстве. Экзема может возникать как проявление аллергической реакции (аллергическая форма экземы) или быть следствием некоторых соматических заболеваний (СД, подагра и другие обменные нарушения). Важную роль в патогенезе экзематозного дерматита играет дефицит факторов местного и общего иммунитета. Характерным проявлением заболевания является обильное шелушение и слущивание поверхностных слоев кожи [1]. Возникающие при этом изменения структуры эпидер-

миса также могут служить входными воротами для вторичного бактериального инфицирования.

Особую группу заболеваний наружного уха составляют грибковые поражения – отомикозы. По данным разных авторов, доля грибкового поражения может составлять до 20% от всей воспалительной патологии наружного уха. Характерными возбудителями являются плесневые грибы родов *Aspergillus* (чаще всего *Aspergillus niger*), представители родов *Penicillium*, *Mucor*, *Rhizomucor* (у 60,5% пациентов), а также дрожжеподобные грибы рода *Candida* (у 39,5% обследованных) [11, 12]. Важным отличительным клиническим признаком грибкового поражения служит характерный зуд, связанный с фиксацией мицелия filamentозных или псевдомицелия дрожжеподобных грибов и являющийся нередко единственной жалобой пациентов. При этом нарастающая симптоматика зуда в ухе заставляет пациентов осуществлять дополнительные манипуляции в слуховом проходе, приводящие к еще более выраженным изменениям его целостности и активации транзитной микрофлоры бактериальных микроорганизмов, вегетирующих на поверхности стенок слухового прохода в норме. Вследствие этого подобные процессы часто сопровождаются формированием патогенной микст-микробиоты, свойства которой крайне часто обуславливают переход воспаления на среднее ухо с развитием симптоматики среднего отита.

В качестве бактериальных возбудителей диффузного наружного отита лидирующие позиции занимает *Staphylococcus aureus*, выделяемый приблизительно у 17% больных, а также представители семейства энтеробактерий – *E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter* и др. [13].

Патогенные свойства стафилококков – факультативно-анаэробных бактерий – обусловлены способностью данных микроорганизмов вырабатывать экзотоксины и инвазивные ферменты, являющиеся самостоятельными субстанциями, которые отмечены мембранотоксическими и некротическими свойствами в очаге воспаления, что сопровождается выраженной инфильтрацией тканей и развитием диффузного воспаления в стенках слухового прохода с частым переходом процесса на эпидермальный слой барабанной перепонки [7].

Энтеробактерии – классические представители факультативно-анаэробных микроорганизмов, обладающие оксидативным и бродильным метаболизмом. Среди большого разнообразия факторов патогенности бактерий семейства *Enterobacteriaceae* можно выделить эндотоксические субстанции, представленные липополисахаридами клеточной стенки, пептидами IV типа, а также белковые токсины специфического действия (цито- и энтеротоксины). Эндотоксин играет важную роль в развитии интоксикационного синдрома, сопровождающегося лихорадкой, ознобом и тахикардией [7].

Клиническая картина диффузного наружного отита характеризуется прежде всего болевым синдромом, выраженность которого обычно коррелирует с характером воспалительной реакции и объемом поражения. Боль в ухе усиливается при надавливании на козелок, потягивании за ушную раковину и при движениях челюстей во время жевания и разговора.

Болевой синдром обусловлен раздражением n. auriculotemporalis (ветвь тройничного нерва), а также *ganglion auricularis n. vagi*, которые иннервируют стенки наружного слухового прохода.

Другой типичной жалобой при диффузном наружном отите является наличие выделений из уха, которые могут иметь серозный, слизистый, гнойный, казеозный, сукровичный характер; иметь вид пленок, корок, сгустков, казеозных масс, что во многом определяется биологическими свойствами этиологически значимых микроорганизмов. Так, в случае наружного отита, вызванного *S. aureus*, помимо патологического секрета, часто наблюдаются выраженные инфильтративные изменения стенок слухового прохода под действием экзотоксинов стафилококков [7]. Кроме того, пациенты жалуются на снижение слуха, ощущение заложенности уха, слабость, общее недомогание, обусловленные нарастающей интоксикацией, а также лихорадкой, часто достигающую фебрильных значений.

Для воспаления, вызванного энтеробактериями, характерен тягучий, вязкий экссудат, что обусловлено наличием у данных микроорганизмов микрокапсульного вещества, состоящего из полисахаридов и являющегося матриксом для формирования плотной вязкой биопленки на поверхности кожи слухового прохода.

Диагностика наружного отита включает прежде всего осмотр, пальпацию наружного уха и отоскопию. С целью получения объективной картины поражения осмотр начинают со здорового уха.

В условиях развившегося наружного диффузного отита отоскопическая картина характеризуется гиперемией, выраженной инфильтрацией стенок слухового прохода, наиболее ярко представленной в перепончато-хрящевой части, а также наличием в просвете слухового прохода патологического отделяемого. При этом барабанная перепонка часто необозрима, что может приводить к диагностическим ошибкам. Проводя диагностику подобных состояний, врачи достаточно часто забывают о возможности наличия перфорации барабанной перепонки и заинтересованности элементов среднего уха. Между тем данный вопрос является принципиальным, так как выбираемая тактика терапии, а также сами лекарственные препараты всегда должны назначаться с учетом данных особенностей течения патологического процесса.

Лечение наружного отита во всех случаях обязательно включает тщательное очищение наружного слухового прохода, удаление патологического секрета и слущенных эпителиальных клеток. Проведение подобных манипуляций резко затруднено при наличии концентрического сужения стенок слухового прохода в условиях его воспалительной инфильтрации. Именно поэтому туалет уха должен заключаться в максимально осторожном удалении патологических масс аттиковым зондом или стерильным ватником, а в случае убежденности врача в отсутствии перфорации – и в промывании наружного слухового прохода растворами антисептиков с последующим тщательным просушиванием кожи наружного слухового прохода [1]. В целом ряде случаев с целью более точной диагностики, а также адекватной терапии возникает необходимость

в использовании препаратов, которые содержат компоненты, обладающие выраженным противовоспалительным действием, позволяющие добиться уменьшения сужения стенок слухового прохода и возможности визуальной оценки состояния барабанной перепонки.

Согласно современным рекомендациям, материал для микробиологического исследования необходимо забирать перед началом лечения с целью определения вида возбудителя и его чувствительности к антимикробным препаратам.

Основой терапии наружного отита является местное применение антибактериальных и антисептических препаратов в форме ушных капель, кремов и мазей. В случаях когда наблюдается среднетяжелое и тяжелое течение заболевания, а также при выраженных явлениях интоксикации, присоединении острого среднего отита (ОСО) и затяжном рецидивирующем течении рекомендуется, наряду с топическими препаратами, проведение системной антибактериальной терапии. В комплексном лечении наружных отитов эффективно применяют физиотерапевтические методы: лазерное и ультрафиолетовое излучение, низкочастотное магнитное поле, газообразный озон, гипербарическую оксигенацию, а также эндауральный фоноэлектрофорез, при котором ультразвук сочетается с гальваническим током, что усиливает местное действие препаратов [1, 2].

В подавляющем большинстве случаев причиной развития ОСО является нарушение дренажной и вентиляционной функций слуховой трубы, что обычно происходит на фоне отека и обильной секреции слизистой оболочки носа. Это нередко наблюдается при острых респираторно-вирусных заболеваниях. В этих условиях происходит распространение инфекции из носоглотки на слизистую оболочку слуховой трубы, что приводит к нарушению ее проходимости, последующему разрежению воздуха в барабанной полости, появлению воспалительного выпота и его инфицированию [1]. Однако, помимо данного тубогенного пути, еще одной важной причиной развития ОСО является распространение патологического процесса со стенок наружного слухового прохода при развитии наружного диффузного отита на наружный слой барабанной перепонки, что сопровождается ее гиперемией, инфильтрацией и последующим вовлечением в воспалительный процесс других структур среднего уха. В условиях развития выраженной симптоматики наружного диффузного отита с воспалительной инфильтрацией стенок слухового прохода и сужением его просвета барабанная перепонка чаще всего крайне плохо визуализируется или совсем недоступна осмотру, а имеющаяся у пациента клиническая симптоматика нередко маскирует поражение среднего уха. Поскольку клинические проявления при наружном и средних отитах очень похожи, диагностика и, соответственно, лечение ОСО становятся непростой задачей. Поэтому при выборе тактики терапии наружного диффузного отита необходимо всегда помнить о возможности наличия поражения элементов среднего уха, включая перфорацию барабанной перепонки, и назначать те лекарственные препараты, которые обладали бы эффективностью в равной степени в отношении

симптоматики поражения наружного и среднего уха, а наличие потенциальной перфорации не исключало бы возможность использования конкретного препарата.

Современные рекомендации по лечению острого и хронического наружного отита диктуют необходимость комплексной местной терапии, включающей непосредственное воздействие как на этиологический фактор, так и на звенья патогенеза воспаления. С этой целью успешно применяются комбинированные топические препараты.

В условиях когда на фоне диффузного воспаления наружного уха нельзя исключить ОСО, оптимальным препаратом выбора, отвечающим всем современным требованиям, являются ушные капли Кандибиотик, в состав которых включен антибиотик хлорамфеникол, препарат с антимикотической активностью клотримазола, глюкокортикостероидом бекламетазона и анестетиком лидокаина гидрохлорида. Комбинированный состав препарата позволяет оказывать одновременное воздействие сразу на несколько звеньев патогенеза заболевания – боль, воспаление и непосредственно на сам этиологический фактор – бактерии и грибковую флору. Топическое воздействие антибактериальных компонентов непосредственно в очаге воспаления наиболее эффективно способствует эрадикации возбудителя, снижая при этом вероятность развития антибиотикорезистентности.

Антибиотик хлорамфеникол обладает мощным бактериостатическим действием в отношении основных предполагаемых бактериальных возбудителей наружного диффузного отита.

Особенностью клотримазола является его фунгицидный или фунгистатический (в зависимости от концентрации препарата в очаге) эффект, который обусловлен нарушением синтеза основных структурных компонентов клеточной мембраны грибов. Клотримазол обладает способностью повышать активность окислительных и пероксидазных ферментов, что приводит к разрушению клеточных структур грибов и некрозу клеток. Препарат активен, прежде всего, в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, в том числе *Candida albicans*, а также грибов рода *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*. Помимо этого, имеет активность в отношении некоторых плесневых грибов, в частности *Aspergillus*. Кроме того, описано и бактерицидное действие клотримазола в отношении стафилококков, стрептококков, коринебактерий.

Бекламетазона дипропионат, входящий в состав препарата Кандибиотик, является синтетическим глюкокортикоидом, который обладает местным противовоспалительным, противоотечным и противозудным эффектом. Его особенностью является низкая абсорбция с поверхности кожи, что при условии соблюдения дозировки позволяет избежать развития системных эффектов.

Анальгезирующее действие препарата Кандибиотик осуществляется за счет лидокаина гидрохлорида – местного анестетика, способного оказывать быстрое болеутоляющее действие. Данное обстоятельство имеет важное значение в терапии воспалительной патологии как наружного, так и среднего уха, довольно часто сопровождающейся выраженным болевым синдромом.

Значительным преимуществом препарата Кандибиотик является возможность его использования не только при диффузном воспалении наружного уха, но и при ОСО (и их сочетании), а также обострении хронического отита и после хирургических вмешательств на ухе. И даже в случае невозможности исключения перфорации барабанной перепонки компоненты данного препарата не окажут негативного воздействия на слизистую оболочку среднего уха и не вызовут ототоксического воздействия на нейрорецепторный аппарат внутреннего уха.

Препарат характеризуется хорошей переносимостью. Побочные эффекты (зуд, жжение в месте нанесения пре-

парата, аллергические реакции), как правило, наблюдаются крайне редко и выражены минимально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя все вышеизложенное, можно с уверенностью утверждать, что препарат Кандибиотик является современным эффективным и безопасным средством в терапии воспалительной патологии наружного и среднего уха.



Поступила / Received 10.10.2019
Отрецензирована / Review 25.10.2019
Принята в печать / Accepted 01.11.2019

Список литературы

1. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Магомедов М.М. *Оториноларингология*. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 592 с.
2. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Магомедов М.М. *Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 224 с.
3. Поливода А.М. Воспалительные заболевания наружного уха. *Вестник оториноларингологии*. 2006;(3):63–66.
4. Martin T.J., Kerschner J.E., Flanary V.A. Fungal causes of otitis externa and tympanostomy tube otorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(11):1503–1508. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.04.012.
5. Sood S., Strachan D.R., Tsikoudas A., Stables G.I. Allergic otitis externa. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2002;27(4):233–236. doi: 10.1046/j.1365-2273.2002.00584.x.
6. Муратов Д.Л., Дербенева М.Л., Ефимова С.П., Левина Ю.В., Гусева А.Л. Инородные тела наружного слухового прохода и барабанной полости. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(3):61–63. doi: 10.17116/otorino201681361-63.
7. Тец В.В. *Микроорганизмы и антибиотики: инфекции кожи, мягких тканей костей и суставов*. СПб.: КЛЕ-Т, 2006. 128 с.
8. Юшкина М.А. Особенности течения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у больных сахарным диабетом. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. М., 2012.
9. Meltzer P.E., Kelemen G. Pyocyanus osteomyelitis of the temporal bone, mandible and zygoma. *Laryngoscope*. 1959;69(10):1300–1316. doi: 10.1288/00005537-195910000-00006.
10. Sadé J., Lang R., Goshen S., Kitzes-Cohen R. Ciprofloxacin treatment of malignant external otitis. *Am J Med*. 1989;87(5A):1385–1415. doi: 10.1016/0002-9343(89)90044-2.
11. Федорова О.В., Шадрин Г.Б. Современный взгляд на лечение диффузного наружного отита. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(3):51–53. doi: 10.17116/otorino201681351-53.
12. Пальчун В.Т., Крюков А.И. (ред.). *Оториноларингология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 368 с.
13. Кустов М.О., Артюшкин С.А., Начаров П.В., Вержбицкий Г.В., Артюшкина В.К., Гребенщикова Л.А. Микрофлора наружного слухового прохода у больных бактериальным наружным диффузным отитом. *Российская оториноларингология*. 2012;(3):66–70. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17902525>.

References

1. Pal'chun V.T., Kryukov A.I., Magomedov M.M. *Otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 592 c. (In Russ.)
2. Pal'chun V.T., Kryukov A.I., Magomedov M.M. Guidance on focal infection in otorhinolaryngology. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 224 c. (In Russ.)
3. Polivoda A.M. Inflammatory diseases of the outer ear. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2006;(3):63–66. (In Russ.)
4. Martin T.J., Kerschner J.E., Flanary V.A. Fungal causes of otitis externa and tympanostomy tube otorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(11):1503–1508. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.04.012.
5. Sood S., Strachan D.R., Tsikoudas A., Stables G.I. Allergic otitis externa. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2002;27(4):233–236. doi: 10.1046/j.1365-2273.2002.00584.x.
6. Muratov D.L., Dербенева M.L., Efimova S.P., Levina Yu.V., Guseva A.L. Foreign bodies in the external auditory canal and tympanic cavity. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;81(3):61–63. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201681361-63.
7. Tets V.V. *Microorganisms and antibiotics: skin, soft tissue, bone and joint infections*. St. Petersburg: KLE-T; 2006. 128 c. (In Russ.)
8. Yushkina M.A. *Peculiarities of the course of pyo-inflammatory diseases of ENT-organs in patients with diabetes mellitus*. Autoref. dis. of Cand. of Sci. (Med). Moscow, 2012. (In Russ.)
9. Meltzer P.E., Kelemen G. Pyocyanus osteomyelitis of the temporal bone, mandible and zygoma. *Laryngoscope*. 1959;69(10):1300–1316. doi: 10.1288/00005537-195910000-00006.
10. Sadé J., Lang R., Goshen S., Kitzes-Cohen R. Ciprofloxacin treatment of malignant external otitis. *Am J Med*. 1989;87(5A):1385–1415. doi: 10.1016/0002-9343(89)90044-2.
11. Fedorova O.V., Shadrin G.B. The current views of the treatment of diffuse external otitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;81(3):51–53. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201681351-53.
12. Pal'chun V.T., Kryukov A.I. (ed.). *Otorhinolaryngology. Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 368 c. (In Russ.)
13. Kustov M.O., Artyushkin S.A., Nacharov P.V., Vербiцкий G.V., Artyushkina V.K., Grebenshikova L.A. Microflora of external auditory passage in patients with bacterial external otitis diffuse. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2012;(3):66–70. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17902525>.

Информация об авторах:

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии имени акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: alex9999@inbox.ru

Юшкина Марина Алексеевна, ассистент кафедры оториноларингологии имени акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: marina@yushkina.pp.ru

Information about the authors:

Aleksandr V. Gurov, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. B.S. Preobrazhensky of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia; e-mail: alex9999@inbox.ru

Marina A. Yushkina, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. B.S. Preobrazhensky of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia; e-mail: marina@yushkina.pp.ru

Медикаментозный ринит – предотвратимое заболевание

А.И. Крюков^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8483-2530, e-mail: KryukovAI@zdrav.mos.ru

А.Б. Туровский^{1,3}, ORCID: 0000-0002-5235-7584, e-mail: an_tur@mail.ru

И.Г. Колбанова¹, ORCID: 0000-0002-5159-3630, e-mail: kolbines@yandex.ru

К.М. Мусаев¹, ORCID: 0000-0003-2761-0717, e-mail: qenius.m@gmail.com

А.Б. Карасов¹, ORCID: 0000-0003-4311-4203, e-mail: karasov.albert@inbox.ru

¹ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10

Резюме

Цель работы – анализ современных представлений о патогенезе медикаментозного ринита. Авторами рассмотрены факторы, вызывающие изменения воспалительного характера и приводящие к медикаментозному риниту. Произведена сравнительная оценка современных средств фармакотерапии. На основании данных литературы и клинических исследований сделан вывод, что Отривин обладает гораздо более щадящим действием и в меньшей степени способствует развитию медикаментозного ринита.

Ключевые слова: медикаментозный ринит, заложенность носа, Отривин, воспаление слизистой оболочки полости носа, местные противоотечные средства

Для цитирования: Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Мусаев К.М., Карасов А.Б. Медикаментозный ринит – предотвратимое заболевание. *Медицинский совет*. 2019;(20):27-30. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-27-30.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rhinitis medicamentosa – preventable disease

Andrey I. Kryukov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8483-2530, e-mail: KryukovAI@zdrav.mos.ru

Andrey B. Turovskiy^{1,3}, ORCID: 0000-0002-5235-7584, e-mail: an_tur@mail.ru

Inna G. Kolbanova¹, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5159-3630, e-mail: kolbines@yandex.ru

Kamran M. Musayev, ORCID: 0000-0003-2761-0717, e-mail: qenius.m@gmail.com

Al'bert V. Karasov¹, ORCID: 0000-0003-4311-4203, e-mail: karasov.albert@inbox.ru

1 L.I. Sverzhovsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18A-2, Zagorodnoe Highway, Moscow, 117152, Russia

2 N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

3 V.V. Veresaev Municipal Clinical Hospital; 1,0 Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia

Abstract

Aim of the study – analysis of modern ideas about the pathogenesis of rhinitis medicamentosa. The authors consider the factors causing changes in inflammatory nature and leading to rhinitis medicamentosa. The comparative estimation of modern means of pharmacotherapy was made. On the basis of literature and clinical research data, it is concluded that Otrivin has a much more gentle effect and contributes less to the development of rhinitis medicamentosa.

Keywords: rhinitis medicamentosa, nasal congestion, Otrivin, nasal mucosa inflammation, local decongestants

For citation: Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Musayev K.M., Karasov A.B. Rhinitis medicamentosa – preventable disease. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2019;(20):27-30. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-27-30.

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

ВВЕДЕНИЕ

Медикаментозный ринит (МР) представляет собой воспаление слизистой оболочки носа, вызванное чрезмерным использованием местных противоотечных средств для носа. Он классифицируется как подгруппа лекарственного ринита.

Его причиной могут быть местные противоотечные средства (деконгестанты), которые обычно используются для облегчения заложенности носа по поводу аллергического ринита, острого или хронического риносинуситов, полипоза или инфекции верхних дыхательных путей. Еще при использовании первых деконгестантов, главным образом производных эфедрина и кокаина, было отмечено ухудшение носового дыхания при их резкой отмене. Подобная ситуация обычно развивается уже через 3 дня и значительно усугубляется через 4–6 недель от начала использования [1]. Однако с появлением современных деконгестантов появилась возможность значительно снизить риск развития МР. Сегодня МР встречается у молодых людей и людей среднего возраста, причем с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. По данным различных источников, заболеваемость колеблется от 1 до 9% среди всех обратившихся к оториноларингологу [6]. Более 30% всех хирургических вмешательств на носовых раковинах в нашей стране выполняются по поводу данного заболевания.

Развитие синдрома заложенности носа обусловлено несколькими факторами. Прежде всего, сосудистым. Сосудистую систему слизистой оболочки полости носа можно условно поделить на два отдела: сосуды сопротивления (артериолы), тонус которых преимущественно регулируются альфа-2-адренорецепторами, и сосуды емкости (венозное сплетение), регулируемые как альфа-1-, так и альфа-2-адренорецепторами. К сужению сосудов крупных венозных синусов и вен коллекторов, к уменьшению кровотока и, как следствие, уменьшению отека носа и ринореи приводит стимуляция этих рецепторов.

Развитию заложенности носа также способствуют стимуляция парасимпатической нервной системы и высвобождение местных медиаторов воспаления (гистамина, триптазы, кининов, простагландинов и лейкотриенов) [2]. Значительную роль играет экссудация плазмы через поверхностные капилляры и увеличение производства муцина бокаловидными клетками.

Актуальные топические деконгестанты могут быть разделены на две большие группы: производные бета-фенилэтиламина и производные имидазола. Производные бета-фенилэтиламина имитируют эффекты стимуляции симпатической нервной системы, вызывая сужение сосудов посредством активации альфа-1-адренорецепторов. Производные имидазола производят свой эффект главным образом через альфа-2-адренорецепторы. Эти различия в механизме действия делают производные имидазола более эффективными благодаря их влиянию как на сосуды емкости, так и на сосуды сопротивления.

В этой связи препараты на основе имидазолина демонстрируют более сильный и более продолжительный

эффект. Например, 0,1%-ный гидрохлорид ксилометазолина начинает свое действие в течение нескольких минут, и его клинический эффект длится до 10 ч, в то же время 1%-ный фенилэфрин демонстрирует эффект с 15–20-й мин и продолжается от 2 до 4 ч.

Классификация топических деконгестантов по химической структуре (воздействие на адренорецепторы):

- Производные бета-фенилэтиламина
- Эфедрин (альфа-1, альфа-2, бета-1, бета-2).
- Фенилэфрин (альфа-1).
- *Производные имидазола* (в основном альфа-2-агонисты)
- Нафазолин.
- Оксиметазолин.
- Ксилометазолин.

Как уже было сказано выше, причиной развития МР является прежде всего длительное (более 7–10 дней) использование сосудосуживающих капель. В настоящее время существует несколько гипотез развития МР, хотя его точный патогенез до сих пор неизвестен [2, 7, 8]:

1) хроническая вазоконстрикция приводит к ишемии слизистой оболочки носа, которая предрасполагает к интерстициальному отеку;

2) возникает истощение рецепторов, приводящее к реактивной гиперемии и застою, что также коррелирует с пониженной чувствительностью к эндогенным катехоламинам и повышением дозы деконгестантов для достижения такого же эффекта (тахифилаксия);

3) изменение вазомоторного тонуса приводит к увеличению проницаемости сосудов и развитию отека.

Возможно, что течение МР усугубляется цитоотоксическим эффектом не самого деконгестанта, а бензалкония хлорида – консерванта-антисептика, который входит в состав большинства топических назальных аэрозолей. Частота использования бензалкония хлорида коррелирует с частотой развития обострений МР, растворы ксилометазолина и оксиметазолина с добавлением этого консерванта значительно снижают частоту биения ресничек слизистой оболочки носа, в то время как сам деконгестант такого действия не оказывает [3–5].

Гистологические изменения при МР многообразны и неспецифичны. Отмечаются: гиперплазия бокаловидных клеток, эпителиальный отек, сквамозная клеточная метаплазия, повышенная продукция слизи, повышенное количество лимфоцитов, плазматических клеток, фибробластов, характерно увеличение количества рецепторов к эпидермальному фактору роста [2]. На сегодняшний день нет никаких определенных биохимических тестов или специфичных визуальных признаков МР. Диагноз ставится на основании данных анамнеза и определения чувствительности слизистой оболочки полости носа к адrenomиметикам.

Лечение МР, прежде всего, включает в себя прекращение применения местного деконгестанта. Применение интраназальных кортикостероидов значительно уменьшает симптомы аллергического ринита и облегчает отказ пациента от использования деконгестантов [2].

Другие методы лечения в период отмены: использование коротких курсов пероральных кортикостероидов (например, преднизон 0,5 мг/кг в течение пяти дней), пероральных антигистаминных препаратов и стабилизаторов тучных клеток – малоэффективны. В случае длительного использования сосудосуживающих средств полное выздоровление занимает приблизительно один год [9]. Кроме того, повторное, в т. ч. краткосрочное, применение интраназального деконгестанта, даже через год, может вызвать рецидив МР [10]. В том случае если пациент не может самостоятельно отказаться от использования деконгестантов, проводится хирургическое лечение.

МР – это предотвратимое заболевание, и поэтому важно знать об осложнениях чрезмерного использования деконгестантов. Кроме того, некоторые препараты обладают гораздо более щадящим действием и по вышеописанным причинам в меньшей степени способствуют развитию МР.

Представителем данной группы средств является препарат Отривин. В качестве основного действующего вещества в препарат Отривин введен ксилометазолина гидрохлорид, который является альфа-2-агонистом и оказывает минимально выраженное влияние на активность мукоцилиарного транспорта. Дополнительно минимизировать воздействие деконгестанта на слизистую оболочку полости носа и увеличить активность ресничек мерцательного эпителия позволяют такие вспомогательные компоненты, как сорбитол и гипромеллоза, которые являются увлажнителями. Кроме того, Отривин имеет рН, характерный для полости носа, что также способствует сохранению мукоцилиарного транспорта. В терапевтических концентрациях Отривин не раздражает слизистую оболочку, не вызывает гиперемии. Действие наступает через 2 мин после применения и продолжается длительно – в течение 12 ч. При местном применении в рекомендуемых дозировках препарат практически не абсорбируется, концентрации в плазме ниже предела обнаружения. К преимуществам спрея также относят равномерное орошение слизистой оболочки носа, возможность достигать верхних участков носовой полости, четкие дозировки количества лекарства и экономичность.

Заслуживает внимания практика использования детских форм препаратов у взрослых. В ряде случаев, при не резко выраженной заложенности носа, у лиц, предрасположенных к привыканию к сосудосуживающим препаратам (эпизоды в прошлом), возможно использование ксилометазолина в более низкой концентрации. В этой связи можно использовать детские сосудосуживающие капли и спреи, например спрей Отривин 0,05%. В этом случае даже при относительно более длительном использовании риск развития МР снижается.

Еще один интересный препарат – Отривин® Комплекс рекомендуется в случае обильных выделений из носа. В состав данного препарата, помимо уже известного ксилометазолина, входят ипратропия бромид моногидрат, который обладает антихолинергиче-

ским эффектом. Этот препарат, помимо обычного сосудосуживающего эффекта, способен значительно снизить назальную секрецию за счет конкурентного ингибирования холинергических рецепторов слизистой оболочки носа. При интраназальном применении ипратропия бромид мало абсорбируется и присутствует в плазме крови в незначительных количествах. В терапевтических концентрациях этот препарат не раздражает слизистую оболочку и не вызывает ее гиперемии. Препарат начинает действовать через 5–10 мин и оказывает стойкий эффект на протяжении 6–8 ч.



Поступила / Received 30.09.2019
Отрецензирована / Review 17.10.2019
Принята в печать / Accepted 20.10.2019

Список литературы / References

- Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., 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):1-84. doi:10.1016/j.jaci.2008.06.003.
- Ramey J.T., Bailen E., Lockey R.F. Rhinitis medicamentosa. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(3):148-55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16784007>.
- Mortuaire G., de Gabory L., François M., Massé G., Bloch F., Brion N., Jankowski R., Serrano E. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130(3):137-44. doi: 10.1016/j.anorl.2012.09.005.
- Graf P. Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin Ther.* 1999;21(10):1749-55. doi: 10.1016/S0149-2918(99)80053-8.
- Blue J.A. Rhinitis medicamentosa. *Ann Allergy.* 1968;26(8):425-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538318/>.
- Graf P. Rhinitis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment. *Allergy.* 1997;52(40 Suppl):28-34. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb04881.x.
- Lockey R.F. Rhinitis medicamentosa and the stuffy nose. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(5):1017-1018. doi: 10.1016/j.jaci.2006.06.018.
- Graf P., Hallén H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. *Laryngoscope.* 1996;106(5 Pt 1):605-609. doi: 10.1097/00005537-199605000-00016.
- Scadding G.K. Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin Ther.* 2000;22(7):893-5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10945515>.
- Bernstein I.L. Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? A cautionary note based on compromised mucociliary transport. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(1 Pt 1):39-44. doi: 10.1016/s0091-6749(00)90175-1.

Информация об авторах:

Крюков Андрей Иванович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по оториноларингологии Департамента здравоохранения города Москвы, директор государственного бюджетного учреждения здравоохранения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2.; e-mail: KryukovAI@zdrav.mos.ru

Туровский Андрей Борисович, д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы»; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10; 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, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; e-mail: kolbines@yandex.ru

Мусаев Камран Мазахир-оглы, аспирант отдела патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной эстетической хирургии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; e-mail: qenius.m@gmail.com

Карасов Альберт Баймурзович, аспирант отдела патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной эстетической хирургии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; e-mail: karasov.albert@inbox.ru

Information about the authors:

Andrey I. Kryukov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Chief External Expert in Otorhinolaryngology of the Moscow City Healthcare Department, Director of the State Budgetary Healthcare Institution, State Budgetary Healthcare Institution «L.I. Sverzhevsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology» of the Department of Healthcare of Moscow; 18A-2, Zagorodnoe Highway, Moscow, 117152, Russia; e-mail: KryukovAI@zdrav.mos.ru

Andrey B. Turovskiy, Dr. of Sci. (Med), Deputy Chief Physician for Treatment, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «V.V. Veresaev Municipal Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow»; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia; e-mail: an_tur@mail.ru

Inna G. Kolbanova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher at the Research Department of Upper Respiratory Pathology and Rhinofacial Surgery, State Budgetary Healthcare Institution «L.I. Sverzhevsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology» of the Department of Healthcare of Moscow; 18A-2, Zagorodnoe Highway, Moscow, 117152, Russia; e-mail: kolbines@yandex.ru

Kamran M. Musayev, Postgraduate student of the Upper Respiratory Tract Pathology and Rhinofacial Aesthetic Surgery Department, State Budgetary Healthcare Institution «L.I. Sverzhevsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology» of the Department of Healthcare of Moscow; 18A-2, Zagorodnoe Highway, Moscow, 117152, Russia; e-mail: qenius.m@gmail.com

Al'bert B. Karasov, Postgraduate student of the Upper Respiratory Tract Pathology and Rhinofacial Aesthetic Surgery Department, State Budgetary Healthcare Institution «L.I. Sverzhevsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology» of the Department of Healthcare of Moscow; 18A-2, Zagorodnoe Highway, Moscow, 117152, Russia; e-mail: karasov.albert@inbox.ru

Острые респираторные вирусные заболевания: современные подходы к диагностике и лечению

М.Л. Дербенева^{✉1}, ORCID: 0000-0002-8184-7312, e-mail: mlderbeneva@mail.ru

А.Л. Гусева², ORCID: 0000-0002-7988-4229, e-mail: alexandra.guseva@gmail.com

¹ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются одной из самых частых причин первичного обращения пациентов за медицинской помощью. Более 200 штаммов вирусов могут стать причиной развития ОРВИ, среди которых лидируют риновирусы. В статье обсуждаются эпидемиологические характеристики ОРВИ и вызываемый высокой заболеваемостью экономический ущерб обществу. Клиническая картина ОРВИ практически всегда сопровождается комбинацией таких симптомов, как выделения из носа, заложенность носа, боли в горле и кашель в сочетании с болями в мышцах, слабостью, быстрой утомляемостью, головной болью и снижением аппетита. Дифференциальная диагностика ОРВИ проводится с гриппом, аллергическим ринитом, стрептококковой ангиной, синуситом и отитом. Эффективной профилактикой является соблюдение гигиены рук. Обсуждаются возможности и эффективность сопутствующей вспомогательной терапии, в том числе с помощью деконгестантов, топических глюкокортикостероидов, растворов для орошения полости носа, нестероидных противовоспалительных препаратов, парацетамола и противокашлевых средств. Антибактериальная терапия не оказывает положительного действия на течение ОРВИ. Приведен клинический пример ведения пациентки с ОРВИ.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные заболевания, кашель, вирусы, профилактика, противокашлевые средства

Для цитирования: Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Острые респираторные вирусные заболевания: современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет*. 2019;(20):32-37. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-32-37.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute respiratory viral diseases: modern approaches to the diagnosis and treatment

Mariya L. Derbeneva^{✉1}, ORCID: 0000-0002-8184-7312, e-mail: mlderbeneva@mail.ru

Aleksandra L. Guseva², ORCID: 0000-0002-7988-4229, e-mail: alexandra.guseva@gmail.com

¹ Pirogov City Clinical Hospital No1, 8 Leninsky Prospect, Moscow, 119049, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Acute respiratory viral infections (ARVI) are one of the most common reasons patients seek ambulatory care. ARVIs can be caused by more than 200 strains of viruses, among which rhinoviruses remain a leading cause. The article discusses the epidemiological characteristics of ARVI and the economic damage caused by high incidence to the community. The clinical presentation of ARVI is nearly always accompanied by a combination of symptoms such as nasal discharge, nasal congestion, sore throat and cough combined with muscle pain, weakness, fatigue, headache and decreased appetite. Diagnosis of acute respiratory viral infections must be differentiated from influenza, allergic rhinitis, streptococcal tonsillitis, sinusitis and otitis media. Practicing hand hygiene is an effective way to prevent infections. The article discusses possibilities and effectiveness of concomitant adjuvant therapy, including the use of decongestants, topical glucocorticosteroids, nasal irrigation solutions, non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and antitussive drugs. Antibacterial therapy does not have a positive effect on the course of ARVI. A clinical case describing the management of a patient with ARVI is provided.

Keywords: acute respiratory viral diseases, cough, viruses, prevention, antitussives

For citation: Derbeneva M.L., Guseva A.L. Acute respiratory viral diseases: modern approaches to the diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):32-37. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-32-37.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются одной из самых частых причин первичного обращения пациентов за медицинской помощью. Несмотря на то, что в большинстве случаев они не требуют специфического лечения и проходят самостоятельно,

пациенты жалуются на обилие неприятных симптомов, а экономический ущерб обществу проявляется снижением продуктивности, экономическими потерями в сфере производства за счет нетрудоспособности работников и пропусками учебных дней школьниками и студентами [1]. Кроме этого, ОРВИ могут становиться триггерами обострения хронических заболеваний легких [2, 3].

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Более 200 штаммов вирусов могут стать причиной развития ОРВИ, что и объясняет большое разнообразие возможных клинических проявлений этого заболевания. Риновирусы, включающие до 99 различных штаммов, составляют до 50% всех изученных патогенов [4]. Следующие по частоте встречаемости – коронавирусы, а в большинстве случаев патоген определить не удается. Наличие сопутствующих заболеваний и снижение иммунитета хозяина также играют не последнюю роль в развитии клинической картины ОРВИ. Распространение вирусов происходит воздушно-капельно или, чаще, контактным путем, когда вирус сначала попадает на руки, а далее на слизистую оболочку глаз или полости носа. Несмотря на то, что механизм иммунного ответа является вирусоспецифичным, симптоматические проявления могут сильно различаться [5]. Течение ОРВИ скорее представляет отражение особенностей иммунитета пациента, хотя в ряде случаев анализ анамнеза и учет окружающей эпидемической обстановки позволяют предположить возможный патоген, вызвавший заболевание. В целом идентификация инфекционного агента имеет наибольшее значение для служб здравоохранения в процессе оценки эпидемиологической ситуации в регионе, а это требует подтверждения путем вирусологического и/или серологических исследований. Выявление конкретного патогена позволяет судить о латентности, контагиозности инфекционного заболевания и о возможных угрозах общественному здоровью. Так, например, при ОРВИ, вызванных риновирусами, наибольшая контагиозность наблюдается в первые 3 дня болезни, а в последующем происходит ее значительное снижение. В 2009 г. был полностью прочтен геном человеческих риновирусов, выделены общие черты и различия между разными штаммами [6]. Это значительно удешевило определение генома вирусов из образцов, взятых у конкретных пациентов в настоящее время, и позволило начать изучение сопоставления структуры патогенов и особенностей течения заболевания. Тем не менее значительными прорывами в сфере разработки противовирусных препаратов и вакцинации эти исследования пока не увенчались.

Заболеваемость ОРВИ достаточно высока во всем мире. В России за период 2017–2018 гг. гриппом и ОРВИ переболело 10,4% от численности совокупного населения [7]. В США ежегодно регистрируется около 75–100 млн обращений к врачам общей практики в связи с ОРВИ. По статистическим данным, это приводит к пропускам детьми 22–189 млн учебных дней в школе, их родителями – 126 млн рабочих дней (для ухода за детьми). К этим потерям добавляются 150 млн пропущенных рабочих дней взрослыми в связи с заболеванием ОРВИ [8]. В странах Северного полушария заболеваемость ОРВИ увеличивается с октября по март. Дети болеют чаще, чем взрослые. Так, в среднем взрослые переносят 2–3 эпизода ОРВИ в год, в то время как дети болеют около 5 раз в год [9]. По последним данным, в детском возрасте длительность течения ОРВИ составляет 10–15 дней, а кашель

может продолжаться до 25 дней, что гораздо дольше, чем считалось ранее [10]. У взрослых течение ОРВИ, как правило, доброкачественное, с полным разрешением симптомов в течение 6–10 дней [11].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ОРВИ практически всегда сопровождается комбинацией следующих симптомов: отделяемое из носа, заложенность носа, боли в горле и кашель. Обычно наблюдается доминирование какого-либо одного симптома в каждом конкретном случае. В этой связи клиническая картина ОРВИ может быть весьма разнообразной, и нередко на практике постановка диагноза определяется анатомической локализацией основных проявлений инфекции. Так, например, симптомы могут быть идентифицированы как острый ринит, риносинусит, фарингит, ларингит или бронхит. Нередко к клинической картине добавляются симптомы общей интоксикации: боли в мышцах, слабость, быстрая утомляемость, головная боль и снижение аппетита [12]. В 50% случаев ОРВИ манифестирует с болей в горле и слабости, в дальнейшем присоединяются симптомы заложенности носа и ринореи, а у 40% пациентов появляется кашель. У детей нередко боли в горле сменяются риносинуситом с развитием отита или бронхита, проявляющегося сухим кашлем [12]. Симптоматика максимально выражена в течение первых 2–4 дней, полностью разрешается у взрослых к 7–10 дню, однако кашель может сохраняться до 3 нед. [13].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Проводить дифференциальную диагностику ОРВИ, вызываемых различными вирусами, на основании клинических симптомов практически невозможно, а лабораторная диагностика клинически неоправдана в связи с одинаковым подходом к симптоматическому лечению ОРВИ любого генеза и быстрым его разрешением. В редких случаях проводят культивирование вируса, полученного при смывах из полости носа, или его идентификацию методами иммуноферментного или радиоиммунного анализа. Тем не менее клиническая картина гриппа чаще всего выделяется быстро развивающимися при этом заболевании системными реакциями и нарастающей интоксикацией. Грипп отличается более тяжелым течением и большей вероятностью развития серьезных осложнений и нарушений со стороны жизненно важных органов по сравнению с ОРВИ. В связи с этим его раннее выявление подразумевает активное динамическое наблюдение и одновременное назначение противовирусной и патогенетической терапии. Особенности клинической картины гриппа и ОРВИ представлены в *таблице*.

В некоторых случаях могут возникнуть трудности при дифференциальной диагностике аллергического ринита и ОРВИ. Хотя симптомы могут быть схожими, для аллергического ринита характерна сезонность, отсутствие боли в горле. В случаях, когда боль в горле является доминирующим симптомом, необходимо исключить стрептококко-

- **Таблица.** Клинические симптомы ОРВИ и гриппа
- **Table.** Clinical symptoms of ARVI and influenza

Клинические симптомы	ОРВИ	Грипп
Кашель	Влажный и продуктивный	Сухой (но может быть и продуктивным)
Слезотечение и зуд в глазах	Часто	Редко
Фебрильная температура	Редко, но может наблюдаться у детей	Часто
Слабость, быстрая утомляемость	Характерна легкая слабость	Очень часто
Головная боль	Часто, обычно из-за боли в области околоносовых пазух	Часто
Боль в горле	Часто, обычно умеренно выражена	Редко
Боли в мышцах	Слабо выражены	Сильно выражены
Рвота/диарея	Не является симптомами ОРВИ	Редко, но может наблюдаться у детей
Развитие заболевания	Постепенное	Внезапное

вый фарингит (банальную ангину), требующий немедленного назначения антибактериальной терапии. С этой целью широко используется клиническая шкала Центора [14]. Сложности также возникают при диагностике острого синусита и ОРВИ. С практической точки зрения, чрезвычайно важно своевременно диагностировать острый бактериальный синусит и назначить адекватную антибактериальную терапию. При бактериальном синусите симптомы сохраняются более 10 дней, не наблюдается тенденции к их уменьшению, нередко происходит повторное ухудшение состояния после некоторого улучшения в течение первых 10 дней заболевания [15]. Боли в ухе могут быть одним из симптомов ОРВИ, особенно у детей, или указывать на развивающийся острый средний отит. В этих случаях целесообразно проводить отоскопию для определения состояния барабанной перепонки с последующей оценкой состояния пациента и назначением антибактериальной терапии или местного лечения в сочетании с активным динамическим наблюдением [16].

ПРОФИЛАКТИКА

Мытье рук является единственной эффективной мерой профилактики ОРВИ. Проведенные многочисленные исследования подтверждают, что мытье рук с мылом или обработка рук антисептиком значительно снижают риск заболевания ОРВИ. Эффективным также является ношение маски при контакте с заболевшими и в больших коллективах [17]. Протирание рук спиртсодержащими салфетками значительно уменьшает контаминацию рук бактериями и вирусами у медицинского персонала в больницах и поликлиниках, а использование антисептического мыла для мытья рук более эффективно по сравнению с обычным мылом [18].

ЛЕЧЕНИЕ

Антибактериальная терапия не оказывает положительного действия на течение ОРВИ, однако увеличивает вероятность развития побочных реакций [19]. Тем не менее в силу схожего течения бактериальных инфекций и ОРВИ клиницисты порой склоняются к назначению антибактериальной терапии в сложных случаях. Однако отсрочка назначения антибиотиков и продолжение динамического наблюдения в спорных случаях, по данным N. Ivers и соавт., приводила к уменьшению назначаемой антибактериальной терапии с 93% до 32% случаев [20].

Уменьшение выраженности симптомов при ОРВИ достигается применением топических деконгестантов, а также комбинированных препаратов, содержащих деконгестанты и антигистаминные средства, для перорального применения [21]. Препараты этой группы уменьшают отечность слизистой оболочки полости носа, улучшают дренажную функцию естественных соустьев околоносовых пазух и функцию слуховой трубы, предотвращая развитие синуситов и отитов, однако имеют ряд побочных эффектов. Так, системные деконгестанты могут повышать артериальное давление и уровень глюкозы крови, вызывать аритмию, головную боль, головокружение и бессонницу. Длительное применение местных сосудосуживающих препаратов может вызвать медикаментозный ринит [22].

К сопутствующей терапии при ОРВИ относятся также топические глюкокортикостероиды и ирригационная терапия. По данным систематических обзоров, топические стероиды уменьшают заложенность носа, способствуя восстановлению естественного дыхания и облегчая состояние пациентов при остром риносинусите. Среди побочных эффектов их применения в небольшом количестве случаев встречаются носовые кровотечения, головная боль и зуд в носу [23]. Орошение солевыми растворами положительно влияет на мукоцилиарный клиренс, уменьшает выраженность симптомов заболевания, улучшая тем самым качество жизни пациентов [24].

В клинической практике для достижения жаропонижающего, обезболивающего и противовоспалительного эффекта при ОРВИ используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако наибольшее распространение в настоящее время получил парацетамол, обладающий выраженным жаропонижающим и обезболивающим действием и превосходящий по безопасности ацетилсалициловую кислоту, метамизол и ибупрофен [25].

Кашель является частым симптомом ОРВИ, нередко сохраняющимся дольше других симптомов и доставляющим пациентам наибольшее беспокойство. В амбулаторной практике в зависимости от характера кашля применяются противокашлевые или отхаркивающие препараты. Противокашлевые средства подавляют кашлевой рефлекс и показаны исключительно при сухом мучительном кашле. Предпочтение отдается ненаркотическим противокашлевым препаратам, не вызывающим привыкания [26]. Среди отхаркивающих препаратов, назначае-

мых при влажном продуктивном кашле, выделяют следующие группы по механизму действия: муколитики, мукогидратанты, мукорегуляторы, поверхностно-активные и разжижающие вещества, отхаркивающие мукокинетики [27]. Одним из эффективных отхаркивающих средств комбинированного действия является Геделикс®. Этот препарат растительного происхождения оказывает отхаркивающее, муколитическое и спазмолитическое действие, обусловленное наличием сапонинов плюща, усиливающих перистальтику бронхиол за счет стимуляции гастропульмонарного рефлекса, благодаря чему активизируется продвижение мокроты из нижних отделов дыхательных путей и ее эвакуация [28]. Высокая востребованность препарата Геделикс® объясняется не только его доказанной эффективностью в борьбе с кашлем, но также удобством применения и возможностью использования пациентами разных возрастных групп. Этот безрецептурный препарат представлен в виде двух лекарственных форм: капли для приема внутрь (50 мл) и сироп (100 мл). Геделикс® может назначаться не только взрослым, но и детям начиная с 2 лет (капли для приема внутрь) или с рождения (сироп от кашля). Взрослым и подросткам Геделикс® рекомендуется принимать неразбавленным. Грудным и маленьким детям препарат целесообразно давать разбавленным в небольшом количестве воды [29]. Длительность применения препарата зависит от тяжести заболевания, но должна составлять не менее 7 дней. Важно отметить, что Геделикс® не содержит спирта и сахара, что существенно расширяет его показания к применению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приводим *клинический пример* ведения пациента с ОРВИ.

Пациентка М., 53 года, обратилась к врачу общей практики в поликлинике по месту жительства с жалобами на слабость, головную боль, заложенность носа, нарушение носового дыхания, боли в горле, осиплость и кашель. Анамнез заболевания: першение и боли в горле отметила за 2 дня до приема, появилась заложенность носа, слабость, повышение температуры тела до 37,1 °С. Самостоятельно лечилась парацетамолом. На второй день отметила ухудшение самочувствия: появление головной боли и кашля, усиление заложенности носа, в связи с чем обратилась к врачу. Анамнез жизни: страдает желчнокаменной болезнью, вне обострения. Аллерго-анамнез: отек Квинке на сульфаниламидах. Эпидемиологический анамнез: накануне настоящего заболевания на работе общалась с коллегой с катаральными явлениями (насморк, боли в горле). При осмотре общее состояние удовлетворительное. В сознании, контактна. Общезлобовидной и менингеальной симптоматики нет. Температура тела 37,0 °С. Лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание через нос затруднено. Определяется слизистое отделяемое из носа. Слизистая глотки гиперемирована, имеется гипертрофия лимфоидных гранул на задней стенке глотки, налетов на миндалинах нет. Наблюдается

осиплость, одышки в покое и при движении нет. При непрямой ларингоскопии слизистая умеренно гиперемирована, голосовые складки бледно-розовые, пастозные. Голосовая щель на вдохе 1,3 см. Частота дыхания 18 в минуту. В легких дыхание ослаблено, хрипов нет. Пульс ритмичный, частота 80 ударов в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет. АД 130/90 мм рт. ст. Живот не напряжен, симптом Щеткина – Блюмберга отрицательный. Предварительный диагноз: ОРВИ, острый ринофаринголарингит.

Пациентке был рекомендован домашний режим, оформлен лист нетрудоспособности на 3 дня. Рекомендовано обильное питье и медикаментозная терапия. Медикаментозная терапия включала следующие препараты: 1) деконгестант по 2–3 впрыскивания в каждый носовой ход 2 р/сут в течение 3–5 дней для снятия отека слизистой оболочки полости носа и улучшения эвакуации отделяемого из синусов; 2) элиминационная терапия: промывание полости носа изотоническими солевыми растворами 3 р/сут в течение 3–4 дней для механической санации полости носа с целью улучшения функции реснитчатого эпителия и разгрузки естественных соустьев околоносовых пазух и слуховой трубы; 3) Геделикс® внутрь по 3 мерные ложки (5 мл) 3–4 р/сут после еды. Этот препарат растительного происхождения, содержащий экстракт листьев плюща, обладает спазмолитическим, муколитическим и отхаркивающим действием, что положительно сказывается на динамике лечения ларингита; 4) полоскание горла отваром ромашки 3 р/сут в течение 5 дней; 5) при повышении температуры парацетамол до 4 г/сут.

Общий анализ крови в день обращения: гемоглобин – 125 г/л, эритроциты – $4,8 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель – 0,9, тромбоциты – 254×10^9 /л, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 37%, эозинофилы – 5%, лимфоциты – 48%, моноциты – 8%, СОЭ – 10 мм/ч. Отмечается лимфоцитоз, что характерно для активно протекающей вирусной инфекции. Общий анализ мочи в день обращения: цвет – соломенно-желтый. Прозрачность – полная. Относительная плотность – 1004. Реакция – кислая. Белок отсутствует. Глюкоза – не обнаружено. Бактерии отсутствуют. Эритроциты – 1–2 в п/з. Лейкоциты – 2–3 в п/з. Эпителий плоский – немного.

Пациентка М. явилась на повторный прием через 3 дня. Она отметила улучшение самочувствия, нормализацию температуры тела. Головная боль и боль в горле не беспокоят. Заложенность носа значительно уменьшилась, насморк не беспокоит. Сохраняется малопродуктивный кашель. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. При фарингоскопии слизистая глотки умеренно гиперемирована, налетов нет. Рекомендовано продолжить прием препарата Геделикс® по 5 мл 3 р/сут до 7 дней, полоскание горла отваром ромашки 2 р/сут до 5–7 дней. Листок нетрудоспособности закрыт.



Поступила / Received 10.09.2019
Отрецензирована / Review 28.09.2019
Принята в печать / Accepted 01.10.2019

Список литературы

- Nichol K.L., D'Heilly S., Ehlinger E. Colds and influenza-like illnesses in university students: impact on health, academic and work performance, and health care use. *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1263-1270. doi: 10.1086/429237.
- Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1209-1215. doi: 10.1183/09031936.00081409.
- Bizzintino J., Lee W.M., Laing I.A., Yang F., Pappas T., Zhang G., Martin A.C., Khoo S.K., Cox D.W., Geelhoed G.C., McMinn P.C., Goldblatt J., Gern J.E., Le Souëf P.N. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1037-1042. doi: 10.1183/09031936.00092410.
- Royston L., Tapparel C. Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC. *Viruses*. 2016;8(1). pii: E16. doi: 10.3390/v8010016.
- Kardos P., Malek F.A. Common Cold – an Umbrella Term for Acute Infections of Nose, Throat, Larynx and Bronchi. *Pneumologie*. 2017;71(4):221-226. doi: 10.1055/s-0042-116112.
- Palmenberg A.C., Spiro D., Kuzmickas R., Wang S., Djikeng A., Rathe J.A., Fraser-Liggett C.M., Liggett S.B. Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. *Science*. 2009;324(5923):55-59. doi: 10.1126/science.1165557.
- Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Гудова Н.В., Оганесян А.С. Итоги эпидсезона 2017/18 гг. по гриппу и острой респираторной вирусной инфекции. Особенности этиотропной терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(11):49-53. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Itoqi_epidsezona_201718_gg_pogrippu_iostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii_Osobennosti_etiotropnoy_terapii.
- Allen L.V. Colds & cough. *Int J Pharm Compd*. 2012;16(6):480-483. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259364>.
- Arroll B. Common cold. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011. pii: 1510. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406124>.
- Thompson M., Vodicka T.A., Blair P.S., Buckley D.I., Heneghan C., Hay A.D.; TARGET Programme Team. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7027. doi: 10.1136/bmj.f7027.
- Grief S.N. Upper respiratory infections. *Prim Care*. 2013;40(3):757-770. doi: 10.1016/j.pop.2013.06.004.
- Rohilla A., Sharma V., Kumar S. Upper respiratory tract infections: an overview. *Int J Curr Pharm Res*. 2013;5:1-3. <https://innovareacademics.in/journal/ijcpr/Issues/Vol5Issue3/712.pdf>.
- Eccles R. Mechanisms of symptoms of common cold and flu. In: Eccles R., Weber O. (eds.). *Common Cold*. Basel: Birkhäuser; 2009:23-45. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-7643-9912-2_2.
- Fine A.M., Nizet V., Mandl K.D. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):847-852. doi: 10.1001/archinternmed.2012.950.
- Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S., Brook I., Ashok Kumar K., Kramper M., Orlandi R.R., Palmer J.N., Patel Z.M., Peters A., Walsh S.A., Corrigan M.D. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(2 Suppl):S1-S39. doi: 10.1177/0194599815572097.
- Atkinson H., Wallis S., Coatesworth A.P. Acute otitis media. *Postgrad Med*. 2015;127(4):386-390. doi: 10.1080/00325481.2015.1028872.
- Aiello A.E., Murray G.F., Perez V., Coulborn R.M., Davis B.M., Uddin M., Shay D.K., Waterman S.H., Monto A.S. Mask use, hand hygiene, and seasonal influenza-like illness among young adults: a randomized intervention trial. *J Infect Dis*. 2010;201(4):491-498. doi: 10.1086/650396.
- Bolon M.K. Hand Hygiene: An Update. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(3):591-607. doi: 10.1016/j.idc.2016.04.007.
- Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD000247. doi: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
- Ivers N., Arroll B., Allan G.M. Delayed antibiotic prescriptions for URTIs. *Can Fam Physician*. 2011;57:1287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/212485551>.
- Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician*. 2012;86(2):153-159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22962927>.
- Meltzer E.O., Caballero F., Fromer L.M., Krouse J.H., Scadding G. Treatment of congestion in upper respiratory diseases. *Int J Gen Med*. 2010;3:69-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20463825>.
- Zalmanovici Trestioreanu A., Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD005149. doi: 10.1002/14651858.CD005149.pub4.
- Eccles R., Winther B., Johnston S.L., Robinson P., Trampisch M., Koelsch S. Efficacy and safety of iota-carrageenan nasal spray versus placebo in early treatment of the common cold in adults: the ICICC trial. *Respir Res*. 2015;16:121. doi: 10.1186/s12931-015-0281-8.
- Kim S.Y., Chang Y.J., Cho H.M., Hwang Y.W., Moon Y.S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD006362. doi: 10.1002/14651858.CD006362.pub2.
- Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W., CHEST Expert Cough Panel. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196-209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Эффективность муколитических препаратов при кашле у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)* 2009;(03):72-77. Режим доступа: <https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-03-2009/>.
- Holzinger F., Chenot J.F. Systematic Review of Clinical Trials Assessing the Effectiveness of Ivy Leaf (*Hedera Helix*) for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:382789. doi: 10.1155/2011/382789.
- Прожерина Ю. Растительные средства для лечения кашля: эффективность, доказанная веками. *Ремедиум*. 2019;(1-2):27-30. doi: 10.21518/1561-5936-2019-1-2-27-30.

References

- Nichol K.L., D'Heilly S., Ehlinger E. Colds and influenza-like illnesses in university students: impact on health, academic and work performance, and health care use. *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1263-1270. doi: 10.1086/429237.
- Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1209-1215. doi: 10.1183/09031936.00081409.
- Bizzintino J., Lee W.M., Laing I.A., Yang F., Pappas T., Zhang G., Martin A.C., Khoo S.K., Cox D.W., Geelhoed G.C., McMinn P.C., Goldblatt J., Gern J.E., Le Souëf P.N. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1037-1042. doi: 10.1183/09031936.00092410.
- Royston L., Tapparel C. Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC. *Viruses*. 2016;8(1). pii: E16. doi: 10.3390/v8010016.
- Kardos P., Malek F.A. Common Cold – an Umbrella Term for Acute Infections of Nose, Throat, Larynx and Bronchi. *Pneumologie*. 2017;71(4):221-226. doi: 10.1055/s-0042-116112.
- Palmenberg A.C., Spiro D., Kuzmickas R., Wang S., Djikeng A., Rathe J.A., Fraser-Liggett C.M., Liggett S.B. Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. *Science*. 2009;324(5923):55-59. doi: 10.1126/science.1165557.
- Sel'kova E.P., Grenkova T.A., Gudova N.V., Oganesyana A.S. Results of 2017/18 epidemiological influenza and ARVI season. Features of etiologic therapy. *RMZH. Medicinskoe obozrenie = RMJ*. 2018;(11):49-53. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Itoqi_epidsezona_201718_gg_pogrippu_iostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii_Osobennosti_etiotropnoy_terapii.
- Allen L.V. Colds & cough. *Int J Pharm Compd*. 2012;16(6):480-483. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259364>.
- Arroll B. Common cold. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011. pii: 1510. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406124>.
- Thompson M., Vodicka T.A., Blair P.S., Buckley D.I., Heneghan C., Hay A.D.; TARGET Programme Team. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7027. doi: 10.1136/bmj.f7027.
- Grief S.N. Upper respiratory infections. *Prim Care*. 2013;40(3):757-770. doi: 10.1016/j.pop.2013.06.004.
- Rohilla A., Sharma V., Kumar S. Upper respiratory tract infections: an overview. *Int J Curr Pharm Res*. 2013;5:1-3. <https://innovareacademics.in/journal/ijcpr/Issues/Vol5Issue3/712.pdf>.
- Eccles R. Mechanisms of symptoms of common cold and flu. In: Eccles R., Weber O. (eds.). *Common Cold*. Basel: Birkhäuser; 2009:23-45. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-7643-9912-2_2.
- Fine A.M., Nizet V., Mandl K.D. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):847-852. doi: 10.1001/archinternmed.2012.950.
- Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S., Brook I., Ashok Kumar K., Kramper M., Orlandi R.R., Palmer J.N., Patel Z.M., Peters A., Walsh S.A., Corrigan M.D. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(2 Suppl):S1-S39. doi: 10.1177/0194599815572097.
- Atkinson H., Wallis S., Coatesworth A.P. Acute otitis media. *Postgrad Med*. 2015;127(4):386-390. doi: 10.1080/00325481.2015.1028872.
- Aiello A.E., Murray G.F., Perez V., Coulborn R.M., Davis B.M., Uddin M., Shay D.K., Waterman S.H., Monto A.S. Mask use, hand hygiene, and seasonal influenza-like illness among young adults: a randomized intervention trial. *J Infect*

- Dis. 2010;201(4):491-498. doi: 10.1086/650396.
18. Bolon M.K. Hand Hygiene: An Update. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(3):591-607. doi: 10.1016/j.idc.2016.04.007.
 19. Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD000247. doi: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
 20. Ivers N., Arroll B., Allan G.M. Delayed antibiotic prescriptions for URTIs. *Can Fam Physician* 2011;57:1287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485551>.
 21. Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician.* 2012;86(2):153-159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/22962927>.
 22. Meltzer E.O., Caballero F., Fromer L.M., Krouse J.H., Scadding G. Treatment of congestion in upper respiratory diseases. *Int J Gen Med.* 2010;3:69–91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20463825>.
 23. Zalmanovici Trestioreanu A., Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD005149. doi: 10.1002/14651858.CD005149.pub4.
 24. Eccles R., Winther B., Johnston S.L., Robinson P., Trampisch M., Koelsch S. Efficacy and safety of iota-carrageenan nasal spray versus placebo in early treatment of the common cold in adults: the ICICC trial. *Respir Res.* 2015;16:121. doi: 10.1186/s12931-015-0281-8.
 25. Kim S.Y., Chang Y.J., Cho H.M., Hwang Y.W., Moon Y.S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD006362. doi: 10.1002/14651858.CD006362.pub2.
 26. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W., CHEST Expert Cough Panel. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;153(1):196–209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
 27. Zaharova I.N., Dmitrieva Ju.A. Efficacy of mucolytics in children's cough. *Consilium Medicum. Pediatriya. (Pril.) = Pediatrics – suppl. Consilium Medicum.* 2009;(03):72-77. (In Russ.) Available at: <https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-03-2009/>
 28. Holzinger F., Chenot J.F. Systematic Review of Clinical Trials Assessing the Effectiveness of Ivy Leaf (Hedera Helix) for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:382789. doi: 10.1155/2011/382789.
 29. Prozherina J. Herbal medicine for cough: centuries-old efficacy. *Remedium.* 2019;(1-2):27-30. (In Russ.) doi: 10.21518/1561-5936-2019-1-2-27-30.

Информация об авторах:

Дербенева Мария Львовна, к.м.н., врач-оториноларинголог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; e-mail: mlderbeneva@mail.ru

Гусева Александра Леонидовна, к.м.н., доцент, кафедра оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: alexandra.guseva@gmail.com

Information about the authors:

Mariya L. Derbeneva, Cand. of Sci.(Med.), Otorhinolaryngologist, State Budget Healthcare Institution of Moscow «Pirogov City Clinical Hospital No. 1 of Moscow Healthcare Department»; 8 Leninsky Prospect, Moscow, 119049, Russia; e-mail: mlderbeneva@mail.ru

Aleksandra L. Guseva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Otorhinolaryngology of General Medicine Faculty, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: alexandra.guseva@gmail.com

Особенности течения полипозного риносинусита в сочетании с аллергическим ринитом

Е.Л. Савлевич^{✉1}, ORCID: 0000-0003-4031-308X, e-mail: savllena@gmail.com

О.М. Курбачева², ORCID: 0000-0003-3250-0694, e-mail: kurbacheva@gmail.com

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

² Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Как аллергический ринит (АР), так и полипозный риносинусит (ПРС) представляет собой серьезную проблему в плане влияния на качество жизни, риск развития осложнений, присоединения бронхиальной астмы (БА) и осуществления медицинского контроля этих заболеваний. В основе их патогенеза в большинстве случаев лежит эозинофильное воспаление Т2-типа, но взаимовлияние одновременно существующих хронических процессов друг на друга остается малоизученным. **Цель исследования:** Сравнить клинико-иммунологические характеристики пациентов с ПРС с сопутствующим АР и без респираторной аллергии. Все пациенты с ПРС были разделены на 2 фенотипические группы: 1 группа – ПРС без бронхиальной астмы и респираторной аллергии (54 человека), 2 группа – ПРС + АР, но без бронхиальной астмы (46 человек). С использованием системы мультиплексного анализа Bio-Plex определяли IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IFN- γ , TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3-цитокины в ткани носовых полипов. **Результаты:** При сочетании ПРС и АР определялся эозинофильный тип воспаления в ткани полипов в 100% случаев, он сопровождался повышенным уровнем IL-6, TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 и сниженным уровнем IL-5, IL-13 по сравнению с ПРС без коморбидной патологии.

Выводы: При одинаковом клиническом течении ПРС выявление разницы цитокинового профиля в ткани носовых полипов свидетельствует о разном механизме воспалительного ответа при разных фенотипах ПРС. При сочетании ПРС с АР отмечается 100%-ный эозинофильный тип воспаления, высокий уровень белков цитокинов семейства TGF- β , провоспалительного цитокина IL-6 и более низкий уровень Т2-цитокінов IL-5 и IL-13 по сравнению с группой ПРС без коморбидной патологии. Одновременное лечение ПРС и АР при совместной работе оториноларингологов и аллергологов позволит достичь медицинского контроля обоих заболеваний и предотвратить их прогрессирование и развитие осложнений.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, аллергический ринит, фенотипы, цитокины, алгоритмы диагностики и лечения

Для цитирования: Савлевич Е.Л., Курбачева О.М. Особенности течения полипозного риносинусита в сочетании с аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2019;(20):38-43. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-38-43.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of polypous rhinosinusitis combined with allergic rhinitis

Elena L. Savlevich^{✉1}, ORCID: 0000-0003-4031-308X, e-mail: savllena@gmail.com

Oksana M. Kurbacheva², ORCID: 0000-0003-3250-0694, e-mail: kurbacheva@gmail.com

¹ Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation; 1A, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

² National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Both allergic rhinitis (AR) and polypous rhinosinusitis (PRS) are a serious problem in context of their impact on quality of life, the risk of complications, overlay of bronchial asthma (BA) and medical control of these diseases. In most cases, T2 type eosinophilic inflammation lies beneath their pathogenesis, but the mutual influence of simultaneously existing chronic processes on each other appears under-investigated. Objective of the study: Compare the clinical and immunological characteristics of patients with polypous rhinosinusitis and concomitant allergic rhinitis and without respiratory allergy. All patients with PRS were divided into 2 phenotypic groups: Group 1 – PRS without bronchial asthma and respiratory allergy (54 people), Group 2 - PRS + allergic rhinitis, but without bronchial asthma (46 people). IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IFN- γ , TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 cytokines in nasal polyp tissue were determined using the Bio-Plex multiplex analysis system. Results: In patients with PRS combined with AR, the eosinophilic type of inflammation in the polyp tissue was determined in 100% of cases, it was accompanied by an increased level of IL-6, TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 and a reduced level of IL-5, IL-13 compared to PRS without comorbid pathology. Conclusions. Given the same clinical course of polypous rhinosinusitis, the identification of the difference in the cytokine profile in the nasal polyp tissue gives evidence of a different mechanism of the inflammatory response for different phenotypes of PRS. The polypous rhinosinusitis combined with allergic rhinitis is characterized by 100% eosinophilic type of inflammation, high levels of TGF- β family protein cytokines, pro-inflammatory cytokine IL-6 and a lower level of T2-cytokines IL-5 and IL-13 compared with the PRS group without comorbid pathology. The simultaneous treatment of PRS and allergic rhinitis using the joint efforts of otorhinolaryngologists and allergists will allow to achieve medical monitoring of both diseases and prevent their progression and development of complications.

Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), allergic rhinitis, phenotypes, cytokines, diagnostic and treatment algorithms

For citation: Savlevich E.L., Kurbacheva O.M. Features of the course of polypous rhinosinusitis combined with allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):38-43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-38-43.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР), а также полипозный риносинусит (ПРС) представляют собой серьезную проблему в плане влияния на качество жизни, риск развития осложнений, присоединения бронхиальной астмы (БА) и осуществления медицинского контроля этих заболеваний. АР считается опосредованное цитокинами Th2-типа хроническое воспаление слизистой оболочки носа, характеризующееся ее инфильтрацией эозинофилами и тучными клетками и повышенным уровнем антигенспецифических сывороточных иммуноглобулинов (Ig) класса E. ПРС является также хроническим воспалительным процессом, в основе которого лежит агрессивная клеточная инфильтрация слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП) с вовлечением эпителиоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток, вырабатывающих различные медиаторы воспаления, в том числе цитокины, хемокины и иммуноглобулины, что в итоге приводит к ремоделированию слизистой оболочки [1]. Сочетание этих двух патологических процессов встречается от 10 до 64% случаев и на данный момент времени их взаимовлияние до конца не определено [2]. По этому вопросу в литературе встречаются мнения, противоречащие друг другу. Одни авторы считают, что есть прямая зависимость между ПРС и сенсibilизацией к круглогодичным аллергенам [3], самыми распространенными из которых были *Olea europaea* (21,1%), *Dermatophagoides farinae* (21,3%) и *Dermatophagoides pteronyssinus* (27,7%) [4], а также к грибам рода *Candida* и клещам домашней пыли [5]. Гиперчувствительность к сезонным аллергенам также часто встречается при одновременном наличии ПРС: по данным одного исследования, она составляет 60 и 70% к круглогодичным аллергенам, при этом у большинства пациентов определялась полисенсibilизация и к тому и к другому типу аллергенов [6]. У больных ПРС, так же как и при АР, выявлен высокий уровень колонизации *S. aureus* и локального синтеза IgE против различных токсинов, выделяемых этими бактериями [7, 8]. При этом во всех работах подчеркивается, что у части пациентов с ПРС, у которых отмечались положительные кожные пробы, отсутствовали клинические проявления АР, т.е. имела место быть латентная сенсibilизация. Другие исследования отрицают прямую связь между аллергией и образованием полипов полости носа. Например, не обнаружена значимая связь между наличием аллергии, выраженностью клинических проявлений, частотой рецидивов [9, 10], тяжестью течения или медикаментозного контроля ПРС [11, 12]. Одновременно другие авторы указывают на более лучший ответ на базовую терапию у пациентов ПРС без респираторной аллергии (РА) по сравнению с группой ПРС + АР [13].

В основе патогенеза обоих заболеваний в большинстве случаев лежит эозинофильное воспаление Th2-типа с повышенным уровнем эозинофильного катионного протеина, эозинофильной пероксидазы, эозинофильного нейротоксина, основного белка эозинофилов, локального

IgE, интерлейкинов (IL) 2-го типа IL-4, IL-5, IL-13, хемокинов и других медиаторов воспаления [14, 15]. Также в обоих случаях наблюдается наличие дефектов эпителиального барьера слизистой оболочки носа, являющегося первой линией защиты верхних дыхательных путей от внешних стимулов и препятствующего проникновению различных патогенных факторов в глубже лежащие слои [16]. Снижение синтеза трансмембранных протеинов и уменьшение плотности десмосомальных контактов дает возможность различным патологическим агентам, в том числе аллергенам, проникать внутрь ткани слизистой оболочки, где начинает свое развитие местный воспалительный ответ, со временем принимающий персистирующий характер [17]. Таким образом, это дает возможность предположить разный механизм воспаления у больных ПРС в сочетании с АР и при отсутствии коморбидной патологии в виде РА и бронхиальной астмы (БА) любого генеза, а аллергия является не этиологическим фактором развития ПРС, а потенциальным триггером или модификатором течения патологического процесса при комбинации этих заболеваний.

Цель исследования. Сравнить клинико-иммунологические характеристики пациентов с ПРС с сопутствующим АР и без коморбидной патологии.

Материалы и методы. Обследовано 105 человек с двусторонним ПРС в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) и ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России за период 2016–2018 гг. Диагноз ПРС подтвержден эндоскопическим исследованием полости носа и данными компьютерной томографии ОНП. Аллергологическое обследование включало сбор анамнеза, скарификационные кожные пробы со стандартизированными диагностическими аллергенами. Критериями исключения были: односторонний процесс, наличие БА любого генеза, онкологической, аутоиммунной патологии, генетических синдромов (муковисцидоз, аллергический гранулематозный или эозинофильный ангиит, синдром Чарльза – Стросса). Пациенты с ПРС были разделены на 2 фенотипические группы: 1-я группа – ПРС без БА и РА, 54 человека, возраст $50,39 \pm 2,42$, 2-я группа – ПРС + АР, 46 человек, возраст $51,37 \pm 3,25$. Вне стадии обострения заболеваний всем пациентам проведена эндоскопическая полипотомия носа, ткань удаленных носовых полипов гомогенизировали, центрифугировали, супернатант помещали в микропробирки и замораживали ($t = -60^\circ\text{C}$). Перед проведением анализа после 10-минутного центрифугирования предварительно размороженных пробирок при 1 500 об/мин в работу брали надосадочную жидкость. На иммуноанализаторе MAGPIX-100 (USA) с использованием системы мультиплексного анализа Bio-Plex компании Bio-Rad (USA) определяли IL-1 β -, IL-4-, IL-5-, IL-13-, IFN- γ -, TNF- α -, TGF- β 1-, TGF- β 2-, TGF- β 3-цитокины. Для группы контроля брали образцы задних концов нижних носовых раковин пациентов с гипертрофическим ринитом после исключения БА и РА (30 человек). Статистические расчеты выполнены при помощи программы IBM SPSS Statistics

23.0. Использовали методы непараметрической статистики, показатели указывали в виде медианы (Me) и границ межквартильных 25-го и 75-го интервалов в скобках. При сравнении 2 групп между собой использовался критерий Манна – Уитни, при множественном сравнении – Крускала – Уоллиса. Значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При аллергологическом обследовании у пациентов ПРС с сопутствующим АР сенсibilизация к одному аллергену встречалась в 20%, в остальных случаях выявлена полисенсibilизация. У 40% пациентов наблюдалась сенсibilизация к круглогодичным аллергенам, в 26% – к пыльцевым сезонным аллергенам и в 33% – поливалентная сезонная и круглогодичная сенсibilизация. Согласно полученным данным группы не различались между собой по возрасту, продолжительности заболевания ПРС, наследственному фактору по ПРС, количеству перенесенных операций, выраженности симптомов риносинусита по опроснику SNOT-22. В обеих группах преобладали мужчины. В течение года консервативную терапию получали 67% в 1-й группе и в 84,21% пациенты в группе ПРС + АР, по этому показателю была получена достоверная разница между группами, при этом во 2-й группе в 100% случаев лечение проводилось интраназальными кортикостероидами (иГКС), в 1-й группе этот процент был несколько ниже (98%), без достоверной разницы между группами (табл. 1).

При патоморфологическом исследовании, исходя от клеточного состава ткани, все полипы были разделены на эозинофильный, нейтрофильный и, при равном количестве эозинофилов и нейтрофилов, смешанный тип. При сочетании ПРС с АР все полипы в 100% были эозино-

- **Таблица 1.** Клинические показатели при разных фенотипах ПРС
- **Table 1.** Clinical scores in different phenotypes of PRS

Показатель	1-я группа	2-я группа
Продолжительность ПРС, лет	7 [5; 17,5]	11,94 [5; 13]
Наследственный фактор, %	23,8%	22,22%
Непереносимость НПВС, %	7,94%	11,11%
SNOT-22, баллы	46,5 [32,5; 61]	47 [30; 50]
Количество операций	2 [1; 3]	2 [1; 2]
Консервативное лечение, %	67%	84,21%*
Лечение иГКС, %	61,9%	84,21%*
Лечение иГКС у больных, которым назначена терапия, %	98%	100%

* Достоверная разница между 1 и 2 группами ($p < 0,05$).

фильного типа, в 1-й группе определили 8% нейтрофильного, 5% смешанного и 87% эозинофильного типа назальных полипов.

При исследовании белков цитокинов в ткани полипов был выявлен ряд различий (табл. 2). Во всех группах уровень исследуемых цитокинов был выше группы контроля. По количеству провоспалительных цитокинов IL-1 β и IFN- γ не наблюдалось достоверной разницы в группе ПРСне наблюдалось достоверной разницы в группе ПРС + АР. По числу цитокинов иммунного ответа T2-типа были получены различия в отношении IL-5 и IL-13, которые встречались в большем количестве в 1-й группе, по уровню IL-4 группы не отличались друг от друга. Также были исследованы 3 изоформы цитокинов семейства трансформирующих факторов роста (transforming growth factor beta, TGF- β), основные биологические свойства которых связаны с регуляцией пролиферации, дифференцировки клеток и формирования внеклеточного матрикса за счет активации синтеза его компонентов и подавления деградации, что имеет важное значение в процессе ремоделирования слизистой оболочки ОНП при ПРС [18]. Количество всех трех изоформ TGF- β было значительно повышено во 2-й группе по сравнению с группой ПРС без респираторной аллергии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку при АР наблюдается однотипная для всех хронических ринитов любой этиологии клиническая картина в виде заложенности носа, затруднения носового дыхания, выделений из носа различного характера, чихания и зуда или жжения в носу, для его диагностики необходимо аллергологическое обследование с проведением кожных тестов с атопическими аллергенами. ПРС также не сопровождается патогномичными сим-

- **Таблица 2.** Уровень цитокинов носовых полипов при разных фенотипах ПРС
- **Table 2.** Nasal polyp cytokine levels in different phenotypes of PRS

Показатель	1-я группа	2-я группа	Группа контроля
IL-1 β	5,79 [2,94; 6,98]*	5,64 [2,61; 6,58]*	0,05 [0,02–0,11]
IL-6	1,6 [1,4; 2,09]*	2,66 [1,18; 3,16] *#	0,04 [0,01–0,13]
IFN- γ	2,58 [1,67; 2,78]*	2,61 [1,76; 3,33]*	0,2 [0,14–0,36]
IL-4	2,56 [1,48; 2,78]*	2,5 [1,53; 2,61]*	0,1 [0,06–0,14]
IL-5	2,22 [1,8; 3,39]*	1,74 [1,53; 1,9]*#	0,15 [0,08–0,18]
IL-13	8,69 [1,86; 17,0]*	2,63 [1,3; 2,69]*#	0,12 [0,09–0,13]
TGF- β 1	3,43 [2,11; 4,29]*	4,76 [3,33; 5,94]*#	0 [0–0,001]
TGF- β 2	9,02 [6,2; 11,84]*	17 [11,02; 25,69]*#	0 [0–0,001]
TGF- β 3	3,61 [2,11; 4,29]*	7,81 [3,9; 10,0]*#&	0 [0–0,001]

* Достоверная разница между нормой и пациентами с ПРС (1–3 группы).
Достоверная разница между группой 1 и группами 2 и 3 ($p < 0,05$).

птомами, пациенты предъявляют практически такие же жалобы, как при хроническом рините, а основным методом диагностики является эндоскопический осмотр полости носа, при котором выявляются носовые полипы разной степени распространенности. Поскольку пациенты с ПРС в подавляющем большинстве наблюдаются у оториноларингологов, возможна гиподиагностика сопутствующего АР из-за редкого направления этих больных на консультацию к аллергологу. Проведенный в 2017 г. анализ алгоритма диагностики аллергического и неаллергического ринита, по данным амбулаторной службы поликлиник Москвы [19], выявил нарушение принципа коллегиальности и преемственности при диагностике аллергического и неаллергического ринита между оториноларингологической и аллергологической службами, что также привело к несоблюдению схем медикаментозного лечения АР [20]. Наличие двух параллельно существующих воспалительных процессов на слизистой оболочке носа и ОНП еще больше затрудняет составления стратегии в плане лечения таких пациентов.

При сравнении клинико-лабораторных показателей двух фенотипов ПРС продемонстрировано, что, несмотря на отсутствие разницы в количестве проведенных операций по поводу ПРС и степени выраженности жалоб по поводу риносинусита, по данным опросника SNOT-22 (sino-nasal outcome test), группа ПРС + АР отличалась эозинофильным типом воспаления в ткани полипов в 100% случаев, более частым проведением базисной противорецидивной терапии иГКС (84,21% vs 67%) и разным набором цитокинов в ткани полипов. Интересным был факт, что количество всех исследуемых цитокинов у всех больных ПРС было выше, чем в группе контроля, хотя все больные были прооперированы в состоянии ремиссии. Провоспалительный цитокин IL-6, который, являясь активатором пролиферации и функционирования эффекторных Т-клеток с предотвращением их апоптоза в ткани полипов, увеличивает продукцию белка остеопонтина, который играет важную роль в ремоделировании слизистой оболочки [21], был значительно повышен по сравнению с первой группой. Принимая во внимание способность Т2-клеток продуцировать различный спектр цитокинов, выявленная нами особенность снижения количества белков цитокинов IL-5 и IL-13 по сравнению с 1-й группой при отсутствии достоверной разницы по IL-4 свидетельствует о большей значимости ILC-2 в патогенезе эозинофильного воспаления при ПРС в отличие от аллергического IgE-зависимого воспаления при АР, для которого ключевым цитокином является IL-4. Высокий уровень всех трех изоформ факторов роста TGF- β отражает более высокий потенциал пораженной слизистой оболочки ОНП к процессу ремоделирования ткани и образованию носовых полипов.

Таким образом, патофизиология воспалительного процесса при разных фенотипах ПРС имеет разные механизмы, что доказывает необходимость дифференцированного подхода к ведению этих пациентов и их медикаментозной коррекции. Требуется параллельное

лечение двух параллельно протекающих в полости носа хронических процессов при сочетании ПРС с АР путем совместной работы аллерголога и оториноларинголога. Относительно ПРС нами были разработаны клинико-диагностические алгоритмы ведения этих больных в зависимости от фенотипа заболевания на основании медикаментозного контроля заболевания [22]. При фенотипе ПРС + АР важно одновременно соблюдать ступенчатую схему терапии непосредственно АР, которая основана на степени тяжести клинических симптомов [23], когда доза и объем лечения зависят от уровня медицинского контроля АР. При этом первой линией лекарственной терапии являются антигистаминные препараты второго поколения, назначаемые в качестве монотерапии или в комбинации с иГКС или блокаторами лейкотриеновых рецепторов, к которым относится Эспа-Бастин (Германия). Препарат производится в форме таблеток по 10 и 20 мг. Начало действия препарата примерно через 1–3 часа после приема. Одновременный прием с препаратами, ингибирующими ферментную систему CYP3A4 (противогрибковые средства и макролидный антибиотик эритромицин), может снизить скорость всасывания препарата Эспа-Бастин. Как и многие антигистаминные препараты второго поколения, он не влияет на концентрационную способность, в том числе при управлении автомобилем, совместим с одновременным приемом алкоголя. Дополнительно к селективному связыванию с H₁-гистаминовыми рецепторами Эспа-Бастин уменьшает релиз провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6, фактора некроза опухоли-альфа, активатора хемотаксиса гранулоцитов IL-8, что приводит к дополнительному противовоспалительному эффекту и снижает миграцию эозинофилов в слизистую оболочку полости носа. В результате наблюдается регресс всех клинических проявлений как сезонного, так и круглогодичного АР [24, 25], что позволяет рекомендовать препарат для лечения.

Выводы

При одинаковом клиническом течении ПРС выявление разницы цитокинового профиля в ткани носовых полипов свидетельствует о разном механизме воспалительного ответа при разных фенотипах ПРС.

При сочетании ПРС с АР отмечается 100%-ный эозинофильный тип воспаления, высокий уровень белков цитокинов семейства TGF- β , провоспалительного цитокина IL-6 и более низкий уровень TH2-цитокинов IL-5 и IL-13 по сравнению с группой ПРС без коморбидной патологии.

Одновременное лечение ПРС и аллергического ринита при совместной работе оториноларингологов и аллергологов позволит достичь медицинского контроля обоих заболеваний и предотвратить их прогрессирование и развитие осложнений.



Поступила / Received 02.10.2019
Отрецензирована / Review 17.10.2019
Принята в печать / Accepted 19.10.2019

Список литературы

- Heffler E., Malvezzi L., Boita M., Brussino L., De Virgilio A., Ferrando M., et al. Immunological mechanisms underlying chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(9):731-737. doi: 10.1080/1744666X.2018.1512407.
- McGarry G., Melia L. Nasal polyps: an update. *Br J Hosp Med (Lond).* 2009;70(9):500-504. doi: 10.12968/hmed.2009.70.9.43865.
- Houser S.M., Keen K. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. *Laryngoscope.* 2008;118(9):1521-1527. doi: 10.1097/MLG.0b013e31817d01b8.
- Fernández-Conde B.L., Soler R., Barasona M.J., Cantillo E., Moreno C., Guerra F. Allergenic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(2):110-116. Available at: <http://www.jiaci.org/issues/vol19issue2/3.pdf>.
- Asero R., Bottazzi G. Hypersensitivity to molds in patients with nasal polyposis: a clinical study. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(10):186-188. doi: 10.1016/S0091-6749(00)90198-2.
- Asero R., Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(3):283-285. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63299-1.
- Van Zele T., Gaevvert P., Watelet J., Claeys G., Holtappels G., Claeys C., et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(4):981-983. doi: 10.1016/j.jaci.2004.07.013.
- Батуро А.П., Романенко Э.Е., Леонова А.Ю., Ярцева А.С., Савлевич Е.Л., Мокроносова М.А. Доминирование Staphylococcus aureus в микробиоценозе полости носа у детей и взрослых с инфекционным и аллергическим ринитом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2015;(1):72-74. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25592671>.
- Erbek S.S., Erbek S., Topal O., Cakmak O. The role of allergy in the severity of nasal polyposis. *Am J Rhinol.* 2007;21(6):686-690. doi: 10.2500/ajr.2007.21.3062.
- Bonfils P., Avan P., Malinvaud D. Influence of allergy on the symptoms and treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(8):839-844. doi: 10.1080/00016480500504226.
- Tokunaga T., Sakashita M., Haruna T., Asaka D., Takeno S., Ikeda H., et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy.* 2015;70(8):995-1003. doi: 10.1111/all.12644.
- Robinson S., Douglas R., Wormald P.J. The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2006;20(6):625-628. doi: 10.2500/ajr.2006.20.2907.
- Kirtsreesakul V. Role of allergy in the therapeutic response of nasal polyps. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2002;20(3):141-146. Available at: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2018/02/1RoleofallergyinthetherapeuticVol20No3September2002P141.pdf>.
- Kim J.W., Hong S.L., Kim Y.K., Lee C.H., Min Y.G., Rhee C.S. Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(6):925-930. doi: 10.1016/j.otohns.2007.07.036.
- Annunziato F., Romagnani C., Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):626-635. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001.
- Kim D.W., Cho S.H. Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(4):299-306. doi: 10.4168/air.2017.9.4.299.
- Hulse K.E. Immune Mechanisms of Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(1):1. doi: 10.1007/s11882-015-0579-0.
- Little S.C., Early S.B., Woodard C.R., Shonka D.C. Jr., Han J.K., Borish L., Steinke J.W. Dual action of TGF-beta1 on nasal-polyp derived fibroblasts. *Laryngoscope.* 2008;118(2):320-324. doi: 10.1097/MLG.0b013e318159cc0b.
- Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Дорошенко Н.Э., Засеева Т.Ю., Кубаева Л.М. Анализ алгоритма диагностики аллергического и неаллергического ринита по данным амбулаторной служ-
- бы поликлиник Москвы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2017;2(4):58-64. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_32400451_44136941.pdf.
- Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Жарких М.А., Чернышова Д.А., Рузакова Е.А. Анализ современных схем лечения хронического ринита по данным амбулаторной службы поликлиник Москвы. *Медицинский совет.* 2017;(16):60-67. doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-60-67.
- Peters A.T., Kato A., Zhang N., Conley D.B., Suh L., Tancoway B., et al. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):397-403. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.072.
- Савлевич Е.Л., Дынева М.Е., Гаганов Л.Е., Егоров В.И., Герасимов А.Н., Курбачева О.М. Лечебно-диагностический алгоритм при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2019;16(2):50-60. Режим доступа: <http://rusalljournal.ru/wp-content/uploads/2019/07/%D0%A0%D0%90%D0%96-%E2%84%96-2-2019-1-100-%D0%BF%D0%BE%D0%BB-1.pdf>.
- Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):466-476. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
- Рязанцев С.В., Артюшкин С.А., Сосновская Д.В. Роль и значение антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита и крапивницы. *РМЖ.* 2018;3(11):71-75. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/upload/iblock/b42/71-75.pdf>.
- Белан Э.Б., Тибирькова Е.В., Садчиков Т.Л. Эффективность и безопасность эбастина при аллергических заболеваниях. *Фарматека.* 2018;(3):57-63. doi: 10.18565/pharmateca.2018.3.57-62.

References

- Heffler E., Malvezzi L., Boita M., Brussino L., De Virgilio A., Ferrando M., et al. Immunological mechanisms underlying chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(9):731-737. doi: 10.1080/1744666X.2018.1512407.
- McGarry G., Melia L. Nasal polyps: an update. *Br J Hosp Med (Lond).* 2009;70(9):500-504. doi: 10.12968/hmed.2009.70.9.43865.
- Houser S.M., Keen K. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. *Laryngoscope.* 2008;118(9):1521-1527. doi: 10.1097/MLG.0b013e31817d01b8.
- Fernández-Conde B.L., Soler R., Barasona M.J., Cantillo E., Moreno C., Guerra F. Allergenic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(2):110-116. Available at: <http://www.jiaci.org/issues/vol19issue2/3.pdf>.
- Asero R., Bottazzi G. Hypersensitivity to molds in patients with nasal polyposis: a clinical study. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(10):186-188. doi: 10.1016/S0091-6749(00)90198-2.
- Asero R., Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(3):283-285. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63299-1.
- Van Zele T., Gaevvert P., Watelet J., Claeys G., Holtappels G., Claeys C., et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(4):981-983. doi: 10.1016/j.jaci.2004.07.013.
- Baturо А.Р., Романенко Е.Е., Леонова А.Ю., Ярцева А.С., Савлевич Е.Л., Мокроносова М.А. Доминирование Staphylococcus aureus in microbiocenosis of nasal cavity in children and adults with infectious and allergic rhinitis. *Zhurnal mikrobiologii, ehpideмиologii i immunobiologii = Journal of microbiology epidemiology immunobiology* 2015;(1):72-74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25592671>.
- Erbek S.S., Erbek S., Topal O., Cakmak O. The role of allergy in the severity of nasal polyposis. *Am J Rhinol.* 2007;21(6):686-690. doi: 10.2500/ajr.2007.21.3062.
- Bonfils P., Avan P., Malinvaud D. Influence of allergy on the symptoms and treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(8):839-844. doi: 10.1080/00016480500504226.
- Tokunaga T., Sakashita M., Haruna T., Asaka D., Takeno S., Ikeda H., et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy.* 2015;70(8):995-1003. doi: 10.1111/all.12644.
- Robinson S., Douglas R., Wormald P.J. The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2006;20(6):625-628. doi: 10.2500/ajr.2006.20.2907.
- Kirtsreesakul V. Role of allergy in the therapeutic response of nasal polyps. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2002;20(3):141-146. Available at: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2018/02/1RoleofallergyinthetherapeuticVol20No3September2002P141.pdf>.
- Kim J.W., Hong S.L., Kim Y.K., Lee C.H., Min Y.G., Rhee C.S. Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(6):925-930. doi: 10.1016/j.otohns.2007.07.036.
- Annunziato F., Romagnani C., Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):626-635. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001.
- Kim D.W., Cho S.H. Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(4):299-306. doi: 10.4168/air.2017.9.4.299.

17. Hulse K.E. Immune Mechanisms of Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(1):1. doi: 10.1007/s11882-015-0579-0.
18. Little S.C., Early S.B., Woodard C.R., Shonka D.C. Jr., Han J.K., Borish L., Steinke J.W. Dual action of TGF-beta1 on nasal-polyp derived fibroblasts. *Laryngoscope.* 2008;118(2):320-324. doi: 10.1097/MLG.0b013e318159cc0b.
19. Savlevich E.L., Kozlov V.S., Doroshchenko N.E., Zaseeva T.Y., Kubaeva L.M. Assessment of the diagnostic algorithm for allergic and non-allergic rhinitis using the database of Moscow outpatient units. *Kremlin Medicine Journal.* 2017;2(4):58-64. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_32400451_44136941.pdf.
20. Savlevich E.L., Kozlov V.S., Zharkikh M.A., Chernyshova D.A., Ruzakova E.A. Analysis of current therapeutic approaches to chronic rhinitis according to the polyclinic data of ambulatory service of Moscow. *Medical Council.* 2017;(16):60-67. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-60-67.
21. Peters A.T., Kato A., Zhang N., Conley D.B., Suh L., Tancowny B., et al. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):397-403. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.072.
22. Savlevich E.L., Dyneva M.E., Gaganov L.E., Egorov V.I., Gerasimov A.N., Kurbacheva O.M. Diagnostic and treatment algorithm for different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Journal of Allergy.* 2019;16(2):50-60. (In Russ.) Available at: <http://rusalljournal.ru/wp-content/uploads/2019/07/%D0%A0%D0%90%D0%96-%E2%84%96-2-2019-1-100-%D0%BF%D0%BE%D0%BB-1.pdf>.
23. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):466-476. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
24. Ryazantsev S.V., Artyushkin S.A., Sosnovskaya D.V. The role and importance of antihistamines in the treatment of allergic rhinitis and urticarial. *RMZH = RMJ.* 2018;3(11):71-75. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/upload/iblock/b42/71-75.pdf>.
25. Belan E.B., Tibirkova E.V., Sadchikova T.L. Efficacy and safety of ebastine in allergic diseases. *Farmateka.* 2018;(3):57-63. doi: 10.18565/pharmateka.2018.s3.57-62.

Информация об авторах:

Савлевич Елена Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

Курбачева Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; SPIN-код: 5698-6436, AuthorID: 361760; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Information about the authors:

Elena L. Savlevich, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Otorhinolaryngology, Federal State Budget Institution of Continuing Professional Education, Central State Medical Academy under Presidential Administration of the Russian Federation; 1A, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; SPIN-код:7000-3714, AuthorID:809942; e-mail: savllena@gmail.com

Oksana M. Kurbacheva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Asthma, Federal State Budgetary Institution "National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency"; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; SPIN-код: 5698-6436, AuthorID: 361760; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий

А.А. Корнеенков ✉, ORCID: 0000-0001-5870-8042, e-mail: korneyenkov@gmail.com

С.В. Рязанцев, ORCID: 0000-0003-1710-3092, e-mail: 3162852@mail.ru

Е.Э. Вяземская, ORCID: 0000-0002-4141-2226, e-mail: vyazemskaya.elena@gmail.com

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

Резюме

В статье рассмотрены типичные задачи количественного сравнения и анализа эффективности диагностических медицинских технологий. Обсуждаются показатели клинической информативности диагностических методов, количественных методов их вычисления и интерпретации, их важность для принятия диагностических решений. На примере одного из диагностических методов описаны алгоритмы сравнения исследуемого диагностического теста с тестом «золотого стандарта» по показателям клинической информативности: чувствительности, специфичности, прогностичности положительного и отрицательного результатов теста, точности, отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов теста. Рассмотрены вопросы построения ROC-кривых на примере диагностических показателей носовой обструкции: воздушного потока и давления, а также расчета и представления AUC, нахождения диагностических пороговых точек для двух тестов (изменения потока и сопротивления) и проверки статистической гипотезы о равенстве показателя AUC двух указанных тестов, создания номограммы для вычисления после-тестовой вероятности болезни. Показано, как с помощью представленной методики можно эффективно вычислять все стандартные операционные характеристики диагностических медицинских технологий и дополнительные полезные показатели. Все расчеты производились в статистической программе R. В тексте статьи представлены программные коды языка R с пояснениями.

Ключевые слова: операционные характеристики диагностических медицинских технологий, чувствительность, специфичность, прогностичность результатов теста, точность, отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов теста, программа R, R-язык

Для цитирования: Корнеенков А.А., Рязанцев С.В., Вяземская Е.Э. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий. *Медицинский совет*. 2019;(20):45-51. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Calculation and interpretation of indicators of informativeness of diagnostic medical technologies

Aleksey A. Korneenkov, ✉, ORCID: 0000-0001-5870-8042, e-mail: korneyenkov@gmail.com

Sergey V. Ryazantsev, ORCID: 0000-0003-1710-3092, e-mail: 3162852@mail.ru

Elena E. Vyazemskaya, ORCID: 0000-0002-4141-2226, e-mail: vyazemskaya.elena@gmail.com

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, 9, Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia

Abstract

The article discusses typical tasks of quantitative comparison and analysis of the effectiveness of diagnostic medical technologies. Indicators of clinical informativeness of diagnostic methods, quantitative methods for their calculation and interpretation, their importance for making diagnostic decisions are discussed. Using one of the diagnostic methods as an example, algorithms for comparing the test diagnostic test with the gold standard test according to clinical information indicators are described: sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of test results, accuracy, likelihood ratio of positive and negative test results. The problems of constructing ROC curves by the example of diagnostic indicators of nasal obstruction: airflow and pressure, as well as the calculation and presentation of AUC (in one figure), finding diagnostic threshold points for two tests (changes in flow and resistance), and testing the statistical hypothesis about the equality of AUC of these two tests, creating a nomogram for calculating the post-test probability of illness. It is shown how, using the presented technique, it is possible to efficiently calculate all the standard operational characteristics of diagnostic medical technologies and additional useful indicators. All calculations were performed in the statistical program R. The text of the article presents program codes of the R language with explanations.

Keywords: operational characteristics of diagnostic medical technologies, sensitivity, specificity, predictive value of test results, accuracy, likelihood ratio of positive and negative test results, R program, R-language

For citation: Korneenkov A.A., Ryazantsev S.V., Vyazemskaya E.E. Calculation and interpretation of indicators of informativeness of diagnostic medical technologies. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):45-51. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что количество полезных диагностических медицинских технологий (ДМТ), используемых в клинической практике, постоянно растет, повышение эффективности медицинской помощи требует уменьшения числа необоснованных или неправильных диагностических назначений, результат которых никак не изменяет ни диагноз, ни лечебно-диагностическую тактику. В этих условиях вычисление и использование мер количественного описания диагностических методов делает прозрачным и воспроизводимым процесс выбора ДМТ и прогнозирование результата диагностики. Хотя понятие клинической информативности диагностических тестов, показатели и критерии оценки известны, стандартизованы и даже являются обязательными при описании медицинских технологий диагностики и скрининга, их редко используют в отечественных публикациях по оториноларингологии. Анализ статей одного из ведущих отечественных журналов по оториноларингологии за последние 4 года лет показал, что из 13 статей, посвященных новым диагностическим методам, только в одной приведены характеристики информативности диагностической медицинской технологии.

Целью статьи является обсуждение показателей клинической информативности ДМТ в оториноларингологии, методов вычисления послетестовой вероятности диагностируемой болезни на примере одного из широко используемых диагностических методов оториноларингологии с помощью программной среды R.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение клинической информативности диагностической медицинской технологии (теста) сводится к сравнению ее с тестом «золотого стандарта» диагностики, который однозначно определяет наличие болезни или ее отсутствие. В тех случаях, когда результаты диагностического теста являются дихотомическими («положительный» и «отрицательный» результат), возможные результаты представляются в виде таблицы 2×2 (табл. 1) и на их основе вычисляются основные операционные (или рабочие) характеристики теста (ОХТ).

- **Таблица 1.** Результаты диагностического теста (диагностической медицинской технологии)
- **Table 1.** Diagnostic test (diagnostic medical technology) results

		Болезнь (Disease) по «золотому стандарту» диагностики	
		Есть (D+)	Нет (D-)
Результат теста (Test) Клинический тест	Положительный (T+)	TP	FP
	Отрицательный (T-)	FN	TN

Примечание. True positive – TP; True negative – TN; False positive – FP; False negative – FN.

Несмотря на то что исходной матрицей для вычисления клинической информативности являются всего четыре значения четырехпольной таблицы, в настоящее время не прекращается поиск рассчитанных на их основе новых показателей, дающих количественную, интуитивно понятную оценку эффективности теста (табл. 2).

- **Таблица 2.** Показатели диагностического теста
- **Table 2.** Diagnostic test figures

Основные	Дополнительные
<ul style="list-style-type: none"> • чувствительность (Se); • специфичность (Sp); • предсказательная ценность положительного результата (PPV); • предсказательная ценность отрицательного результата (NPV); • отношение правдоподобия положительного результата теста (PLR); • отношение правдоподобия отрицательного результата теста (NLR); • диагностическая эффективность теста (точность) (Acc) 	<ul style="list-style-type: none"> • диагностическое отношение шансов (DOR); • индекс Юдена J; • число пациентов, необходимое для диагностики (NND); • сводный прогнозный индекс (PSI)

Ниже приводится описание указанных в таблице мер информативности ДМТ и методики их вычисления.

Чувствительность (*Sensitivity*, сокр. Se, иногда Sn): вероятность того, что результат теста будет положительным при наличии заболевания (*англ.* True positive rate, TPR). $TPR = TP / (TP + FN)$.

Специфичность (*Specificity*, сокр. Sp): вероятность того, что результат теста будет отрицательным при отсутствии заболевания (*англ.* True negative rate, TNR). $TNR = TN / (TN + FP)$.

Предсказательная ценность положительного результата (*Positive predictive value*, сокр. PPV): вероятность того, что заболевание присутствует, когда тест положительный. $PPV = TP / (TP + FP)$.

Предсказательная ценность отрицательного результата (*Negative predictive value*, сокр. NPV): вероятность того, что заболевание отсутствует, когда тест отрицательный. $NPV = TN / (TN + FN)$.

Отношение правдоподобия положительного результата теста (*Positive likelihood ratio*, сокр. LR+ или LR⁺, plr): отношение между вероятностью положительного результата теста при наличии заболевания (TPR) и вероятностью положительного результата теста при отсутствии заболевания (False positive rate – FPR), т. е. TPR/FPR или $Se / (1 - Sp)$.

Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (*Negative likelihood ratio*, сокр. LR-, LR⁻, nlr): отношение вероятности отрицательного результата теста при наличии заболевания (False negative rate – FNR) и вероятности отрицательного результата теста при отсутствии заболевания (TNR), т. е. $FNR/TNR = (1 - Se) / Sp$.

Диагностическая эффективность теста или точность (*англ. Assigasy*, сокр. Асс): общая вероятность того, что пациент будет правильно классифицирован, определяется как доля всех тестов, которые дают правильный результат. $(TP + TN) / (TP + TN + FP + FN)$.

Диагностическое отношение шансов (Diagnostic odds ratio – DOR) – отношение шансов теста быть положительным, если у субъекта заболевание, к шансам теста быть положительным, если у субъекта нет заболевания. $DOR = (TP/FP) / (FN/TN)$.

Индекс Юдена J (Youden's index) – это разница между TRP и FPR (долей истинно положительных результатов (чувствительностью теста) и долей ложноположительных результатов). Чем больше это различие, тем лучше работает диагностическая технология. Так как FPR – это 1-TNR, TRP – это Se, TNR – это Sp, то, соответственно,

$$J = TRP - FPR = TRP - (1 - TNR) = TRP - 1 + TNR = Se + Sp - 1.$$

Число, необходимое для диагностики (The number needed to diagnose, сокр. NND), вычисляется путем инверсии индекса Юдена (1/J) и определяется как число пациентов, которые должны быть протестированы, чтобы получить один правильный, т. е. истинно положительный, тест (результат теста). Для диагностических тестов будут желательны малые значения NND [1].

Сводный прогнозный индекс (*англ. predictive summary index, PSI*) отражает общий выигрыш в уверенности в болезни от выполнения диагностического теста: $PSI = PPV + NPV - 1$. Обратная величина PSI предлагается как число пациентов, которые должны быть обследованы, чтобы правильно предсказать диагноз заболевания.

Кажущаяся распространенность болезни среди пациентов, участвующих в исследовании (*англ. Apparent prevalence*, сокр. *aprev*): общая вероятность того, что результат теста на наличие заболевания будет положительным относительно всех проведенных тестов. $aprev = (TP + FP) / (TP + TN + FP + FN)$.

Истинная распространенность болезни среди пациентов, участвующих в исследовании (*англ. True prevalence*, сокр. *tprev*): общая вероятность наличия заболевания относительно всех проведенных тестов. $tprev = (TP + FN) / (TP + TN + FP + FN)$.

Хотя результаты многих типичных ДМТ представлены в непрерывной шкале (например, скорость воздушного потока в верхних дыхательных путях), для удобства интерпретации их результатов часто выбирается одна точка – диагностический порог, выше или ниже которого считается, что у пациента присутствует или отсутствует интересующее заболевание. Для нахождения этого порога (cut-off point) используется кривая ROC (от *англ. receiver operating characteristic*, рабочая характеристика приемника) – график, показывающий эффективность диагностики при всех возможных диагностических порогах. Для общей оценки теста используется AUC (*англ. Area Under Curve*, площадь под ROC-кривой) – совокупный показатель производительности теста по всем возможным диагностическим порогам. При сравнении производительности двух ДМТ используется тест сравнения их AUC [2] с расчетом уровня значимости p – вероятности того, что при условии верности нулевой

гипотезы (т. е. равнозначности двух ДМТ или равенства AUC двух ДМТ) наблюдалось различие между этими AUC [3].

Чтобы оценить, насколько изменится наша уверенность в болезни после получения результата теста, удобно использовать отношение правдоподобия (LR), особенно если вероятность болезни до теста выражается в форме шансов – отношении вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет. Например, шансы того, что случайно выбранный из популяции в 100 человек, в которой 20 человек больны, субъект будет больным, составляют двадцать к восьмидесяти (20:80) или один к четырем (1:4). Отношение правдоподобия результата теста является коэффициентом, который трансформирует предтестовую (pretest odds) в послетестовую (posttest odds) вероятность болезни, выраженную через шансы, по известному правилу Байеса (Bayes' rule): $posttest\ odds = LR \times pretest\ odds$. Для визуализации перехода от предтестовой вероятности болезни к ее послетестовой вероятности при положительном или отрицательном результате диагностического теста используется номограмма Фагана (Fagan) и ее различные усовершенствованные варианты [4].

В качестве исходных данных для анализа нами был использован набор синтетических данных о результатах передней активной риноманометрии (ПАРМ) при гипертрофии костной ткани и при гипертрофии слизистой оболочки, сгенерированных в среде R, прекрасно зарекомендовавший себя для решения статистических задач [5–8]. Сущность метода ПАРМ заключается в количественном измерении градиента давления и воздушного потока, которые создаются в условиях физиологического носового дыхания. Вазоконстриктор снимает проявление «носового цикла» и позволяет дифференцировать гипертрофию костной ткани от гипертрофии слизистой оболочки [9]. Результаты представлены в международной системе СИ: давление в Паскалях – Па, поток – в см³/с.

Весь программный код языка R для этой статьи приведен в файле `dtevaluation.R` на сайте lornii.ru/resources/lib/R/dtevaluation.R и может быть использован для генерации идентичных данных. Набор данных содержал 5 переменных, включая идентификатор субъекта (`id`), две дихотомические переменные наличия (1) или отсутствия (0) болезни (гипертрофии слизистой) по тесту «золотого стандарта» (`OUT`) и исследуемого теста (оценка на основе клинических данных) (`VR`) и числовые переменные изменения воздушного потока (`TFLW`) и давления (`TRES`) после применения вазоконстриктора. Часть набора данных представлена на *рисунке 1*.

- **Рисунок 1.** Часть набора исходных данных для расчетов
- **Figure 1.** Part of baseline data set for calculations

```
head(df)
id OUT VR TFLW TRES
1 1 1 1 144 0,38
2 2 1 1 87 0,53
3 3 1 1 138 - 0,11
4 4 0 0 68 0,03
5 5 1 1 137 - 0,84
6 6 1 1 142 - 0,44
```

В исследовании были продемонстрированы методы решения следующих задач:

1. Вычисление операционных характеристик диагностической медицинской технологии (оценки на основе клинических данных): Se, Sp, NPV, PPV, Acc, LR⁺ и LR⁻.

2. Построение ROC-кривых по показателям воздушно-го потока и давления, расчет и представление AUC, нахождение диагностических пороговых точек для TFLW и TRES.

3. Проверка статистической гипотезы о равенстве AUC двух указанных тестов (TFLW и TRES).

4. Создание номограммы для вычисления послетестовой вероятности болезни (гипертрофии слизистой).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

R-код для расчетов в приведенных ниже задачах содержится в файле dtevaluation.R на сайте ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» по адресу: lornii.ru/resources/lib/R/dtevaluation.R.

Задача 1. Вычисление операционных характеристик диагностической медицинской технологии (оценки на основе клинических данных): Se, Sp, NPV, PPV, Acc, LR⁺ и LR⁻.

Так как исходные данные представляют собой набор записей под названием «df», в которой каждая строка (запись) соответствует одному пациенту, у которого по одной переменной принимает значение 0 или 1, требуется подсчет количества строк в наборе данных «df» по четырем шаблонам: если «11», то это TP, «00» – TN, «10» – FP и «01» – FN. Например, если у одного пациента исследуемый тест дал положительный результат (1), а тест «золотого стандарта» отрицательный (0), то эта запись соответствует шаблону «10» и относится к варианту результата – ложноположительному результату FP. Получившаяся матрица решений представлена в *таблице 3*.

Чувствительность ДМТ (Se) составила 0,92 (0,89; 0,94), специфичность (Sp) – 0,89 (0,86; 0,92). Отношение правдоподобия положительного результата теста (LR⁺) – 8,40 (6,48; 10,90), LR⁻ – 0,09 (0,07; 0,12), прогностичность положительного результата (PPV) – 0,91 (0,88; 0,93), отрицательного результата (NPV) – 0,91 (0,88; 0,93), диагностическая эффективность (Acc) – 0,91 (0,89; 0,92). Кажущаяся распространенность болезни среди пациентов, участвующих в исследовании, – 0,54 (0,51; 0,57). Истинная распространенность болезни среди пациентов, участвующих в исследовании, – 0,53 (0,50; 0,57). Диагностическое отношение шансов (DOR) diag.or – 92,9 (60,7; 142,3). Индекс J Юдена (Youden) – 0,81 (0,75; 0,86). Число, необходимое для диагностики (NND), – 1,2 (1,2; 1,3).

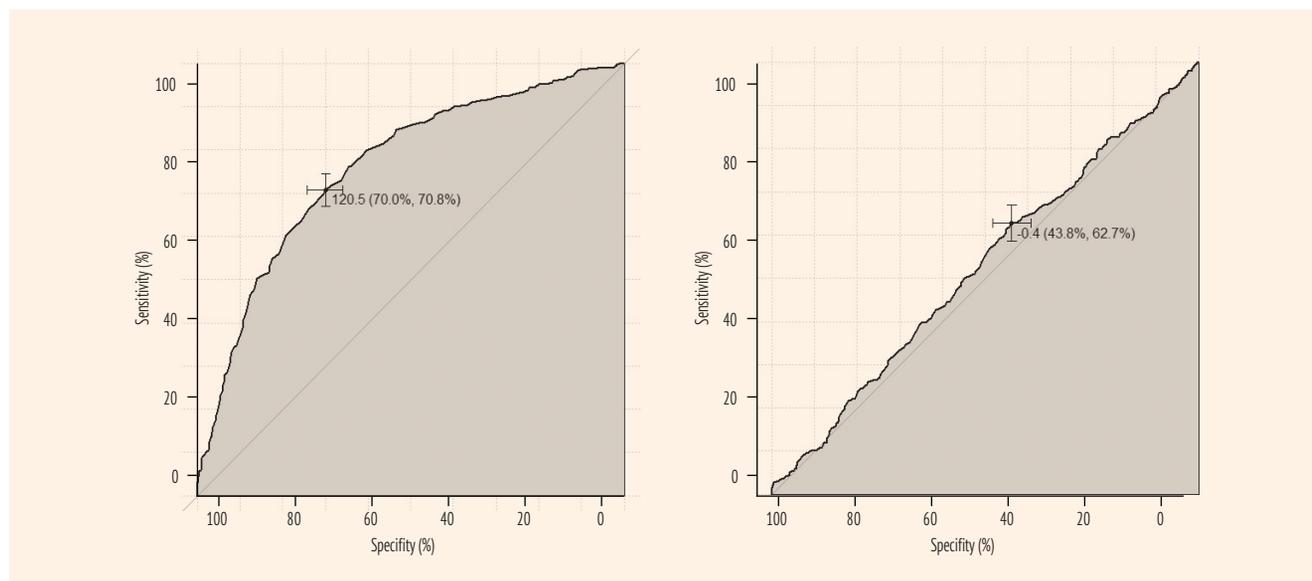
Интерпретация результатов оценки клинической информативности теста по выбранным показателям достаточно проста. Этот тест имеет достаточно высокую дискриминационную способность: из ста больных у 92 определяется положительный результат теста на болезнь, а из ста неболевых у 89 он показывает отсутствие болезни. Прогностичность положительного и отрицательного значения теста можно использовать напрямую, без коррекции на распространенность болезни, только если

● **Таблица 3.** Матрица решений
● **Table 3.** Decision support tool

		Disease		
		+	-	
Test	+	491	51	542
	-	43	415	458
		534	466	1000

● **Рисунок 2.** Диаграммы ROC для двух ДМТ со значением пороговой точки (cut-off point), 95%-ный ДИ чувствительности и специфичности в этой точке

● **Figure 2.** ROC diagrams for two DMTs with a cut-off point value, 95% sensitivity DI and specificity at this point



соотношение больных и не больных данной болезнью в исследовании соответствует популяционной распространенности болезни.

Задача 2. Построение ROC-кривых для двух диагностических медицинских технологий – использование показателей воздушного потока TFLW и показателей давления TRES; расчет и представление AUC (на одном рисунке), нахождение диагностических пороговых точек для TFLW и TRES (на каждом свою).

Для построения ROC-диаграммы была использована функция `plot.roc()` из пакета `rROC`. На квадратной диаграмме отображена пороговая точка со значениями специфичности и чувствительности теста при ее использовании. Вертикальные планки погрешности отображают 95%-ный доверительный интервал для чувствительности теста в этой точке, горизонтальные – 95%-ный доверительный интервал для специфичности теста в этой точке. На *рисунке 2* представлены диаграммы ROC для двух диагностических медицинских технологий со значением пороговой точки (cut-off point), 95%-ный ДИ специфичности и чувствительности в этой точке. Значение рядом с пороговой точкой представлено в формате: порог (Sp; Se).

Значение рядом с пороговой точкой представлено в формате: порог (Sp; Se)

Задача 3. Проверка статистической гипотезы о равенстве AUC двух указанных тестов.

Процедура проверки статистических гипотез имеет стандартную последовательность этапов, включающих формулировку гипотез (основной H_0 и альтернативной H_1) и определение критической области (значения ошибки первого рода α). В нашем случае $H_0: AUC_{TFLW} = AUC_{TRES}$, а $H_1: AUC_{TFLW} \neq AUC_{TRES}$. $\alpha = 0,05$.

Для построения кривых ROC на одной диаграмме была также использована функция `plot.roc()` с дополнительными аргументами, отвечающими за цвет линии, цвет надписи со значением AUC и координатами этой надписи для каждой из кривой. Для проверки статистической гипотезы о равенстве AUC двух указанных тестов использовалась функция `roc.test()` из того же пакета `rROC` с выводимым в виде текстовой надписи значением уровня значимости p – «p-value».

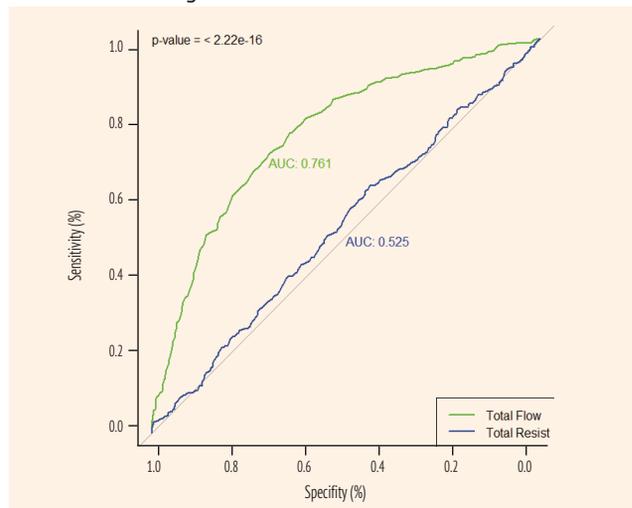
На *рисунке 3* представлены диаграммы ROC и области AUC для двух диагностических медицинских технологий. Уровень значимости p-value указывает на вероятность того, что при условии верности нулевой гипотезы (H_0) AUC одного теста будет не равен AUC другого теста. В нашем случае вероятность p-value = 2,22e-16 меньше установленного значения 0,05, поэтому можно отклонить нулевую гипотезу о равенстве AUC двух тестов и принять альтернативную (H_1).

Задача 4. Создание номограммы для вычисления послетестовой вероятности болезни.

Хотя в R существуют пакеты для создания более сложных номограмм (например, реализованная номограмма в пакете `rms` [7]) и веб-реализации для создания простых номограмм Фагана, в R нет простой функции построения графиков номограмм. Функция `nomogrammer` – это простая

● **Рисунок 3.** Диаграммы ROC и области AUC для двух диагностических медицинских технологий

● **Figure 3.** ROC and AUC area graphs for two diagnostic medical technologies



функция визуализации для построения номограмм Фагана [4] в виде объекта `ggplot2`. Они используются, чтобы проиллюстрировать переход от предтестовой вероятности болезни к ее послетестовой вероятности при положительном или отрицательном результате диагностического теста.

В указанном в начале статьи файле представлен R-код для построения диаграммы Фагана и линий, соответствующих переходу предтестовой вероятности болезни при положительном (красная линия) и отрицательном (зеленая линия) результате теста.

В качестве аргумента для построения линий (*рис. 4*) указаны значения чувствительности (0,92) и специфичности (0,89) теста, полученные при решении задачи №1.

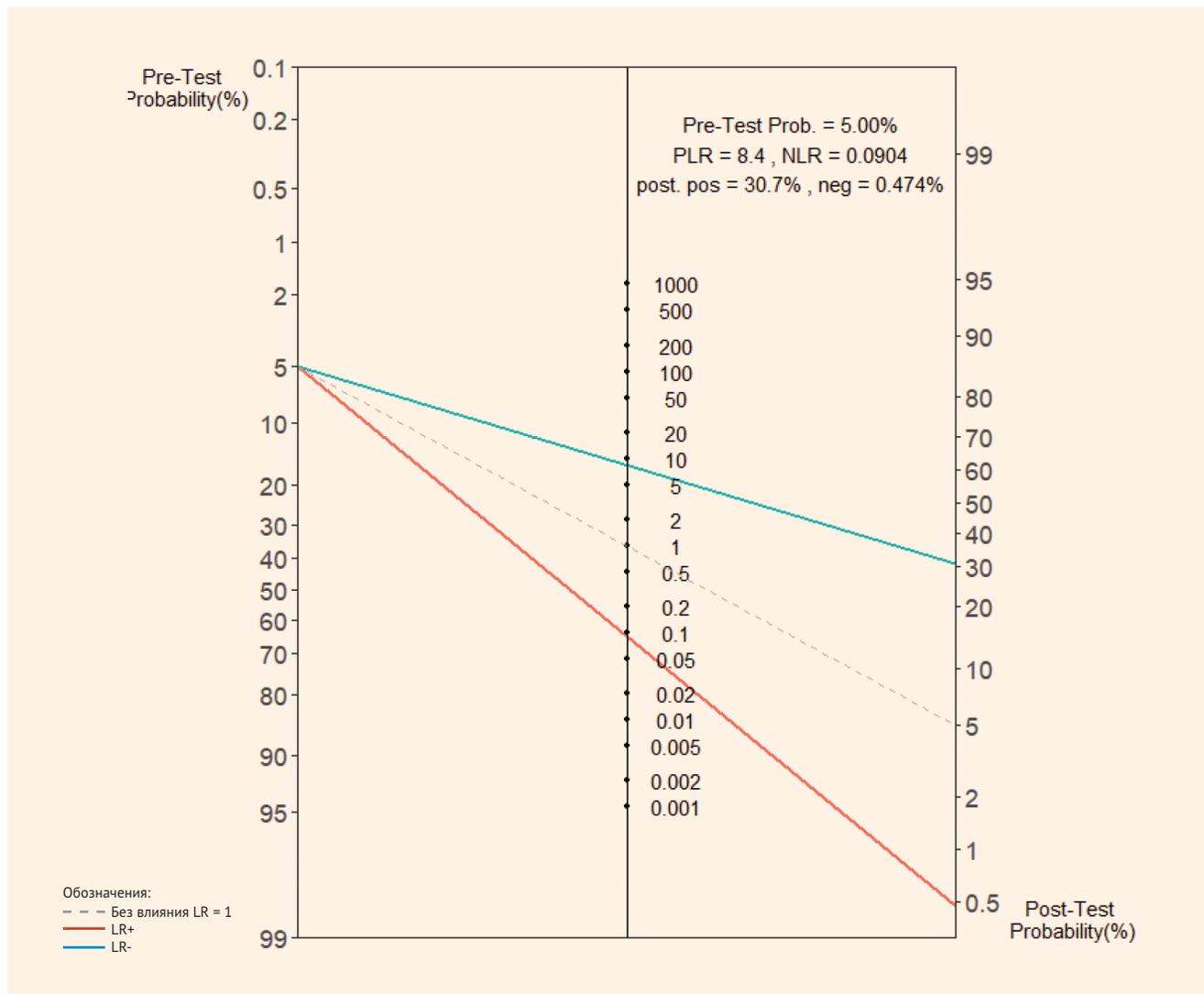
На графике представлены расчетные значения линий, иллюстрирующие результат применения нашего теста на вероятность обнаружения болезни.

Серой линией обозначена линия без эффекта, соответствующая отношению правдоподобия $LR = 1$. Послетестовая вероятность болезни при таком отношении правдоподобия теста будет равна предтестовой вероятности болезни. Положительный результат теста должен увеличить вероятность наличия обструкции с предтестовой вероятности 5%. По заранее рассчитанным значениям чувствительности теста $Se = Sens = 0,92$ и специфичности $Sp = Spec = 0,89$ R-код вычисляет коэффициент вероятности положительного результата по формуле $LR^+ = PLR = Se/(1-Sp) = 0,92/(1-0,89) = 8,4$ и по формуле отношения правдоподобия определяет вероятность заболевания $posttest_odds = LR \times pretest_odds = 30,7\%$. На номограмме положительный результат теста отображен зеленой линией, которая пересекает шкалу предтестовой вероятности в значении 5%, шкалу LR в значении 8,4 и шкалу послетестовой вероятности в значении 30,7%. Таким образом, вероятность обнаружения заболевания в результате использования теста увеличилась с 5 до 30,7%.

Аналогичный расчет R-код делает для отрицательного результата теста: $LR^- = NLR = (1-Se)/Sp = (1-0,92) /$

● **Рисунок 4.** Номограмма Фагана с линиями, соответствующими переходу предтестовой вероятности болезни при положительном (красная линия) результате теста и отрицательном (зеленая линия) результате теста

● **Figure 4.** Fagan's nomogram with lines corresponding to the transition of the pre-test probability of illness with a positive (red line) test result and a negative (green line) test result



$0,89 = 0,09$, $posttest_odds = LR \times pretest_odds = 0,47\%$. На номограмме результат теста отображен красной линией, которая пересекает шкалу предтестовой вероятности в значении 5%, шкалу отношения правдоподобия в значении 0,09 и шкалу послетестовой вероятности в значении 0,47%. Таким образом, вероятность обнаружения заболевания при отрицательном результате теста уменьшилась с 5 до 0,47%.

ВЫВОДЫ

Использование показателей клинической информативности позволяет решить несколько важных задач доказательной медицины, к которым относится выбор наиболее эффективной диагностической медицинской технологии, нахождение оптимального диагностического порога в случае, когда результат теста представлен в непрерывной шкале, и вычисление вероятности диа-

гностируемой болезни после получения определенного теста.

Использование количественных показателей позволяет проводить сравнение, оценку и обоснованный выбор технологии (теста). Результат диагностического теста не дает точного диагноза, а только оценивает вероятность наличия или отсутствия заболевания, и эта вероятность после теста (вероятность заболевания при конкретном результате теста) сильно варьируется в зависимости от вероятности болезни до теста, а также чувствительности и специфичности теста (и, следовательно, его LR). Вероятность до теста не является точным измерением; оно основано на клиническом суждении о том, насколько сильно симптомы и признаки указывают на наличие заболевания, какие факторы в анамнезе пациента подтверждают диагноз, и насколько распространено заболевание в репрезентативной популяции. Многие клинические оценочные системы предназначены для

оценки вероятности до тестирования. В качестве примера такой оценочной системы можно привести разработку скоринговой оценки вероятности осложнения операции при болезни Меньера [10]. Представленный алгоритм решения этих задач с помощью программной

среды R позволяет понять и воспроизвести все необходимые процедуры и получить нужный результат.



Поступила / Received 10.09.2019
Отрецензирована / Reviewed 27.09.2019
Принята в печать / Accepted 03.10.2019

Список литературы

1. Linn S., Grunau P.D. New patient-oriented summary measure of net total gain in certainty for dichotomous diagnostic tests. *Epidemiol Perspect Innov.* 2006;3(1):11. doi: 10.1186/1742-5573-3-11.
2. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-845. doi: 10.2307/2531595.
3. Wasserstein R.L., Lazar N.A. The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *The American Statistician.* 2016;70(2):129-133. doi: 10.1080/00031305.2016.1154108.
4. Fagan T.J. Letter: nomogram for Bayes theorem. *The New England Journal of medicine.* 1975;293(5):257. doi: 10.1056/NEJM197507312930513.
5. Корнеев А.А., Фанта И.В., Вяземская Е.Э. Оценка динамики симптомов болезни методами анализа выживаемости. *Российская оториноларингология.* 2019;18(4):8-14. doi: 10.18692/1810-4800-2019-4-8-14.
6. Корнеев А.А., Лиленко С.В., Лиленко А.С., Вяземская Е.Э., Бахилин В.М. Использование модифицированной процедуры последовательного распознавания Вальда для определения исхода оперативного лечения у пациентов с болезнью Меньера. *Российская оториноларингология.* 2019;18(3):54-59. doi: 10.18692/1810-4800-2018-3-54-59.
7. Корнеев А.А. Визуализация результатов метаанализа клинических исследований. *Российская оториноларингология.* 2019;18(1):8-15. doi: 10.18692/1810-4800-2019-1-8-15.
8. Корнеев А.А. Разработка скоринговой карты для прогнозирования клинического исхода в оториноларингологии. *Российская оториноларингология.* 2019;18(2):25-35. doi: 10.18692/1810-4800-2019-2-25-35.
9. Будковская М.А., Артемьева Е.С. Особенности нарушений носового дыхания у пациентов с назальной обструкцией. *Российская оториноларингология.* 2019;18(1):16-23. doi: 10.18692/1810-4800-2019-1-16-23.
10. Корнеев А.А., Лиленко С.В., Лиленко А.С., Вяземская Е.Э., Бахилин В.М. Возможности ROC-анализа для категоризации переменных в модели прогноза исхода оперативного лечения у пациентов с болезнью Меньера. *Российская оториноларингология.* 2018;4(4):62-68. doi: 10.18692/1810-4800-2018-4-62-68.

References

1. Linn S., Grunau P.D. New patient-oriented summary measure of net total gain in certainty for dichotomous diagnostic tests. *Epidemiol Perspect Innov.* 2006;3(1):11. doi: 10.1186/1742-5573-3-11.
2. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-845. doi: 10.2307/2531595.
3. Wasserstein R.L., Lazar N.A. The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *The American Statistician.* 2016;70(2):129-133. doi: 10.1080/00031305.2016.1154108.
4. Fagan T.J. Letter: nomogram for Bayes theorem. *The New England Journal of medicine.* 1975;293(5):257. doi: 10.1056/NEJM197507312930513.
5. Korneenkov A.A., Fantal V., Vyazemskaya E.E. The assessment of disease symptom dynamics using survival analysis methods. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2019;18(4):8-14. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2019-4-8-14.
6. Korneenkov A.A., Lilenko S.V., Lilenko A.S., Vyazemskaya E.E., Bakhilin V.M. The opportunities of ROC-analysis for categorization of variables in the model for forecasting the outcome of surgical treatment in the patients with Meniere's disease. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2019;18(3):54-59. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2018-3-54-59.
7. Korneenkov A.A. Visualization of the results of a meta-analysis of clinical studies. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2019;18(1):8-15. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2019-1-8-15.
8. Korneenkov A.A. Development of a scorecard for predicting clinical outcome in otorhinolaryngology. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2019;18(2):25-35. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2019-2-25-35.
9. Budkovaya M.A., Artemyeva E.S. The specific features of nasal breathing disorders in patients with nasal obstruction. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2019;18(1):16-23. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2019-1-16-23.
10. Korneenkov A.A., Lilenko S.V., Lilenko A.S., Vyazemskaya E.E., Bakhilin V.M. The opportunities of ROC-analysis for categorization of variables in the model for forecasting the outcome of surgical treatment in the patients with Meniere's disease. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2018;4(4):62-68. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2018-4-62-68.

Информация об авторах:

Корнеев Алексей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией информатики и статистики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: korneenkov@gmail.com

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: 3162852@mail.ru

Вяземская Елена Эмильевна, инженер лаборатории информатики и статистики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: vyazemskaya.elena@gmail.com

Information about the authors:

Aleksey A. Korneenkov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Informatics and Statistics, Federal State Budgetary Institution «St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: korneenkov@gmail.com

Sergey V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Coordination, Federal State Budgetary Institution «St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: 3162852@mail.ru

Elena E. Vyazemskaya, Engineer of Laboratory of Informatics and Statistics, Federal State Budgetary Institution «St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: vyazemskaya.elena@gmail.com

Место муколитиков в лечении острого синусита

А.И. Крюков^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8483-2530, e-mail: KryukovAI@zdrav.mos.ru

А.Б. Туровский^{1,3}, ORCID: 0000-0002-5235-7584, e-mail: an_tur@mail.ru

И.Г. Колбанова¹, ORCID: 0000-0002-5159-3630, e-mail: kolbines@yandex.ru

К.М. Мусаев¹, ORCID: 0000-0003-2761-0717, e-mail: qenius.m@gmail.com

А.Б. Карасов¹, ORCID: 0000-0003-4311-4203, e-mail: karasov.albert@inbox.ru

Л.И. Данилюк¹, ORCID: 0000-0003-3960-1893, e-mail: likusya2007@bk.ru

¹ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы»; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10

Резюме:

Цель работы – анализ современных представлений о местных изменениях слизистой оболочки ОНП при ОС, а также о методах фармакотерапии этого заболевания. Авторами рассмотрены основные механизмы патогенеза как острого, так и хронического синусита. Подробно описана одна из причин, лежащая в основе развития инфекционного воспаления: нарушение дренажной функции околоносовых пазух, аэрации, мукоцилиарного транспорта. Произведена аналитическая оценка современных средств рациональной фармакотерапии. Сделан вывод, что использование муколитических препаратов улучшает результаты лечения.

Ключевые слова: острый синусит, муколитические препараты, Флуимуцил, риносинусит

Для цитирования: Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Мусаев К.М., Карасов А.Б., Данилюк Л.И. Место муколитиков в лечении острого синусита. *Медицинский совет*. 2019;(20):52-56. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-52-56.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Place of mucolytics in the treatment of acute sinusitis

Andrey I. Kryukov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8483-2530, e-mail: KryukovAI@zdrav.mos.ru

Andrey V. Turovskiy^{1,3}, ORCID: 0000-0002-5235-7584, e-mail: an_tur@mail.ru

Inna G. Kolbanova¹, ORCID: 0000-0002-5159-3630, e-mail: kolbines@yandex.ru

Kamran M. Musayev¹, ORCID: 0000-0003-2761-0717, e-mail: qenius.m@gmail.com

Al'bert V. Karasov¹, ORCID: 0000-0003-4311-4203, e-mail: karasov.albert@inbox.ru

Leokadiya I. Danilyuk¹, ORCID: 0000-0003-3960-1893, e-mail: likusya2007@bk.ru

¹ L.I. Sverzhevskiy Scientific Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology; 18A/2, Zagorodnoye shosse, Moscow, 117152, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

³ City Clinical Hospital named after V.V. Veresaev; 10, Lobnenskaya Street, Moscow, 127644, Russia

Abstract:

Aim of the study - the analysis of the current understanding of local changes in the mucous membrane of PNS in AS, as well as methods of pharmacotherapy of the disease. The authors consider the main mechanisms of pathogenesis of both acute and chronic sinusitis. One of the reasons underlying the development of infectious inflammation is described in detail: disturbance of drainage function of paranasal sinuses, aeration, mucociliary transport. Analytical evaluation of modern means of rational pharmacotherapy was made. It is concluded that the use of mucolytic drugs improves treatment results.

Keywords: acute sinusitis, mucolytic drugs, Fluimucil, rhinosinusitis

For citation: Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Musayev K.M., Karasov A.B., Danilyuk L.I. Place of mucolytics in treatment of acute sinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):52-56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-52-56.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания околоносовых пазух (ОНП) являются одной из наиболее распространенных патологий ЛОР-органов во всех возрастных группах и занимают 5-е место по числу назначаемых антибио-

тиков. Среди больных, находящихся на лечении в оториноларингологических стационарах, от 15 до 36% составляют пациенты, страдающие риносинуситами (РС). В амбулаторной практике доля пациентов с синуситами приблизительно такая же. В зависимости от длительности заболевания ОНП выделяют: острый синусит (ОС) (менее

3 мес.); рецидивирующий синусит (2–4 эпизода ОС в год и хронический синусит (длительность более 3 мес.).

В основе патогенеза как острого, так и хронического синусита лежат нарушение дренажной функции околоносовых пазух и их аэрации. В условиях нормально функционирующего мукоцилиарного транспорта бактерии не имеют возможности для достаточно длительного контакта со слизистой оболочкой ОНП. В результате обструкции соустьев ОНП и нарушения мукоцилиарного транспорта создаются условия для развития воспаления. Причины же приводящие к этому различны.

При ОС такие условия создаются при вирусной инфекции, когда большие или меньшие поверхности мерцательного эпителия, пораженные вирусом, не функционируют, и становится возможным вторичное бактериальное инфицирование. В европейском документе EPOS-2012 даже присутствует определение «острый поствирусный РС», признаками которого экспертная группа считает усиление симптомов примерно с 5-го дня заболевания или сохранение симптомов после 10-го дня с общей продолжительностью до 12 нед.

В этой связи лечение любого РС должно быть направлено на оба фактора, приводящих к заболеванию, и включать 2 основных принципа: 1-й – эрадикация возбудителя; 2-й – восстановление дренажа пазухи и аэрации пазух и восстановление слизистой оболочки.

Эрадикация возбудителя достигается применением системной антибактериальной терапии (**уровень доказательности Ia, шкала убедительности A, EPOS 2012**), которая назначается эмпирически исходя из спектра наиболее распространенных возбудителей.

Во многих научных публикациях отмечено, что ОС на сегодняшний день остается одной из наиболее распространенных причин назначения системных антибактериальных средств, причем антибиотики назначаются в 82–88% случаев при первичном обращении больных с признаками ОС [1–4]. Другие работы свидетельствуют о том, что в большинстве своем назначение антибиотиков не оправдано, т. к. они не дают статистически достоверного преимущества перед клиническими случаями, в лечении которых не назначались антимикробные препараты [5–8]. Последнее связано с преобладающей точкой зрения о сравнительно небольшом числе вирусных синуситов, которые прогрессируют в бактериальное воспаление [9–11]. Исследования показывают, что на долю бактериальной инфекции приходится 2–10%, а на вирусные инфекции 90–98% случаев [13]. По другим данным медицинских и интернет-источников, бактериальная инфекция при ОС распространена достаточно широко и ее значения могут варьировать от 0,5% до 86% случаев. Такой разброс статистических данных объясняется наличием зависимости от того, поставлен ли диагноз на основании только клинических симптомов или на основании рентгенологического или бактериологического исследований [14, 15]. По данным Европейского документа (EPOS 2012 г.), острый вирусный синусит прогрессирует в острый бактериальный синусит (ОБС) не более чем у 0,5–2% больных.

Европейские руководства рекомендуют диагностировать ОБС по наличию 3 или более следующих признаков: выделения из носа, сильная локальная боль, лихорадка, повышенный уровень С-реактивного белка или СОЭ и ухудшение симптомов на 7-й день заболевания. Руководства, принятые в США [16–22], характеризуются еще менее объективными диагностическими критериями ОБС. Согласно руководству IDSA, для ОБС характерно сохранение клинических симптомов и признаков ОБС более 10 дней без какого-либо улучшения.

Согласно рекомендациям IDSA, начинать проводить антибиотикотерапию на фоне острых вирусных респираторных инфекций следует через 5–6 дней: если отмечены эпизоды повторного повышения температуры тела, появилась головная боль, увеличились выделения из носа [23]. Кроме того, необходимо помнить о том, что присоединение неприятного запаха может указывать на анаэробную бактериальную инфекцию (одонтогенная природа заболевания).

Ряд научных работ показал, что та группа пациентов, которым назначались антибиотики в течение 7–10 дней имели лучший клинический результат (91%), чем группы плацебо (86%) [33, 34]. Поэтому антибиотики могут назначаться пациентам с ОБС, протекающим без осложнений. Однако клиницисты могут также отсрочить первоначальную терапию антибиотиками и выбрать наблюдательную тактику в зависимости от конкретного клинического случая. Однако считается, что раннюю антибиотикотерапию следует откладывать только в тех случаях, когда врач уверен, что пациент явится на повторный прием [24].

Зачастую более сложной задачей, чем антибактериальная терапия, является восстановление дренажа пазухи и аэрации пазух носа.

Наиболее радикальными способами восстановления дренирования и аэрации пазухи являются хирургические методы лечения, будь то пункция, ямик-дренаж или антротомия с коррекцией внутриносовых структур и т. д. Однако по понятным причинам более распространено использование фармакологических препаратов самых различных групп, имеющие самые различные степени доказательности (деконгестанты, топические глюкокортикостероиды, антисептики, топические антибиотики, фитопрепараты, муколитики, мукорегуляторы, а также препараты комбинированного действия).

МЕСТНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Антимикробные препараты для местного воздействия на слизистые оболочки могут назначаться в комплексе с системным применением антибиотиков, а в некоторых случаях врачи пытаются их использовать как альтернативный метод лечения острых синуситов. Однако **уровень доказательности и шкала убедительности для этих препаратов отсутствуют**.

Ирригационная терапия – промывание полости носа изотоническими солевыми растворами для элиминации вирусов и бактерий включено в лечение острых риноси-

нуситов как отечественными, так и зарубежными рекомендательными документами (**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**).

Антигистаминные препараты широко применяют при лечении острых синуситов, хотя их назначение зачастую бывает необоснованным (**уровень доказательности и шкала убедительности отсутствуют, EPOS 2012**).

МЕСТНАЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ

Глюкокортикостероиды подавляют развитие отека слизистой оболочки, восстанавливают функциональную способность соустьев, подавляют выход жидкости из сосудистого русла, предупреждение эозинофильного воспаления и дегенерации иммуноглобулинов, уменьшают нейrogenные факторы воспаления. Воздействуя на бактериальные факторы, провоцирующие риносинусит, опосредовано уменьшают бактериальную колонизацию. Таким образом, местную **глюкокортикостероидную терапию нужно считать важным многофакторным компонентом терапии острых синуситов (уровень Ib, шкала убедительности A на высоте оральных антибиотиков, EPOS 2012)**.

МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Носовая мукоцилиарная система, состоящая из реснитчатого эпителия и слизи, которую вырабатывают бокаловидные клетки, является одним из важнейших неспецифических защитных механизмов дыхательных путей. В нормальных условиях реснички мерцательного эпителия бьются скоординировано и однонаправлено, с тем чтобы транспорт слизи был направлен к различным дренажным участкам. Эта система удаляет вдыхаемые частицы и раздражители, такие как пыль, бактерии, вирусы и загрязнители воздуха, с поверхности дыхательных путей. Ингибирование системы мукоцилиарного клиренса индуцирует более длительное время контакта слизистой оболочки носа с захваченными частицами и раздражителями, что является одним из важных факторов, способствующих переходу вирусного синусита в бактериальный.

Слизистое отделяемое околоносовых пазух состоит из водной части до 94–96% и самой слизи 4–6%. Слизь полости носа и околоносовых пазух представляет собой гетерогенную смесь секретируемых полипептидов, клеточных элементов и локально синтезируемых макромолекул, включая лизоцим, лактоферрин и иммуноглобулины. Над цилиарным аппаратом образуется жидкий перцилиарный слой, который позволяет ресничкам свободно двигаться, и верхний гелеобразный слой. Общий объем выделений за сутки у здорового человека точно не известен, но оценивается в 400–500 мл.

Таким образом, мукоцилиарный клиренс – это жизненно важный механизм защиты, требующий гармонизации многих факторов: эффективное цилиарное биение, устойчивую скорость секреции слизи, реологию слизи и врожденные анатомические особенности строения.

Мукоактивные средства широко применяются у пациентов с острыми и обострениями хронических заболеваний ОНП, которые и сопровождаются нарушением транспорта слизи, изменением ее реологии и аномальной секрецией. Однако клинические исследования этих препаратов по-прежнему являются сложными в основном из-за отсутствия объективных параметров. Увеличение продукции и секреции слизи или вариабельность содержания слизи и, следовательно, изменения физико-химической характеристики слизи трудно оценить *in vivo*. **Именно с этим связано полное отсутствие муколитической терапии в международных рекомендациях EPOS-2012.**

Среди мукорегуляторов выделяют три основные группы в зависимости от преобладающего механизма действия – это препараты, разжижающие слизь (муколитики), вызывающие кашель (отхаркивающие средства) и облегчающие транспорт кашля (мукокинетики). Некоторые препараты обладают комбинированным действием. В *таблице* представлена классификация муколитических препаратов.

Как видно из *таблицы*, на сегодняшний день у врача имеется впечатляющий выбор различных мукоактивных препаратов. Всегда хочется выбрать препарат, идеально подходящий для терапии конкретного состояния. Наверное, наиболее универсальными являются препараты прямого действия, такие как N-ацетилцистеин (ацетилцистеин, АЦЦ, муконекс, флуимуцил и др.). Механизм его действия основан на разрыве дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что способствует уменьшению вязкости слизи [25]. Препарат также способствует разжижению гноя и тем самым повышает его эвакуацию из околоносовых пазух [26]. Помимо прямого муколитического действия, N-ацетилцистеин обладает еще антиоксидантным, детоксикационным и противовоспалительным эффектами, что важно при лечении синусита.

N-ацетилцистеин увеличивает секрецию менее вязких сиаломуцинов и альвеолярного сурфактанта альвеолоцитами II типа, усиливает двигательную активность ресничек за счет снижения вязкости мокроты, способен повышать противовирусный иммунитет [27]. Помимо этого, N-ацетилцистеин способствует синтезу глутатиона – главного антиоксиданта организма, что усиливает защиту клеток от повреждающего воздействия свободнорадикального окисления, свойственного интенсивной воспалительной реакции [28].

В настоящее время препараты N-ацетилцистеина доступны в виде различных лекарственных форм: местных назальных спреев и пероральных препаратов. Возможность выбора пути введения препарата делает их назначение удобным и для врача, и для пациента. В настоящее время наиболее распространенными препаратами данной группы являются Ринофлуимуцил и Флуимуцил. Флуимуцил – препарат N-ацетилцистеина для приема внутрь. Препарат выпу-

скается в виде шипучих таблеток для растворения и приема внутрь. Данная форма является одной из наиболее удобных для пациентов. При этом сохраняются все вышеперечисленные положительные эффекты муколитиков.

Клинический пример:

Пациентка 30 лет. Жалобы на затруднение носового дыхания, на редкий непродуктивный кашель, преимущественно в утренние часы. Эффект от применения сосудосуживающих средств очень кратковременный. Со слов пациентки, 10 дней назад перенесла острый синусит – лечилась антибиотиками (амоксциллин 1 000 мг x 2 раза в день, 7 дней). В терапии применялись сосудосуживающие и антигистаминные средства. Отмечено быстрое купирование явлений ринореи, однако появилась постоянная заложенность носа, назальный секрет густой, отсмаркивается с трудом.

● **Таблица.** Классификация муколитических препаратов по их влиянию на бронхиальную секрецию (прямое или не прямое влияние). Braga PC, Allegra L. *Drugs in Bronchial Mucology*. Raven Press, 1989

● **Table.** Classification of mucolytic drugs by their effect on bronchial secretion (direct or indirect effects) (Braga PC, Allegra L. *Drugs in Bronchial Mucology*. Raven Press, 1989)

Действие	Характеристика		Препараты
Прямое	Препараты, разрушающие полимеры слизи	Тиолы	Цистеин, ацетилцистеин (НАС), Месна
		Ферменты	Трипсин, α-химотрипсин, стрептодорназа, стрептокиназа, DNAаза
		Другие агенты	Аскорбиновая кислота, гипертонический раствор, неорганические иодиды
Непрямое	Препараты, изменяющие биохимический состав и продукцию слизи		S-карбоксиметилцистеин, летостеин, собрерол
		Препараты, изменяющие адгезивность гелевого слоя	Бромгексин, амброксол, натрий этансульфат, натрий бикарбонат
	Препараты, влияющие на зольевый слой и гидратацию		Вода, соли натрия, калиевые соли
	Летучие вещества и бальзамы		Пинены, терпены
	Препараты, стимулирующие гастропульмонарный рефлекс (рвотные)		Хлорид аммония, цитрат натрия, гвайфенезин, ипекакуана
	Препараты, изменяющие активность бронхиальных желез		β2-адреногонины, антихолинергические препараты, кортикостероиды, антигистаминные, антилейкотриены
	Другие препараты		Антибиотики, диуретики, другие

Из перенесенных заболеваний: редкие ОРЗ, детские инфекции. Курение отрицает. Объективно: состояние удовлетворительное. Нормального питания. Кожные покровы чистые, обычного цвета. ЧД 17 в минуту. Область проекции околоносовых пазух не изменена, при пальпации безболезненна. При передней риноскопии и эндоскопическом исследовании полости носа слизистая оболочка отечна, слегка гиперемирована; в общем носовом ходу преимущественно в верхних отделах умеренное количество густого белого секрета. При рентгенографии пазух носа отмечалось снижение пневматизации околоносовых пазух за счет пристеночного утолщения слизистой оболочки.

Было рекомендовано увеличить объем потребляемой жидкости, отменить сосудосуживающие капли и антигистаминные препараты. Назначена санация полости носа солевыми растворами (орошение), антибактериальная мазь в полость носа (мупиоцин) x 2 раза в день и муколитик прямого действия ацетилцистеин по 600 мг 1 раз в день. Пациентка осмотрена на 7-й день. Состояние удовлетворительное. Сохранялись единичные явления остаточного кашля. Носовое дыхание почти полностью восстановилось.

Таким образом, муколитик прямого действия ацетилцистеин является эффективным и безопасным лекарственным средством в комплексной терапии пациентов с острым синуситом.



Поступила / Received 03.10.2019
Отрецензирована / Review 16.10.2019
Принята в печать / Accepted 20.10.2019

Список литературы

- Gonzales R., Steiner J.F., Lum A., Barrett P.H. Jr. Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults. *JAMA*. 1999;(281):1512–1519. doi: 10.1001/jama.281.16.1512.
- Sharp H.J., Denman D., Puumala S., Leopold D.A. Treatment of acute and chronic rhinosinusitis in the United States, 1999–2002. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;(133):260–265. doi:10.1001/archotol.133.3.260.
- Fairlie T., Shapiro D.J., Hersh A.L., Hicks L.A. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for adults with acute sinusitis. *Arch Intern Med*. 2012;(172):1513–1514. doi:10.1001/archinternmed.2012.4089.
- Smith S.S., Kern R.C., Chandra R.K., Tan B.K., Evans C.T. Variations in antibiotic prescribing of acute rhinosinusitis in United States ambulatory settings. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;(148):852–859. doi:10.1177/0194599813479768.
- Garbutt J.M., Banister C., Spitznagel E., Piccirillo J.F. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;(307):685–692. doi: 10.1001/jama.2012.138.
- Ahovuo-Saloranta A., Borisenko O.V., Kovanen N., et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD000243. doi: 10.1002/14651858.CD000243.pub2.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012;(50):1–307. doi: 10.4193/Rhino50E2.
- Smith S.R., Montgomery L.G., Williams J.W. Jr. Treatment of mild to moderate sinusitis. *Arch Intern Med*. 2012;(172):510–513. doi: 10.1001/archinternmed.2012.253.
- Rosenfeld R.M., Andes D., Bhattacharyya N., et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;(137):1–31. doi: 10.1016/j.otohns.2007.06.726.
- Fokkens W., Lund V., Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl*. 2007;1–136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17844873>.
- Meltzer E.O., Hamilos D.L. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2011;(86):427–443. doi: 10.4065/mcp.2010.0392.
- Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гарашченко Т.И. и др. (ред.) *Острый синусит: клинические рекомендации*. 2016. Ryazantsev S.V., Karneeva O.V., Garashchenko T.I. et al. (eds.). *Clinical guidelines. Acute sinusitis*. 2016. (In Russ.)
- Young Kyung Yoon, Chan-Soon Park, Jae Wook Kim, et al. Guidelines for the Antibiotic Use in Adults with Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Infect Chemother*. 2017;49(4):326–352. doi: 10.3947/ic.2017.49.4.326.

14. Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A., et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;(114):155–212. doi: 10.1016/j.jaci.2004.09.029.
15. Meltzer E.O., Hamilos D.L. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2011;(86):427–443. doi: 10.4065/mcp.2010.0392.
16. Rosenfeld R.M., Andes D., Bhattacharyya N., et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;(137):1–31. doi: 10.1016/j.otohns.2007.06.726.
17. Fokkens W., Lund V., Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007;1–136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1784487>.
18. Slavin R.G., Spector S.L., Bernstein I.L., et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;(116):13–47. doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.048.
19. American Academy of Allergy A. & Immunology. Choosing Wisely: Five Things Physicians and Patients Should Question. 2012. Available at: <https://www.choosingwisely.org/choosing-wisely-five-things-physicians-and-patients-should-question-press-release-april-4-2012/>.
20. Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A., et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;(114):155–212. doi: 10.1016/j.jaci.2004.09.029.
21. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clin Infect Dis.* 2012;(54):e72–e112. doi: 10.1093/cid/cir1043.
22. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinol Suppl.* 2012;(50):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
23. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J., Hicks L.A., Pankey G.A., Seleznick M., Volturo G., Wald E.R., File T.M. Jr. Infectious Diseases Society of America IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;(54):e72–e112. doi: 10.1093/cid/cir1043.
24. De Vries N., De Flora S. N-acetyl-L-cysteine. *J Cell Biochem Suppl.* 1993;(17):270–277. doi: 10.1002/jcb.240531040.
25. De Flora S., Grassi C., Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Respir J.* 1997;(10):1535–1541. doi: 10.1183/09031936.97.10071535.
26. Gillissen A., Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in antioxidant therapy. *Respir Med.* 1998;(92):609–623. doi:10.1016/s0954-6111(98)90506-6.
27. Маев И.В., Бусарова Г.А. Муколитические средства в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач.* 2003;(1):26–32. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2003/01/4530016/>
Mayev I.V., Busarova G.A. Mucolytic agents in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Infections. Lechaschiy Vrach = Лечащий врач.* 2003;(1):26–32. Available at: <https://www.lvrach.ru/2003/01/4530016/>

Информация об авторах:

Крюков Андрей Иванович, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по оториноларингологии Департамента здравоохранения города Москвы, директор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: KryukovAI@zdrav.mos.ru

Туровский Андрей Борисович, заместитель главного врача по медицинской части, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы»; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская; 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, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; e-mail: kolbines@yandex.ru

Мусаев Камран Мазахир-оглы, аспирант отдела патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной эстетической хирургии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; e-mail: qenius.m@gmail.com

Карасов Альберт Баймурзович, аспирант отдела патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной эстетической хирургии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; e-mail: karasov.albert@inbox.ru

Данилюк Леокадия Игоревна, ординатор отдела патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной эстетической хирургии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; e-mail: likusya2007@bk.ru

Information about the authors:

Andrey I. Kryukov, Honored Scientist of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med), Professor, Chief External Expert in Otorhinolaryngology of the Moscow City Health Department, Director, State Budgetary Healthcare Institution «L.I. Sverzhvskiy Scientific Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology» of the Department of Healthcare of Moscow; 18A/2, Zagorodnoye shosse, Moscow, 117152, Russia; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: KryukovAI@zdrav.mos.ru

Andrey B. Turovskiy, Deputy Chief Medical Officer for Treatment, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «City Clinical Hospital named after V.V. Veresayev of the Department of Healthcare of Moscow»; 10, Lobnenskaya Street, Moscow, 127644, Russia; e-mail: an_tur@mail.ru

Inna G. Kolbanova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Research Department of Upper Respiratory Pathology and Rhinofacial Surgery, State Budgetary Healthcare Institution «L.I. Sverzhvskiy Scientific Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology» of the Department of Healthcare of Moscow; 18A/2, Zagorodnoye shosse, Moscow, 117152, Russia; e-mail: kolbines@yandex.ru

Kamran M. Musayev, Postgraduate Student of the Department of Upper Respiratory Tract Pathology and Rhinofacial Aesthetic Surgery, State Budgetary Healthcare Institution «L.I. Sverzhvskiy Scientific Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology» of the Department of Healthcare of Moscow; 18A/2, Zagorodnoye shosse, Moscow, 117152, Russia; e-mail: qenius.m@gmail.com

Al'bert B. Karasov, Postgraduate Student of the Department of Upper Respiratory Tract Pathology and Rhinofacial Aesthetic Surgery, State Budgetary Healthcare Institution «L.I. Sverzhvskiy Scientific Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology» of the Department of Healthcare of Moscow; 18A/2, Zagorodnoye shosse, Moscow, 117152, Russia; e-mail: karasov.albert@inbox.ru

Leokadiya I. Danilyuk, Resident of the Department of Upper Respiratory Tract Pathology and Rhinofacial Aesthetic Surgery, State Budgetary Healthcare Institution «L.I. Sverzhvskiy Scientific Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology» of the Department of Healthcare of Moscow; 18A/2, Zagorodnoye shosse, Moscow, 117152, Russia; e-mail: likusya2007@bk.ru

Эффективность и безопасность биластина в лечении круглогодичного аллергического ринита у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания

Сергей Рязанцев^{✉1}
Инна Гогунская²
Юрий Лымарь³

Лилия Романюк⁴
Богдан Биль⁵
Сергей Пухлик⁶

Вера Правдивая⁷
Владимир Лапшин⁸
Владимир Кошля⁹

- ¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9
- ² Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины; Украина, Киев, ул. Зоологическая, д. 3
- ³ Консультативно-диагностический центр Деснянского района; Украина, Киев, ул. Николая Закревского, д. 81/1
- ⁴ Киевская городская клиническая больница №8; Украина, Киев, ул. Юрия Кондратюка, д. 8
- ⁵ Городская клиническая больница №9; Украина, Киев, Рижская ул., д. 1
- ⁶ Одесский национальный медицинский университет; Украина, Одесса, Валиховский пер., д. 2
- ⁷ Киевская областная клиническая больница; Украина, Киев, ул. Багговутовская, д. 1
- ⁸ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины; Украина, Киев, ул. Платона Майбороды, д. 8
- ⁹ Запорожская медицинская академия последипломного образования; Украина, Запорожье, бульвар Винтера, д. 20; многопрофильная клиническая больница №9; Украина, Запорожье, ул. Счастливая/Дудикіна, д. 1/6

Регистрационный номер исследования: BCRU/11/Bil-AR/001

Резюме

Актуальность: Биластин – новое неседативное H1-антигистаминное средство, зарегистрированное для симптоматического лечения аллергического риноконъюнктивита (АРК) и крапивницы у взрослых и детей старше 12 лет. В данной работе биластин сравнивали с дезлоратадином в лечении различных форм аллергического риноконъюнктивита, классифицированных в соответствии с рекомендациями ARIA. Материалы и методы: это международное многоцентровое открытое проспективное рандомизированное в параллельных группах исследование III фазы, в которое было включено всего 226 пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом. Диагноз аллергического риноконъюнктивита был выставлен на основе назальных и неназальных симптомов и подтвержден результатами кожного прик-теста. Пациенты были рандомизированы на получение биластина в дозе 20 мг/сут или дезлоратадина в дозе 5 мг/сут. Результаты: результаты по первичной и вторичной конечной точке показали сопоставимое снижение общей оценки симптомов (Total Symptoms Score, TSS), оценки назальных симптомов (Nasal Symptoms Score, NSS) и оценки неназальных симптомов (Non-Nasal Symptoms Score, NNSS) относительно исходного уровня к концу лечения между обеими группами лечения при нескольких лучших эффектах для биластина. Дополнительные анализы, выполненные в подгруппе пациентов со среднетяжелым/тяжелым персистирующим (Moderate-Severe Persistent, MSP) АРК, показали сопоставимые результаты для групп биластина и дезлоратадина в отношении среднего изменения TSS относительно исходного уровня к дню 28, кроме оценок чихания, по которым биластин показал более высокий ответ ($-1,60 \pm 0,60$ относительно $-1,39 \pm 0,63$), и статистически значимые различия между группами лечения в отношении площади под кривой (AUC) графиков TSS ($-26,07$ [95% ДИ: $-48,6, -3,53$] $p = 0,024$), NNS ($-10,51$ [95% ДИ: $-19,42, -1,59$] $p = 0,021$), оценок чихания ($-4,79$ [95% ДИ: $-9,06, -0,51$] $p = 0,028$) и покраснения глаз ($-5,50$ [95% ДИ: $-8,91, -2,08$] $p = 0,002$). Заключение: в целом биластин и дезлоратадин показали сопоставимый профиль эффективности при лечении АРК, однако результаты, полученные в подгруппе пациентов со среднетяжелыми/тяжелыми персистирующими симптомами, свидетельствуют о более сильном терапевтическом эффекте биластина.

Ключевые слова: аллергический ринит, биластин, дезлоратадин, зуд глаз, слезотечение

Для цитирования: Рязанцев С., Гогунская И., Лымарь Ю., Романюк Л., Биль Б., Пухлик С., Правдивая В., Лапшин В., Кошля В. Эффективность и безопасность биластина в лечении круглогодичного аллергического ринита у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания. *Медицинский совет.* 2019;(20):58-67. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-58-67.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis in Patients with Moderate and Severe Forms of the Disease. Comparison of bilastine 20 mg with desloratadine 5 mg

Sergey Ryazantsev^{✉1}
Inna Gogunskaya²
Iurii Lyamar³

Liliya Romanyuk⁴
Bohdan Bil⁵
Sergiy Pukhlik⁶

Vira Pravdyva⁷
Volodymyr Lapshyn⁸
Volodymyr Koshlia⁹

- ¹ Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose, and Speech; 190013,
² A.I. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine;
³ Consultation and Diagnostic Centre of the Desnyansky District;
⁴ Allergology Department No. 1 -- Kiev City Clinical Hospital No. 8;
⁵ City Clinical Hospital No. 9; 1, Rizhskaya St., Kiev, Ukraine
⁶ Otolaryngology Chair, Odessa National Medical University;
⁷ Allergology and Rheumatology Department of the Municipal Institution of the Kiev Regional Clinical Hospital of the Kiev Regional Council;
⁸ State Institution Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine;
⁹ Zaporozhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine, Multidisciplinary Clinical Hospital No. 9.

Registration number of the study: BCRU/11/Bil-AR/001

Abstract

Background: Bilastine is a new non-sedating H1 antihistamine approved for the symptomatic treatment of allergic rhinoconjunctivitis (ARC) and urticaria in adults and children over 12 years of age. In this paper, bilastine was compared with desloratadine in the treatment of various forms of allergic rhinoconjunctivitis classified according to the ARIA recommendations. **Materials and Methods:** This was an international, multi-centre, open-label, prospective randomized, parallel-group, phase III study which enrolled a total of 226 patients with ARC. The diagnosis of the allergic rhinoconjunctivitis was established on the basis of nasal and non-nasal symptoms and confirmed by the skin prick test. Patients were randomized to one of the two treatment groups: bilastine 20 mg daily or desloratadine 5 mg daily. **Results:** The results for the primary and secondary endpoints showed a comparable reduction in TSS, NSS, and NNSS from the baseline to the end of the treatment between the treatment groups, with slightly better effects for bilastine. Additional tests carried out in the subgroup of patients with moderate / severe persistent (MSP) ARC demonstrated comparable results for the bilastine and desloratadine groups regarding the mean change in TSS from the baseline until the 28th day, except for the sneezing score, for which bilastine showed the higher response (-1.60 ± 0.60 vs. -1.39 ± 0.63), and a statistically significant difference between the treatment groups regarding AUC for TSS (-26.07 [95% CI: $-48.6, -3.53$] $p = 0.024$), NNSS (-10.51 [95% CI: $-19.42, -1.59$] $p = 0.021$), the sneezing score (-4.79 [95% CI: $-9.06, -0.51$] $p = 0.028$) and the ocular redness score (-5.50 [95% CI: $-8.91, -2.08$] $p = 0.02$). **Conclusion:** In general, bilastine and desloratadine showed a comparable efficacy profile in the treatment of ARC; however, the results obtained in the subgroup of patients with moderate / severe persistent symptoms indicate that bilastine has a stronger therapeutic effect

Key words: allergic rhinitis, bilastine, desloratadine, itchy eyes, watery eyes

For citation: Ryazantsev S., Gogunskaya I., Lyman Iu., Romanyuk L., Bil B., Pukhlik S., Pravdyva V., Lapshyn V., Koshlia V. The Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis in Patients with Moderate and Severe Forms of the Disease. Comparison of bilastine 20 mg with desloratadine 5 mg. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):58-67. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-58-67.

Disclosure of conflict of interests: The authors have no conflict of interests subject to disclosure.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический риноконъюнктивит (АРК) – распространенное хроническое и инвалидизирующее воспалительное заболевание, которым страдает приблизительно 10–40% населения планеты и приблизительно 23–30% населения Европы [1–3]. АРК традиционно классифицируют на сезонный и круглогодичный с учетом времени воздействия аллергенов. Однако имеются исключения из обеих категорий, и в связи с этим рабочей группой инициативы «Аллергический ринит и его влияние на астму» (ARIA) была представлена новая классификация [4].

Аллергический риноконъюнктивит можно классифицировать по продолжительности симптомов на интермиттирующий (симптомы присутствуют < 4 дней в неделю или < 4 недель) или персистирующий (симптомы присутствуют > 4 дней в неделю и > 4 недель подряд), а в зависимости от тяжести симптомов и их влияния на социальную жизнь, обучение и работу – на легкий (не имеется нарушений сна, повседневной деятельности, занятий спортом или досуга, в сфере работы или обучения и симптомов, вызывающих беспокойство), среднетяжелый или тяжелый аллергический риноконъюнктивит (имеются расстройства

сна или нарушения повседневной деятельности, занятий спортом либо досуга; нарушения в сфере работы или обучения или симптомы, вызывающие беспокойство) [4].

Биластин – новое неседативное H1-антигистаминное средство второго поколения, разработанное для симптоматического лечения риноконъюнктивита [5] и крапивницы [6] у взрослых и детей в возрасте ≥ 12 лет. Биластин (BIL) высокоселективен по отношению к H1-рецепторам и обладает как антигистаминными, так и противовоспалительными свойствами *in vitro* и *in vivo* [7]. Исследования у здоровых добровольцев также показали, что биластин оказывает быстрое (30–60 мин) и продолжительное (24 ч) действие и не подвергается печеночному метаболизму [8].

Некоторые клинические исследования показывают, что биластин в дозе 20 мг 1 р/сут по меньшей мере так же эффективен, как и другие H1-антигистаминные средства второго поколения, для лечения симптомов аллергического риноконъюнктивита (цетиризин и дезлоратадин (DES)) и крапивницы (левоцетиризин) [6, 9, 10]. Биластин также имеет благоприятный профиль безопасности, заключающийся в отсутствии сердечных и антихолинергических побочных эффектов и в отсутствии влияния на психомоторную активность, что в сочетании с его

эффективностью приводит к общему улучшению качества жизни пациентов [11].

В этом исследовании мы сравнивали эффективность и безопасность биластина с дезлоратадином в лечении пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это международное многоцентровое открытое проспективное рандомизированное в параллельных группах исследование III фазы, в которое было включено всего 226 пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом на базе 9 различных центров (8 на территории Украины и 1 на территории России) в период с августа 2012 г. по январь 2013 г.

Диагноз аллергического риноконъюнктивита был выставлен на основании назальных симптомов (наличие заложенности носа, чихания, зуда в носу и ринореи) и неназальных симптомов (зуд глаз, слезотечение и покраснение глаз) и подтвержден результатами кожного прик-теста (или радиоаллергосорбентного теста), выполненного в ходе скрининга или в течение предыдущего года.

Пациенты проходили скрининговый период (7 ± 3 дня) для проведения диагностических обследований, вымывания предыдущих препаратов и оценки пригодности для участия в исследовании и способности заполнять дневник. Затем пациентов рандомизировали в одну из двух групп лечения для проведения полного 28-дневного курса лечения. Период последующего наблюдения не был предусмотрен.

Критериями включения были: возраст 12–70 лет, клинический анамнез аллергического риноконъюнктивита > 1 года, положительный кожный прик-тест на > 1 сезонный или круглогодичный аллерген, характерный для данного географического региона/области; предыдущий положительный прик-тест или положительный IgE-радиоаллергосорбентный тест в пределах последних 12 месяцев, наличие среднетяжелых/тяжелых симптомов по результатам мгновенной (непосредственная оценка во время визита пациента) оценки назальных и неназальных симптомов ≥ 36 (или пропорционально в случае отсутствия оценок) по результатам ретроспективной оценки пациентом каждые 12 часов в течение 3 дней с регистрацией в дневнике пациента до включения в исследование (день 0); вымывание лекарственных препаратов из организма на момент включения в исследование (в соответствии с конкретными биологическими жизненными циклами лекарственных препаратов), а именно системных, ингаляционных или интраназальных кортикостероидов, антигистаминных препаратов, антилейкотриеновых препаратов, кортикостероидов с замедленным высвобождением, кетотифена, препаратов аллерген-специфической иммунотерапии (десенсибилизация пациентов с помощью увеличения дозы аллергена), препаратов с седативным действием, например трициклических антидепрессантов, анксиолитиков, снотворных средств, опиоидов, нейролептиков, макролидных антибиотиков и противогрибковых препаратов из группы имидазолов (системного действия), H₂-антигистаминных средств, антихолинергических препаратов, препаратов

с антигистаминными свойствами (фенотиазин), натрия кромогликата (недокромила).

Критериями невключения были: полипы носа или выраженное искривление носовой перегородки; хирургическое вмешательство на полости носа в предыдущие 6 месяцев или заболевание полости носа, которое могло помешать достижению цели исследования; острый или хронический синусит; бронхиальная астма (кроме легкой интермиттирующей астмы), применение интраназальных и системных деконгестантов (3 дня); лодоксамида (3 недели); гиперчувствительность к H₁-антигистаминным препаратам, бензимидазолам; тяжелое сопутствующее заболевание печени, почек, сердечно-сосудистой системы, аритмии, недавно перенесенный острый инфаркт миокарда, остро возникшие опухолевые заболевания; беременность или кормление грудью; неспособность соблюдать требования исследования или заполнять дневник пациента и пройти курс лечения; наркотическая зависимость или злоупотребление алкоголем в недавнем анамнезе (предыдущие 12 месяцев) и участие в другом исследовании в течение последних 30 дней.

ОЦЕНКА СИМПТОМОВ

Пациент давал ретроспективную оценку в дневнике (за последние 12 часов) и мгновенную оценку (непосредственная оценка во время визита). Общая оценка симптомов (Total Symptom Score, TSS), оценка назальных симптомов (Nasal Symptom Score, NSS), оценка неназальных симптомов (Non-Nasal Symptom Score, NNSS) и оценка отдельных симптомов давались пациентами ретроспективно, т. е. каждые 12 часов, по четырехбалльной рейтинговой шкале (от 0 = нет симптомов до 3 = тяжелые симптомы, постоянно присутствуют и нарушают повседневную деятельность или сон) и регистрировались в дневнике. На каждом визите также регистрировали общую оценку симптомов исследователями.

ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты были рандомизированы на получение биластина в дозе 20 мг/сут или дезлоратадина в дозе 5 мг/сут в соответствии с краткими характеристиками лекарственных средств^{1,2}.

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Первичная конечная точка была определена как изменение ретроспективной TSS пациентами (каждые 12 часов по четырехбалльной рейтинговой шкале, с регистрацией в дневнике пациента) между исходным уровнем и концом лечения, при этом «исходный уровень» определен как среднее значение последних шести TSS, предоставленных пациентом до рандомизации, а «конец лечения» как среднее последних четырех TSS до конца исследования.

¹Bilastine SmPC. Approved Summary of Product Characteristics Date of revision of the text November 2010. [last accessed November 2016]. Bilastine 20 mg tablets. Marketing authorisation holder FAES FARMA.

²Desloratadine http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000313/WC500025540.pdf Last accessed 30 January 2017 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aerius-epar-product-information_en.pdf.

Вторичные конечные точки эффективности:

1. Изменение относительно исходного уровня TSS; NSS (ринорея, заложенность носа, зуд в носу и чихание); NNSS (зуд глаз, слезотечение и покраснение глаз) пациентами и оценки отдельных симптомов пациентом. По всем этим вторичным конечным точкам пациенты давали ретроспективные (т. е. по указанным симптомам за последние 12 часов) и мгновенные (т. е. непосредственная оценка имеющихся симптомов во время визита) оценки.

2. Площадь под кривой (AUC) графиков TSS, NSS, NNSS и оценок каждого из симптомов по шкале симптомов относительно исходного уровня к дню 28, на основании оценки пациентом.

3. Частота ответа: а) определяется как доля пациентов с улучшением TSS на $\geq 50\%$ относительно исходного уровня. Пациентов классифицировали как ответивших на лечение, если изменение TSS (регистрируемой пациентами) относительно усредненного исходного значения к концу лечения было отрицательным и составляло $\geq 50\%$ от усредненного исходного значения по абсолютной величине. Всех остальных пациентов классифицировали как не ответивших на лечение.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Оценка безопасности включала оценку нежелательных явлений (НЯ), ЭКГ, показателей жизненно важных функций, показателей анализов крови и мочи, связанных с безопасностью (обязательно в Российской Федерации, необязательно для украинских пациентов).

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Протокол и поправки к нему были рассмотрены и утверждены локальным этическим комитетом для каждого участвующего учреждения, а информированное согласие получали у пациентов до включения их в исследование. Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации о проведении медицинских исследований с участием человека, и в соответствии с согласованными трехсторонними руководящими принципами ICH по Надлежащей клинической практике (ICH GCP) 1996 г. исследованию был присвоен идентификационный номер VCRU/11/Bil-AR/001.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Пациентам было назначено исследуемое лечение в соответствии со схемой рандомизации, сгенерированной запатентованной системой компании Quartesian LLC (QRandom), реализованной в SAS® V 9.1.3.

Статистические анализы были выполнены с помощью программного обеспечения SAS, версия 9.3 (или выше). Все данные были представлены по группам лечения. Категориальные данные были представлены в виде частот

и процентных долей (95% ДИ). Количественные переменные были представлены в виде числа доступных наблюдений, среднего (95% ДИ), стандартного отклонения (SD), медианы, минимума и максимума.

Анализ проводился в соответствии с принципами назначенного лечения (ITT) для популяции по протоколу (PP) (n = 218) в установленном порядке и популяции для оценки безопасности (Safety Population, SP) [14]. Пациенты были распределены по категориям в зависимости от степени тяжести в соответствии с рекомендациями ARIA-2010. Анализы в подгруппах были проведены у пациентов со среднетяжелым/тяжелым персистирующим (MSP) АРК (n = 187), которые составляли большинство пациентов, а также пациентов с наибольшим бременем симптомов АРК (назальных и неназальных).

Оценка первичной и вторичных конечных точек эффективности проводилась с использованием показателей описательных статистик как среднее \pm SD для ITT- и PP-популяций (не зарегистрировано) и для MSP-подгруппы и была представлена в виде изменений относительно исходного уровня самостоятельно регистрируемых пациентами TSS, NSS, NNSS и оценок отдельных симптомов по группам лечения. Аналогично для изменений TSS исследователями относительно исходного уровня к последнему визиту.

AUC для TSS, NSS, NNSS рассчитывали по методу трапеций: $AUC = \text{сумма} ([\text{величина параметра во временной точке I}] + [\text{величина параметра во временной точке I} + 1]) / 2 * [\text{количество дней между временными точками I и I} + 1])$. Для расчета AUC были пригодны только оценки симптомов, произведенные во время лечения (на дату или до даты получения последней дозы). Данные по AUC для каждого параметра были представлены в виде показателей описательной статистики по группам лечения. Модель ковариационного анализа (ANCOVA) являлась адекватной с AUC в качестве исхода, лечением, центром и взаимодействием «лечение – центр» в качестве факторов и исходным значением оценки соответствующего симптома в качестве ковариаты. Если эффект взаимодействия был незначимым при уровне 0,05, модель повторно использовали без него. Модель использовали для расчета средних значений по методу наименьших квадратов для групп лечения наряду с 95% ДИ и величины средней разницы между группами лечения наряду с соответствующим 95% ДИ. Анализ AUC был выполнен для ITT- и PP-популяций (не представлено) и для MSP-подгруппы.

В отношении частоты ответа пациентов классифицировали как ответивших на лечение, если изменение TSS (регистрируемой пациентами) относительно усредненного исходного значения к концу лечения, т. е. первичная конечная точка, было отрицательным и составляло $\geq 50\%$ от усредненного исходного значения по абсолютной величине. Всех остальных пациентов классифицировали как не ответивших на лечение.

Время достижения максимального ответа определяли на основании дневника пациента как день исследования, когда TSS впервые достигла своей минимальной величины после начала лечения, если эта величина была

меньше усредненного исходного значения. В противном случае время достижения максимального ответа цензурировали по дате последней доступной оценки симптомов во время лечения. Медиану, 25%-й и 75%-й проценты времени достижения максимального ответа наряду с 95% ДИ рассчитывали по группам лечения с помощью метода Каплана – Мейера и сравнивали с помощью логрангового критерия. Эти анализы были выполнены для ИТТ-популяции (не представлено) и MSP-подгруппы.

Данные по безопасности были проанализированы с использованием показателей описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего 230 пациентов прошли скрининговое обследование; из них 8 пациентов были отсеяны по результатам скрининга, а остальные 222 пациента были рандомизированы (Safety Population, SP). Двести восемнадцать пациентов (98,2%) завершили исследование без существенных отклонений от протокола (Per Protocol, PP) (табл. 1), 187 из них (84,2%) были определены как пациенты со среднетяжелым/тяжелым персистирующим АР по классификации ARIA-2010.

Пациенты в обеих группах лечения были сопоставимы по возрасту, в диапазоне от 12 до 70 лет ($34,7 \pm 11,65$ для группы биластина (BIL) и $33,1 \pm 11,93$ для группы дезлоратадина (DES)), и полу (табл. 2).

Характеристики пациентов были однородными в обеих группах, при этом приблизительно 64% составляли

● **Таблица 1.** Исследуемая популяция от набора до включения в исследование, распределения по группам, и завершения исследования

● **Table 1.** Overall patient population from recruitment, through enrollement, allocation, and completion of study

	Биластин 20 мг	Дезлоратадин 5 мг	Общее
	(N = 112)	(N = 110)	(N = 230)
	n (%)	n (%)	n (%)
Лица, не прошедшие скрининг	–	–	–
Рандомизированные	112	110	222
Популяция для оценки безопасности	112 (100%)	110 (100%)	222 (100%)
Все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата	112 (100%)	109 (99,1%)	221 (99,5)
Группа пациентов, завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом	110 (98,2%)	108 (98,2%)	218 (98,2%)
Завершившие исследование	112 (100%)	110 (100%)	222 (100%)
Завершившие досрочно	0	0	0

пациенты с круглогодичным АР, а 84% – пациенты со среднетяжелым/тяжелым персистирующим АР. У большинства пациентов (71,4% в группе биластина и 69,1% в группе дезлоратадина соответственно) обострения АР возникали часто в течение года (без точного интервала); ~91% испытывал типичные симптомы АР > 4 дней в неделю и > 4 недель подряд. Таким образом, обе группы лечения исходно были сопоставимы по диагнозу «АР» в соответствии с классификацией ARIA, что позволяет проводить достоверные сравнения эффектов лечения.

Результаты по первичной конечной точке показали существенное снижение TSS относительно исходного уровня к концу лечения в обеих группах лечения при сопоставимых результатах для обоих лекарственных средств (как в ИТТ, так и в PP-популяции) и несколько более лучших эффектах для биластина, за исключением оценки слезотечения, по которой дезлоратадин был несколько более эффективен. В ИТТ- и PP-популяциях: -9,27 [95% ДИ: -9,84, -8,71]) и -9,35 [95% ДИ: -9,91, -8,79]) для биластина (BIL) и -8,81 [95% ДИ: -9,39, -8,23]) и -8,85 [95% ДИ: -9,43, -8,26]) для дезлоратадина (DES). Средняя разница между группами лечения в ИТТ- и PP-популяциях составила -0,47 [95% ДИ: (-1,27, 0,34)] и 0,50 [95% ДИ: (-1,31, 0,30)] соответственно.

Результаты по вторичным конечным точкам подтвердили результаты первичных оценок эффективности.

Мгновенные оценки пациентами показали сопоставимое снижение в динамике для TSS; NSS в целом и оценок отдельных симптомов, при несколько более лучших

● **Таблица 2.** Демографические данные пациентов популяция для оценки безопасности

● **Table 2.** Patient demographics (safety population)

		Биластин 20 мг	Дезлоратадин 5 мг
Параметр	Категория/ статистика	(N = 112)	(N = 110)
Пол, n (%)	Мужчины	48 (42,9%)	46 (41,8%)
	Женщины	64 (57,1%)	64 (58,2%)
Возраст (г)	n	112	110
	Среднее (СО)	34,7 (11,65)	33,1 (11,93)
	Медиана (Мин; Макс)	34,0 (12; 60)	33,5 (12; 66)
Рост (см)	n	112	110
	Среднее (СО)	171,42 (9,11)	169,67 (8,36)
	Медиана (Мин; Макс)	170,0 (146,0; 193,0)	169,5 (148,0; 186,0)
Вес (кг)	n	112	110
	Среднее (СО)	70,87 (15,28)	68,48 (14,46)
	Медиана (Мин; Макс)	69,50 (40,0; 121,0)	68,00 (40,0; 135,0)

результатах для биластина; NNSS в целом и оценок отдельных симптомов.

Среднее изменение TSS относительно исходного уровня к последнему визиту во время лечения на основании оценки исследователя было больше в группе биластина (-8,2) [95% ДИ: -8,8, -7,5]) по сравнению с группой дезлоратадина (-7,8) [95% ДИ: -8,3, -7,2]). В группах биластина и дезлоратадина 93,8% и 91,6% пациентов соответственно были классифицированы как ответившие на лечение со снижением TSS как минимум на 50% относительно исходного уровня.

Значения AUC для TSS, NSS и NNSS были сопоставимы в обеих группах лечения как в ИТТ, так и в РР-популяции.

- **Таблица 3.** Выраженность симптомов, оцениваемых пациентами ретроспективно, для подгруппы с умеренной и тяжелой формой течения с учетом назначенного лечения, в ИТТ-популяции
- **Table 3.** Symptom Scores assessed by patients, reflectively for the Moderate Severe patient subgroup, ITT population

Симптомы, оцениваемые пациентами	Биластин – Дезлоратадин	
	Разность средних значений AUC, измеренная с помощью МНК* (95% ДИ)	ANCOVA (ковариационный анализ) р-значение
Общая оценка симптомов (Total Symptom Score, TSS)	-26,07 (-48,62; -3,53)	0,024
Оценка назальных симптомов (Nasal Symptom Score, NSS)	-14,98 (-31,14; 1,18)	0,069
Чихание	-4,79 (-9,06; -0,51)	0,021
Насморк	-4,53 (-9,30; 0,23)	0,062
Носовой зуд	-1,79 (-6,30; 2,73)	нз
Заложенность носа	-4,10 (-9,05; 0,85)	нз
Оценка неназальных симптомов (Non-Nasal Symptom Score, NNSS)	-10,51 (-19,42; -1,59)	0,028
Зуд в глазах	-2,83 (-6,18; 0,51)	нз
Слезотечение	-2,85 (-5,98; 0,28)	0,074
Покраснение глаз	-5,50 (-8,91; -2,08)	0,002

*МНК - метод наименьших квадратов

АНАЛИЗЫ В ПОДГРУППАХ

Были выполнены дополнительные анализы в подгруппе пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АР, которые составляли большинство исследуемой популяции пациентов и несли наиболее тяжелое бремя симптомов.

Среди пациентов со среднетяжелой/тяжелой персистирующей (MSP) формой заболевания ~71% страдал круглогодичным АР; у большинства пациентов с MSP-формой (71,3% в группе биластина и 69,9% в группе дезлоратадина соответственно) обострения АР возникали часто в течение года (без точного интервала). В популяции для оценки безопасности общий уровень приверженности лечению в обеих группах составил $\geq 80\%$.

Одномерные анализы у пациентов с MSP-формой заболевания показали сопоставимые результаты для групп биластина и дезлоратадина в отношении среднего изменения TSS относительно исходного уровня ко дню 28, кроме оценок чихания, по которым биластин показал достоверно более высокий ответ с точки зрения эффективности снижения оценок симптомов ($-1,60 \pm 0,60$ относительно $-1,39 \pm 0,63$ соответственно; $p < 0,05$).

В ходе ANCOVA-анализов разности средних значений AUC, рассчитанной по методу наименьших квадратов (МНК) на основе ретроспективных оценок пациентов, были обнаружены статистически значимые различия между группами лечения в отношении TSS ($-26,07$ [95% ДИ: $-48,6, -3,53$] $p = 0,024$), NNSS ($-10,51$ [95% ДИ: $-19,42, -1,59$] $p = 0,028$), оценок чихания ($-4,79$ [95% ДИ: $-9,06, -0,51$] $p = 0,021$) и покраснения глаз ($-5,50$ [95% ДИ: $-8,91, -2,08$] $p = 0,002$), свидетельствующие о более сильном терапевтическом эффекте биластина (табл. 3). Более того, были отмечены тенденции к статистической значимости для разности в оценках назальных симптомов, оценках ринореи, слезотечения (табл. 3). Эти тенденции, отмеченные в ИТТ-популяции, также были подтверждены результатами анализов в РР-популяции (данные не представлены).

В ходе одномерных анализов мгновенные оценки, сообщаемые пациентами с MSP-формой заболевания, показали схожую динамику без статистически значимых различий между группами лечения, даже при том, что была установлена тенденция к более высокому показателю дельта для назальных симптомов в группе биластина, как это показано в таблице 4.

Разница в рассчитанных по МНК средних значениях мгновенных оценок, сообщаемых пациентами, была статистически значимой для TSS ($-16,89$ [95% ДИ: $-32,31, -1,47$] $p = 0,032$), NNSS ($-8,08$ [95% ДИ: $-13,98, -2,18$] $p = 0,008$), оценок слезотечения ($-2,36$ [95% ДИ: $-4,50, -0,21$] $p = 0,031$) и покраснения глаз ($-3,96$ [95% ДИ: $-6,61, -1,30$] $p = 0,004$), что свидетельствует о более сильном терапевтическом эффекте биластина (табл. 4). Аналогично не представленные анализы по ИТТ- и РР-популяциям показывают схожую динамику, но в то же время не являются статистически значимыми; оба лекарственных средства демонстрировали сопоставимые результаты, при этом биластин показал несколько лучшие результаты по TSS и NSS.

Аналогичные анализы эффективности, выполненные на основе TSS, NSS и NNS, выставленных исследователями, показывают схожую динамику, но в то же время не являются статистически значимыми; среднее изменение TSS относительно исходного уровня к последнему визиту во время лечения на основании оценки исследователя было больше в группе биластина, в MSP-подгруппе ($-9,5 \pm 3,1$) и в ИТТ-популяции ($-8,2 \pm 3,5$) по сравнению с группой дезлоратадина ($-9,4 \pm 3,1$ и $-7,8 \pm 3,1$ соответственно).

В общей сложности 187 пациентов со среднетяжелой/тяжелой формой заболевания, 88 пациентов (93,6%) в группе биластина и 86 пациентов (93,5%) в группе дезлоратадина

- **Таблица 4.** Выраженность симптомов, оцениваемых пациентами мгновенно, для подгруппы с умеренной тяжестью течения с учетом назначенного лечения, в ИТТ-популяции
- **Table 4.** Symptom Scores assessed by patients, instantaneously for the Moderate Severe patient subgroup, ИТТ population

Симптомы, оцениваемые пациентами мгновенно	Биластин – Дезлоратадин	
	Разность средних значений AUC, измеренная с помощью МНК* (95% ДИ)	ANCOVA (ковариационный анализ) p-значение
Общая оценка симптомов (Total Symptom Score, TSS)	-16,89 (-32,31; -1,47)	0,032
Оценка назальных симптомов (Nasal Symptom Score, NSS)	-8,41 (-20,44; 3,62)	нз
Чихание	-1,74 (-5,56; 2,09)	нз
Насморк	-2,09 (-5,86; 2,28)	нз
Носовой зуд	-1,51 (-5,31; 2,28)	нз
Заложенность носа	-3,09 (-7,58; 1,40)	ns
Оценка неназальных симптомов (Non-Nasal Symptom Score, NNSS)	-8,08 (-13,98; -2,18)	0,008
Зуд в глазах	-1,99 (-4,94; 0,96)	нз
Слезотечение	-2,36 (-4,50; -0,21)	0,031
Покраснение глаз	-3,96 (-6,61; -1,30)	0,004

*МНК - метод наименьших квадратов

были классифицированы как ответившие на лечение со снижением TSS как минимум на 50% относительно исходного уровня. Разность между группами лечения составила 0,1%, что свидетельствует о сопоставимых эффектах лечения.

Среднее время достижения максимального ответа было сопоставимым в группе биластина (16,9 дня [95% ДИ: 15,3, 18,5]) и в группе дезлоратадина (18,2 дня [95% ДИ: 16,8, 19,6]). Статистически значимого различия между двумя группами лечения выявлено не было (p-значение = 0,988) (табл. 5).

В ходе исследования смертей, серьезных нежелательных явлений (СНЯ), подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакций (ПНСНР) или нежелательных явлений, вызванных лечением (НЯВЛ), приведших к отмене исследуемого препарата, зарегистрировано не было.

И биластин, и дезлоратадин были признаны безопасными и хорошо переносимыми. В целом обе группы лечения имели сопоставимый профиль нежелательных явлений (НЯ), при этом большинство НЯВЛ относились к легкой степени тяжести и наблюдались в общей сложности у 37 пациентов (19,8%), 16 пациентов (17,0%) в группе биластина и 21 пациента (22,6%) в группе дезлоратадина. У двух пациентов (<1%) в группе дезлоратадина возникли умеренно выраженные НЯВЛ назофарингита и головной боли. У одного пациента (1,0%) в группе дезлоратадина возникли умеренно выраженные НЯВЛ головной боли.

Приблизительно 7% пациентов (~6% пациентов в группе биластина и ~8% пациентов в группе дезлоратадина) сообщили о НЯВЛ, связанных с лечением. Все, кроме одного НЯВЛ, считали возможно связанными с исследуемым препаратом. Единственное вероятно связанное НЯВЛ легкой жажды было зарегистрировано в группе дезлоратадина.

Ни одно из значений лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций или показателей ЭКГ не было признано клинически значимым или не было зарегистрировано как НЯВЛ.

Таким образом, данное исследование показало несколько лучшие результаты для биластина по сравнению с дезлоратадином при симптоматическом лечении АР при отсутствии каких-либо седативных или кардиотоксических эффектов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аллергический риноконъюнктивит – это сочетанное проявление характерных симптомов аллергического ринита (зуд в носу, ринорея, чихание, заложенность носа) и аллергического конъюнктивита (покраснение глаз, зуд глаз, слезотечение и жжение). Несмотря на то что глазные симптомы очень распространены среди людей с аллергическим ринитом и, по всей видимости, развиваются по общему, лежащему в их основе патофизиологическому пути, в последние годы аллергический ринит и аллергический конъюнктивит были признаны как две отдельные патологии с их особым бременем симптомов и потребностью в специфическом лечении [4, 15–17].

- **Таблица 5.** Время до максимального ответа (среднее время)
- **Table 5.** Time to maximum response (means for Survival Time).

Лечение	Среднее значение*			
	Расчетное	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Дезлоратадин	18,181	0,731	16,784	19,578
Биластин	16,920	0,828	15,297	18,543
Общее	17,531	0,550	16,454	18,608
* В случае цензурирования данных оценка ограничивалась наибольшим временем				
Логранковый критерий (критерий Мантела – Кокса)	Общее сравнение			
	Chi-квадрат	Число степеней свободы	Статистическая значимость	
	0,000	1	нз	

Наше исследование было посвящено изучению эффективности и безопасности неседативного антигистаминного средства второго поколения биластин в общем лечении аллергического риноконъюнктивита и дополнительно оценивало эффекты лечения в отношении отдельных симптомов, назальных и неназальных, в популяции, которая главным образом состояла из пациентов со среднетяжелым и тяжелым аллергическим риноконъюнктивитом (более чем у 80% которых проявились среднетяжелые/тяжелые назальные симптомы и свыше 60% которых также страдали от легких/среднетяжелых глазных симптомов; приблизительно 85% круглогодичных и круглогодичных с сезонными обострениями). В целом 187 из общего числа пациентов (84,2%) страдали среднетяжелой/тяжелой персистирующей формой согласно классификации ARIA-2010: 94 пациента (83,9%) в группе биластина и 93 (84,5%) в группе дезлоратадина соответственно.

Вместе с тем и биластин, и дезлоратадин показали существенное снижение TSS, NSS, NNSS и оценок всех отдельных симптомов относительно исходного уровня к концу лечения, что подтверждает сопоставимую эффективность, о которой сообщалось в предыдущем исследовании по сезонному аллергическому риниту, проведенном Бачертом (Bachert) [12], но при этом наше исследование свидетельствует о несколько (однако статистически незначимо) лучшей эффективности биластина.

Статистически значимо лучшая эффективность биластина по сравнению с дезлоратадином в отношении TSS, NSS, NNSS и оценок отдельных симптомов была отмечена в ходе анализов в подгруппах популяции пациентов со среднетяжелой/тяжелой персистирующей формой заболевания. Интересно, что биластин также показал лучшую эффективность в отношении покраснения глаз и слезотечения. Данные параметры обычно трудно сравнивать, в то время как они представляют важный компонент при оценке состояния здоровья. Они оцениваются пациентом на основе субъективного восприятия их пациентом и реализации зрительной функции [18]. Действительно, основываясь на оценках

качества жизни при аллергическом рините (RQoL), глазные симптомы представляют собой одни из самых тягостных симптомов для пациента – наряду с заложенностью носа – и фактически сложнее поддаются контролю, поскольку они в меньшей степени отвечают на современные методы лечения [18–20].

Как кратко подытожил Бартра (Bartra) в недавнем обзоре, с увеличением степени воздействия аллергенов происходит снижение аллергического порога, что приводит к усилению воспалительной реакции слизистой носа; это должно в последующем усиливать назо-окулярный рефлекс, приводящий к вовлечению в патологический процесс конъюнктивальных симптомов, которые в конечном итоге запускают местный ответ, вторичный к активации тучных клеток [18].

Результаты по вторичным конечным точкам подтверждают результаты первичных оценок эффективности. Среднее изменение TSS относительно исходного уровня к последнему визиту во время лечения на основании оценки исследователя было больше в группе биластина по сравнению с группой дезлоратадина как в подгруппе пациентов со среднетяжелой/тяжелой персистирующей формой заболевания, так и в ИТТ-популяции, но при этом не было статистически значимым. Статистически значимо лучшая результативность биластина в отношении уменьшения симптомов чихания была продемонстрирована у пациентов со среднетяжелым/тяжелым персистирующим АР.

В группах биластина и дезлоратадина 93,8 и 91,6% пациентов соответственно были классифицированы как ответившие на лечение со снижением TSS как минимум на 50% относительно исходного уровня.

Рассчитанные по методу наименьших квадратов средние значения AUC для TSS, NSS и NNSS в обеих группах лечения были сопоставимыми при неизменно меньших значениях AUC для TSS и NSS для биластина, что свидетельствует о более сильном терапевтическом эффекте в отношении назальных симптомов.

Что касается профиля безопасности, BIL хорошо переносился и не оказывал седативных или кардиотоксических эффектов, что подтверждают данные, ранее представленные в литературе [18, 21–23]. Биластин и дезлоратадин были признаны безопасными и хорошо переносимыми, и обе группы лечения имели сопоставимый профиль НЯ, при этом большинство НЯВЛ относились к легкой степени тяжести. Ни одно из значений лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций или показателей ЭКГ не было признано клинически значимым или не было зарегистрировано как НЯВЛ. Среди проблем по безопасности лекарственно-индуцированная сонливость и вялость были еще одним оцениваемым аспектом. Учитывая, что сонливость и вялость являются прямым следствием аллергического заболевания, которое и без того влияет на качество и количество сна [24, 25], необходимо избегать

дополнительного седативного эффекта, вызываемого антигистаминными препаратами. Результаты нашего исследования подтверждают отсутствие седативных эффектов у биластина, что согласуется с предыдущими публикациями по эффективности H1-антигистаминных средств второго поколения. Однако, что касается конкретно значимых результатов для биластина при лечении среднетяжелого/тяжелого персистирующего АР, требующего длительного лечения, такие результаты приобретают особенно важное значение. Многие пациенты, страдающие персистирующим АР, также страдают несколькими сопутствующими заболеваниями; поэтому профиль безопасности при длительном лечении с отсутствием эффектов в отношении центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и с незначительным метаболизмом имеет ключевое значение [21]. Такие аспекты безопасности, несомненно, отражаются на особенностях качества жизни и функционирования пациентов. Отсутствие седативных эффектов остается важным определяющим фактором (также в эру антигистаминных препаратов второго поколения) при выборе вариантов лечения, особенно для пациентов трудоспособного возраста, выполняющих профессиональные обязанности, связанные с потенциально опасными условиями, или для пациентов, нуждающихся в более высоких дозах антигистаминных препаратов [26].

Выводы

Результаты настоящего исследования подтвердили несколько лучший – однако статистически незначимо – профиль эффективности и безопасности биластина по сравнению с таковым для дезлоратадина в общей популяции. Интересен тот факт, что анализ в подгруппах пациентов со среднетяжелым/тяжелым персистирующим аллергическим ринитом показал лучшую результативность

биластина при лечении аллергического риноконъюнктивита в отношении снижения как общей оценки симптомов, так и оценки неназальных (глазных) симптомов, обосновывая тем самым его применение для лечения популяции пациентов со среднетяжелой/тяжелой персистирующей симптоматикой и с глазными симптомами. 

Вклад авторов:

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку плана исследования, критическую оценку результатов и подготовку рукописи.

Благодарности:

Настоящее исследование финансировалось компанией «Берлин-Хеми АГ» («Менарини Групп»). Спонсор предоставил финансовую поддержку для проведения статистических анализов (Medi Service, Италия) и подготовки проекта рукописи (Pencil and Papers, Италия), но не принимал участия в проведении анализов или интерпретации результатов, а также подготовке статьи.

Contribution of the authors

All the authors contributed equally to the development of the study plan, critical evaluation of the results and preparation of the manuscript.

Acknowledgments

This study was funded by Berlin-Chemie AG (Menarini Group). The sponsor provided financial support for statistical analyses (Medi Service, Italy) and the preparation of the draft manuscript (Pencil and Papers, Italy), but did not participate either in the tests and the interpretation of the results, or in the preparation of the article. 

Поступила / Received 30.10.2019
Отрецензирована / Review 05.11.2019
Принята в печать / Accepted 06.11.2019

— Список литературы / References

- Bousquet J., Van C.P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl. 5):147–334. doi: 10.1067/mai.2001.118891.
- Bauchau V., Durham S.R. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;(24):758–764. doi: 10.1183/09031936.04.00013904.
- Bachert C., van Cauwenberge P., Olbrecht J., van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy*. 2006;61(6):693–698. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01054.x.
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
- Sastre J., Mullol J., Valero A., Valiente R. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):121–130. doi: 10.1185/03007995.2011.640667.
- Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E., Medina I., Wesel F., Uhl P., et al for The Bilastine International Working. 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. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02217.x.
- Corcóstegui R., Labeaga L., Innerarity A., Berisa A., Orjales A. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs RD*. 2005;(6):371–84. doi: 10.2165/00126839-200506060-00005.
- 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 RD*. 2006;(7):219–231. doi: 10.2165/00126839-200607040-00002.
- Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., van Cauwenberge P., Agache I., Fouquert 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.
- Bachert C., Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects

- with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria: results of four postmarketing surveillance studies. *Clin Drug Investig.* 2010;30(2):109-22. doi: 10.2165/11530930-000000000-00000.
11. Jáuregui I., García-Lirio E., Soriano A.M., Gamboa P.M., Antépara I. An overview of the novel H1-antihistamine bilastine in allergic rhinitis and urticaria. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;(8):33-41. doi: 10.1586/eci.11.87.
 12. Gupta S. Intention to treat concept: a review. *Perspect Clin Res.* 2011;(3):109-12. doi: 10.4103/2229-3485.83221.
 13. Bielory L. Allergic conjunctivitis and the impact of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10(2):122-134. doi: 10.1007/s11882-010-0087-1.
 14. Johansson S.G., Bieber T., Dahl R., Friedmann P.S., Lanier B.Q., Lockey R.F., Motala C., Ortega Martell J.A., Platts-Mills T.A., Ring J., Thien F., Van Cauwenberge P., Williams H.C., Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;(113):832-836. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
 15. Mims J.W. Epidemiology of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(Suppl 2): 18-20. doi: 10.1002/alr.21385.
 16. Bartra J., Mulla J., Montoro J., Jáuregui I., del Cuvellos A., Dávila I., et al: Effect of Bilastine Upon the Ocular Symptoms of Allergic Rhinoconjunctivitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(Suppl. 3):24-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22185047>.
 17. Juniper E.F., Guyatt G.H., Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;(93):413-423. doi: 10.1016/0091-6749(94)90349-2.
 18. Juniper E.F., Rohrbach T., Meltzer E.O. A questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;(111):484-490. doi: 10.1067/mai.2003.137.
 19. Dávila I., del Cuvellos A., Mulla J., Jáuregui I., Bartra J., Ferrer M., et al. Use of Second Generation H1 Antihistamines in Special Situations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23(Suppl 1):1-16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672890>.
 20. Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;(16):1999-2005. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/2722>.
 21. Carter N.J. Bilastine in allergic rhinitis and urticaria. *Drugs.* 2012;(72):1257-1269. doi: 10.2165/11209310-000000000-00000.
 22. Mulla J., Maurer M., Bousquet. Sleep and allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(6):415-419. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19123431>.
 23. Colas C., Galera H., Añibarro B., Soler R. Disease severity impairs sleep quality in allergic rhinitis (The SOMNIAAR study). *Clin Exp Allergy.* 2012;42(7):1080-1087. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03935.x.
 24. Jáuregui I., Ferrer M., Montoro J., Dávila I., Bartra J., del Cuvellos A., Mulla J., Sastre J., Valero A. Antihistamines in Drivers, Aircrew and Occupations of Risk. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;(3):27-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672892>.

Информация об авторе:

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе с регионами, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

Information about the author:

Sergey V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research Coordination Relationships with Regional Authorities, Federal State Budget Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 9 Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

Гистологический анализ состояния небных миндалин при хроническом тонзиллите

В.Т. Пальчун

А.В. Гуров[✉], ORCID: 0000-0001-9811-8397, e-mail: alex9999@inbox.ru

Т.К. Дубовая, ORCID: 0000-0001-7936-180X

А.Г. Ермолаев, ORCID: 0000-0003-2642-5173

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Статья посвящена проблеме хронического тонзиллита. Целью исследования являлась оценка изменений морфофункционального состояния небных миндалин в условиях хронического воспаления. В исследовании представлены сравнительные данные иммуногистохимического исследования небных миндалин в норме и при хронической тонзиллярной патологии. Использовалась клиническая классификация хронического тонзиллита, разработанная Б.С. Преображенским и В.Т. Пальчуном. В соответствии с этой классификацией описывались гистологические изменения в небных миндалинах при хроническом тонзиллите токсико-аллергической формы II. Контрольную группу составила ткань небных миндалин от пациентов без хронического тонзиллита. Анализ проводился с использованием маркеров апоптоза, антиапоптоза, клеточной пролиферации, а также различных типов лимфоцитов. Описаны методика работы с тканью миндалин, морфофункциональное состояние в каждой исследуемой группе, проведено сравнение исследуемых показателей в двух группах, отражена динамика изменений в небных миндалинах при хроническом тонзиллите. Увеличение показателей апоптотической и антиапоптотической активности в сочетании со снижением показателей клеточной пролиферации, увеличением количества Т-хелперов и В-лимфоцитов говорит о значительном снижении функциональной активности небных миндалин в условиях хронического воспаления. Эти изменения соотношены с клинической картиной для выработки наиболее оптимальной тактики лечения.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, небные миндалины, иммуногистохимия, пролиферация, апоптоз, антиапоптоз, Т-лимфоциты, В-лимфоциты

Для цитирования: Пальчун В.Т., Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г. Гистологический анализ состояния небных миндалин при хроническом тонзиллите. *Медицинский совет*. 2019;(20):68-71. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-68-71.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Histological examination of the palatine tonsils in chronic tonsillitis

Vladimir T. Pal'chun

Aleksandr V. Gurov, ORCID: 0000-0001-9811-8397, e-mail: alex9999@inbox.ru

Tatyana K. Dubovaya, ORCID: 0000-0001-7936-180X

Vladimir G. Ermolaev, ORCID: 0000-0003-2642-5173

Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The article is devoted to the problem of chronic tonsillitis. The aim of the study was to assess changes in the morphofunctional state of the palatine tonsils in chronic inflammation. The study presents comparative data of immunohistochemical examination of the tonsils in normal and chronic tonsillar pathology. The authors used the clinical classification of chronic tonsillitis developed by B.S. Preobrazhensky and V.T. Pal'chun. Histological changes in the palatine tonsils of patients with toxic-allergic form 2 chronic tonsillitis were described in accordance with this classification. The control group represented palatine tonsils tissue taken from patients without chronic tonsillitis. The examination was carried out using markers of apoptosis, antiapoptosis, cell proliferation, as well as various types of lymphocytes. The authors describe a tonsil tissue handling technique, morphological and functional state in each study group, compared the studied parameters in two groups, reflected the dynamics of changes in the palatine tonsils with chronic tonsillitis. Increased apoptotic and anti-apoptotic activity combined with decreased cell proliferation, increased number of T-helpers and B-lymphocytes gives evidence of significantly decreased functional activity of the palatine tonsils in chronic inflammation. These changes are correlated with the clinical picture to develop the most optimal management of the disease.

Keywords: chronic tonsillitis, immunohistochemistry, proliferation, apoptosis, antiapoptosis, T-lymphocytes, B-lymphocytes

For citation: Pal'chun V.T., Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G. Histological exam of the palatine tonsils in chronic tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):68-71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-68-71.

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

ВВЕДЕНИЕ

Высокая частота обращений к врачам амбулаторно-го звена сохраняется на протяжении многих лет, в т. ч. к врачам-оториноларингологам, при этом значительная часть из обращений является повторной. В свою очередь, среди лор-патологии существенную долю занимает патология глотки в целом и небных миндалин в частности. Большой процент повторных обращений вызван хронической тонзиллярной патологией.

Хронический тонзиллит (ХТ) представляет собой хорошо изученную нозологию с выработанными критериями диагностики и алгоритмами лечения. В то же время некоторые вопросы классификации тонзиллярной патологии и подходов к лечению остаются дискуссионными.

В данном исследовании мы использовали классификацию ХТ, разработанную Б.С. Преображенским и В.Т. Пальчуном [1]. Согласно этой классификации выделяют простую форму заболевания, для которой характерны только местные проявления заболевания и рекомендуется консервативная терапия. При токсико-аллергической форме I степени (ТАФ I) с более выраженной патологией, помимо местных признаков, характерных для простой формы, присутствуют общие токсико-аллергические проявления. При данной форме также рекомендуется консервативная терапия, а при отсутствии эффекта – хирургическое лечение. Токсико-аллергическая форма II степени (ТАФ II) характеризуется еще более выраженными симптомами по сравнению с ТАФ I и наличием сопряженных заболеваний (имеющих общую этиологическую основу с β-гемолитическим стрептококком группы А). При данной форме ХТ рекомендовано хирургическое лечение.

Учитывая, что ХТ является очаговой инфекцией, большое значение имеет своевременная диагностика формы заболевания и выбор тактики лечения, что способствует не только повышению качества жизни пациента, но и предупреждению развития метатонзиллярной патологии, а также снижению экономических затрат на лечение, связанных с повторными обращениями к врачу и уменьшением количества дней нетрудоспособности [2].

Существует большое количество способов консервативной терапии ХТ, но наиболее дискуссионным является вопрос необходимости хирургического лечения, а именно того момента, когда стоит уже отказаться от консервативной терапии и выполнить тонзиллэктомию. Для ответа на данный вопрос необходимо углубленное исследование состояния небных миндалин. В связи с этим целью нашей работы является проведение морфофункционального исследования состояния небных миндалин в норме и при хронической тонзиллярной патологии.

В доступной нам литературе имеется большое количество описаний гистологического строения небных миндалин и динамики развития патологических изменений при ХТ. Однако в подавляющем большинстве случаев используются стандартные гистологические методы, дающие лишь общее представление о строении небных миндалин в норме и при хронической тонзиллярной патологии [3, 4].

В настоящее время в гистологических и патолого-анатомических исследованиях используются более информативные методы, в частности иммуногистохимические (ИГХ). В литературе есть данные о применении этих методов при изучении ХТ, и при их получении были использованы одновременно в одном исследовании не более 2–3 маркеров, что не позволяло получить полноценное представление о состоянии объекта исследования [5, 6].

В настоящей работе для оценки морфофункционального состояния небных миндалин было сформировано две исследуемые группы пациентов и, соответственно, получено два блока биоматериала (образцов ткани миндалин) от этих пациентов.

Первую группу, контрольную, составили пациенты, не имеющие клинических признаков ХТ с отрицательным результатом микробиологического исследования в отношении *Streptococcus pyogenes*. Забор материала для исследования был произведен при проведении тонзиллотомии у пациентов с папилломами небных миндалин (n = 3) и тонзиллэктомии при увулопалатофарингопластике (n = 2). Общее количество в данной группе составило 5 человек (из них двое мужчин и три женщины) в возрастном диапазоне от 27 до 46 лет, средний возраст 37,4 года.

Во вторую группу, экспериментальную, вошли пациенты с клинически диагностированным и лабораторно подтвержденным диагнозом «ХТ ТАФ II». Образцы ткани для исследования были получены при проведении плановых и экстренных тонзиллэктомий. Общее количество пациентов, включенных в данную группу, составило 42 человека (из них 24 мужчины и 18 женщин) в возрастном диапазоне от 18 до 58 лет, средний возраст 35,57 года.

Критериями включения в обе группы исследования, помимо описанных выше, явилось отсутствие у пациентов тяжелых сопутствующих заболеваний, которые прямо или косвенно могли повлиять на результаты исследования (сахарный диабет, ангиопатии, иммунокомпетентные состояния, эндокринные заболевания, онкологические заболевания, туберкулез, гепатиты, ВИЧ).

Образцы ткани небных миндалин, получаемые непосредственно при их удалении, в условиях операционной помещались в 10%-ный раствор нейтрального забуференного формалина для фиксации.

Лабораторный этап исследования. Фиксация материала в растворе формалина в течение 3–5 дней → дегидратация в растворах спиртов восходящей концентрации → просветление в ксилоле → заливка в парафине → изготовление парафиновых блоков с последующим изготовлением срезов толщиной 3–4 мкм. Срезы помещали на стекла, покрытые адгезивным составом.

Следующим этапом работы было депарафинирование срезов (стекла помещали в термостат при температуре 60 °С на 30 минут, затем двукратно обрабатывали ксилолом по 3 минуты, далее двукратно по 3 минуты выдерживали в 100%-ном растворе спирта, после этого двукратно по 3 минуты помещали в 95%-ный раствор спирта и аккуратно промывали проточной водой). Влажные стекла окрашивали соответствующими ИГХ-красителями. Для анализа полученных срезов использовался светоопти-

ческий микроскоп. Для количественной и полуколичественной оценки реакций на маркеры использовались соответствующие методы морфометрической оценки. Оценивалась площадь участков, занимаемых мечеными клетками, которая выражалась в баллах от 1 до 5, а также по интенсивности окрашивания от 1 до 3 баллов. Баллы суммировались. Следующим этапом проводили статистическую обработку полученных результатов и их сопоставление с клиническими данными.

При окрашивании использовали моноклональные антитела, которые характеризуются единообразием в разных партиях. Этот метод имеет значительные преимущества по сравнению с использованием поликлональных антител.

В каждом исследовании ставили положительный и отрицательный контроли.

При ИГХ-исследовании проводили оценку биологических характеристик лимфоцитов и их субпопуляций в небных миндалинах, уровень их пролиферативной активности и апоптоза, а также элементов микроокружения (табл.).

● **Таблица 1.** Используемые моноклональные иммуногистохимические антитела и маркируемые объекты

● **Table 1.** Used monoclonal immunohistochemical antibodies and labelled objects

Название маркера	Показатель
Ki-67	Белок клеточной пролиферации
Bcl-2	Маркер антиапоптотической активности
Каспаза-3	Маркер апоптотической активности
CD-4	Маркер Т-лимфоцитов, хелперов
CD-19	Маркер В-лимфоцитов
CD-20	Маркер про-В-лимфоцитов

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты, полученные в первой группе (контроль). Маркирование на Ki-67 по их локализации в лимфоидных узелках было тождественно в обеих небных миндалинах. Высокую экспрессию в 6–7 баллов при этом отмечали в темных зонах герминативных центров, а умеренную в 4–5 баллов – в светлых и мантийных. При этом лимфоциты в межфолликулярных пространствах были негативными на исследуемый маркер, за исключением единичных, диффузно расположенных клеток.

При проведении реакции на выявление белка Bcl-2 окрашенные клетки регистрировались только в лимфоцитах мантийной зоны лимфоидных фолликулов (2–3 балла) при отсутствии окрашивания в герминативном центре.

Слабую ИГХ-реакцию в 2–3 балла визуализировали на каспазу-3 в герминативном центре и мантийных зонах лимфоидных фолликулов.

Низкую экспрессию CD4 в 2–3 балла отмечали в лимфоцитах герминативного центра лимфоидных фолликулов.

CD19 экспрессировались лимфоцитами мантийной зоны лимфоидных фолликулов в 3–4 балла.

При исследовании с используемыми антителами к CD20 отмечали слабое, в 1–2 балла, окрашивание клеток герминативного центра лимфоидных фолликулов.

Результаты, полученные во второй группе (экспериментальной). Маркирование на Ki-67 в лимфоидных узелках демонстрировало умеренную экспрессию в 3–4 балла в лимфоцитах герминативных центров лимфоидных фолликулов.

Умеренную положительную реакцию на Bcl-2 в 3–4 балла отмечали только в мантийной зоне лимфоидных фолликулов.

Маркирование на выявление каспазы-3 положительно в герминативном центре и мантийных зонах лимфоидных фолликулов в 5–6 баллов.

CD4 экспрессировались главным образом клетками герминативного центра в 6–7 баллов и в меньшей степени лимфоцитами мантийной зоны лимфоидных фолликулов в 4–5 баллов.

CD19 экспрессировались в 3–4 балла лимфоцитами мантийной зоны лимфоидных фолликулов.

При исследовании с использованием антител к CD20 отмечалось выраженное окрашивание в 7–8 баллов светлой зоны герминативного центра лимфоидных фолликулов. Кроме того, высокую экспрессию наблюдали в единичных лимфоцитах многослойного плоского неороговевающего эпителия крипт.

Анализ полученных результатов. Высокие значения *индекса пролиферации (Ki-67) лимфоцитов* указывают на выраженную митотическую активность ($87,0 \pm 0,34\%$, $p < 0,01$) в образцах ткани миндалин, полученных от пациентов контрольной группы, и снижение данного показателя почти в два раза при ХТ ($41,0 \pm 0,1\%$, $p < 0,01$).

Анализ маркирования на Bcl-2 свидетельствовал о том, что *антиапоптотическая активность* превалирует в лимфоцитах мантийной зоны лимфоидных фолликулов у пациентов 2-й группы ($43,2 \pm 0,44\%$, $p < 0,01$) по сравнению с группой контроля ($21,0 \pm 0,1\%$, $p < 0,01$).

Показатель *фазы терминации запрограммированной гибели клеток (каспазы-3)* наиболее интенсивно демонстрировали лимфоциты при ХТ ($53,1 \pm 0,1\%$, $p < 0,01$) в отличие от клеток биоматериала, полученного от пациентов контрольной группы ($26,2 \pm 0,3\%$, $p < 0,01$).

Количество Т-лимфоцитов-хелперов было значительно выше у пациентов с ХТ по сравнению с контролем ($62,2 \pm 0,3$ и $28,1 \pm 0,1\%$ соответственно, $p < 0,01$).

Доля В-лимфоцитов в биоматериале, полученном от пациентов, оказалась в обеих группах практически на одинаковом уровне (вторая группа – $38,4 \pm 0,1\%$; контроль – $42,5 \pm 0,2\%$, $p < 0,01$).

Количество В-лимфоцитов (лимфобластов), согласно маркированию на CD-20, было повышено у пациентов второй группы ($78,0 \pm 0,14\%$, $p < 0,01$) по сравнению с первой контрольной ($44,0 \pm 0,21\%$, $p < 0,01$). Это указывает на интенсификацию лимфоцитопоза на территории, занимаемой лимфоидными фолликулами, а также процессов дифференцировки и пролиферации в условиях антигенной стимуляции.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном изменении citoархитектоники небных миндалин при ХТ ТАФ II. Значительно снижается иммунокомпетентная и барьерная функции, что приводит к формированию в миндалинах очага хронической инфекции.

При сопоставлении данных, полученных путем иммуногистохимического исследования, с клинической картиной за-

болевания и соответствующей лечебной тактикой, применяемой согласно классификации ХТ по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну, наглядно видно, что хирургическое лечение является наиболее обоснованным при ХТ ТАФ II.



Поступила / Received
Отрецензирована / Review
Принята в печать / Accepted

Список литературы

1. Пальчун В.Т. Классификация и лечебная тактика при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):8-11. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-4668201332>.
2. Bhattachatya N., Kepnes L.J. Economic Benefit of Tonsillectomy in Adults with Chronic Tonsillitis. *Annals of Otolaryngology & Rhinology*. 2002;111(11):983-988. doi: 10.1177/000348940211101106.
3. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Гусева О.А. Патогенетические особенности формирования хронической тонзиллярной патологии. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(2):30-33. doi: 10.17116/otorino201883230-33.
4. Преображенский Б.С., Попова Г.Н. *Ангина, хронический тонзиллит, сопряженные с ними общие заболевания*. М.: Медицина; 1970.
5. Lange M.J., Lasiter J.C., Misfeldt M.L. Toll-like receptors in tonsillar epithelial cells. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2009;73(4):613-621. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.12.013.
6. Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2015;35(4):277-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4731890/>.

References

1. Pal'chun V.T. Classification and therapeutic strategy for chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(3):8-11. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-4668201332>.
2. Bhattachatya N., Kepnes L.J. Economic Benefit of Tonsillectomy in Adults with Chronic Tonsillitis. *Annals of Otolaryngology & Rhinology*. 2002;111(11):983-988. doi: 10.1177/000348940211101106.
3. Pal'chun V.T., Gurov A.V., Guseva O.A. The specific pathogenetic features of the development of chronic tonsillar pathology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;83(2):30-33. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201883230-33.
4. Preobrazhenskiiy B.S., Popova G.N. *Angina, chronic tonsillitis, related general diseases*. Moscow: Medicine; 1970. (In Russ.)
5. Lange M.J., Lasiter J.C., Misfeldt M.L. Toll-like receptors in tonsillar epithelial cells. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2009;73(4):613-621. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.12.013.
6. Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2015;35(4):277-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4731890/>.

Информация об авторах:

Пальчун Владимир Тимофеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, кафедра оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: alex9999@inbox.ru

Дубовая Татьяна Клеоповна, д.м.н., профессор, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Ермолаев Александр Геннадьевич, аспирант, кафедра оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Information about the authors:

Vladimir T. Pal'chun, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Aleksandr V. Gurov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. B.S. Preobrazhensky of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia; e-mail: alex9999@inbox.ru

Tatyana K. Dubovaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Histology, Embryology and Cytology, Faculty of General Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Aleksandr G. Ermolaev, a postgraduate student, Chair for Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Опыт применения фитопрепарата Синупрет у пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом в послеоперационном периоде

С.В. Рязанцев, ORCID: 0000-0003-1710-3092, e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

М.А. Будковская, ORCID: 0000-0003-0219-1413, e-mail: marina-laptijova@yandex.ru

Е.С. Артемьева✉, ORCID: 0000-0002-1465-5804, e-mail: e.s.artemyeva@gmail.com

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

Резюме

Выбор оптимальной тактики лечения хронического риносинусита является одной из актуальных проблем оториноларингологии. В ряде работ сообщается о положительном влиянии фитопрепарата Синупрет на течение послеоперационного периода у пациентов после ринохирургических вмешательств.

Цели и задачи: изучение влияния препарата Синупрет на течение раннего послеоперационного периода у пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом.

Материалы и методы: обследовано 15 пациентов с хроническим риносинуситом. Возраст больных составил от 20 до 57 лет. Обследование пациентов проводилось до и через 3 месяца после оперативного лечения; включало общий оториноларингологический осмотр, оценку общей степени тяжести заболевания по шкале ВАШ, эндоскопию слизистой полости носа, оценку функции носового дыхания на основе анализа основных показателей передней активной риноманометрии (ПАРМ) и компьютерную томографию околоносовых пазух. За 2 дня до хирургического вмешательства всем пациентам назначался Синупрет по 2 таблетки 3 раза в день, и прием продолжался до 14 дней.

Результаты: в послеоперационном периоде к 10-му дню все пациенты по ВАШ отмечали выраженное улучшение носового дыхания, значительное уменьшение выделений из полости носа и отсутствие дискомфорта в проекции околоносовых пазух. Отмечено значительное снижение степени выраженности отека, экссудации и образования корок, фибрина у всех обследуемых больных при риноскопии. Через 3 месяца по данным ПАРМ установлено статистически значимое увеличение суммарного носового потока и снижение носового сопротивления до физиологических значений.

Заключение. В статье представлены результаты применения препарата Синупрет в составе комбинированной терапии до и после оперативного лечения у больных хроническим риносинуситом в сочетании с аномалией развития внутриносовых структур. В результате 14-дневного курса лечения данным фитопрепаратом установлено ускорение процессов эпителизации и восстановления дренажно-вентиляционной функции полости носа и околоносовых пазух, а также сокращение сроков реабилитации пациентов и отсутствие рецидивов хронического верхнечелюстного синусита.

Ключевые слова: реактивные явления, Синупрет, назальная обструкция, риноманометрия, хронический риносинусит

Для цитирования: Рязанцев С.В., Будковская М.А., Артемьева Е.С. Опыт применения фитопрепарата Синупрет у пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом в послеоперационном периоде. *Медицинский совет.* 2019;(20):73-79. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-73-79.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using herbal medicine sinupret for patients with chronic maxillary sinusitis during the post-surgery period

Sergey V. Ryazantsev, ORCID: 0000-0003-1710-3092, e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

Marina A. Budkovskaya, ORCID: 0000-0003-0219-1413, e-mail: marina-laptijova@yandex.ru,

Elena S. Artemyeva✉, ORCID: 0000-0002-1465-5804, e-mail: e.s.artemyeva@gmail.com

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

Abstract:

The choice of an optimal tactic for chronic rhinosinusitis treatment is a very topical issue in otorhinolaryngology. Several pieces of existing literature report a positive impact of a herbal-based remedy Sinupret for patients in the post-rhinological period.

Objectives of the study: The investigation of the effect of Sinupret on patients with chronic maxillary sinusitis in the early postoperative period.

Materials and methods: 15 patients with chronic rhinosinusitis were examined. The age of patients ranged from 20 to 57 years. The examination of patients was carried out right before the surgery and three months after it. The examination also included general otorhinolaryngological examination, assessment of the overall severity of the disease on the VAS scale, endoscopy of the nasal mucosa, assessment of nasal breathing function based on the analysis of the main indicators of anterior active

rhinomanometry and computed tomography of the paranasal sinuses. Two days before their surgery, each patient was prescribed to take two tablets of Sinupret 3 times a day up to 14 days.

Results: By day 10 of the post-surgery period, all patients reported noteworthy improvement in nasal breathing, a significant decrease in nasal discharge and no discomfort in the projection of the paranasal sinuses. There was a substantial decrease in the severity of oedema, exudation and formation of crusts, fibrin in all examined patients with rhinoscopy. According to the anterior active rhinomanometry, a statistically significant increase in the total nasal flow and a decrease in nasal resistance to physiological values were established 3 months after surgery.

Conclusion: This article presents the results of Sinupret usage in the combined therapy before and after surgical treatment of patients with chronic rhinosinusitis and abnormal development of nasal structures. The results of that 14-day treatment evidenced an acceleration of epithelialization and restoration of drainage; as well as an improvement of ventilation function of the nasal cavity and paranasal sinuses. In addition to that, the chosen treatment contributed to the reduction of the rehabilitation period and the absence of relapses of chronic maxillary sinusitis was observed.

Keywords: reactive phenomena, Sinupret, nasal obstruction, rhinomanometry, chronic rhinosinusitis

For citation: Ryazantsev S.V., Budkovaya M.A., Artemyeva E.S. Experience of using herbal medicine sinupret for patients with chronic maxillary sinusitis during the post-surgery period. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):73-79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-73-79.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лечение хронических риносинуситов является одним из ключевых направлений в оториноларингологии [1–3]. Согласно EPOS-2012 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), в странах Европы и США данным заболеванием страдают от 5 до 15% населения. Однако рядом авторов неоднократно подчеркивается гипердиагностика риносинусита, возникающая при отсутствии применения объективных методов диагностики, таких как эндоскопическое исследование полости носа, компьютерная томография околоносовых пазух, и основанная только на статистической обработке опросников.

В России эпидемиологические аспекты распространения хронического риносинусита освещены в ограниченном количестве работ, касающихся в большинстве случаев оценки удельного веса вышеуказанной патологии среди госпитализированных больных [4].

Одним из основных патогенетических механизмов развития хронического риносинусита является нарушение аэродинамических процессов в области среднего носового хода вследствие патологических изменений в структуре остиомеатального комплекса. Нарушение аэрации и дренажной функции слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух способствует созданию благоприятных условий для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов [5]. В этой связи в ряде случаев требуется сочетание медикаментозной терапии с хирургическим лечением, направленным на коррекцию аномалий развития внутриносовых структур для нормализации механизмов дренажно-вентиляционной функции околоносовых пазух.

На сегодняшний день функциональная эндоскопическая хирургия (Functional Endoscopic Sinus Surgery, FESS) является одним из ведущих направлений при лечении заболеваний околоносовых пазух. Современная эндоскопическая техника, силовые хирургические инструменты, применение навигационных станций позволяют максимально щадяще относиться к анатомическим структурам полости носа и околоносовых пазух, сохраняя

анато-физиологические соотношения в области операционного поля [6, 7].

Данный подход способствует достижению значимого функционального и клинического результата в послеоперационном периоде. Однако даже выполнение малоинвазивных хирургических вмешательств в полости носа и околоносовых пазух не позволяет избежать развития реактивного воспаления в месте интраоперационного воздействия. В условиях нормально функционирующего мукоцилиарного транспорта и местного иммунитета активный выброс провоспалительных цитокинов в ответ на механическое повреждение слизистой оболочки полости носа протекает как физиологическая защитная реакция организма, которая завершается постепенной регенерацией тканей.

У пациентов с хроническим риносинуситом в раннем послеоперационном периоде на фоне тампонады полости носа, ослабления местного иммунитета вследствие ремоделирования слизистой оболочки создаются благоприятные условия для активации микробной флоры и развития неконтролируемого воспаления, что требует проведения дополнительных мер, направленных на ускорение процессов регенерации слизистой оболочки, восстановление работы мукоцилиарного клиренса, сокращение периода реабилитации пациентов, а также профилактику развития гнойно-септических осложнений и рецидивов данной патологии [8, 9].

Муколитическая терапия является неотъемлемой частью комплексного лечения хронических риносинуситов, а целесообразность назначения фитопрепаратов с муколитическим и противовоспалительным действием продолжает активно обсуждаться в отечественных и зарубежных клинических исследованиях [1].

Среди лекарственных средств растительного происхождения особое внимание заслуживает комбинированный препарат Синупрет. Данное лекарственное средство производится в строгом соответствии с международными стандартами немецкой фармацевтической компанией Bionorica SE. В состав препарата входят экстракты 5 лекарственных растений: первоцвета, горечавки, бузины

черной, щавеля и вербены. Сочетание активных компонентов, получаемых из данных растений, позволяет препарату Синупрет оказывать на слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух секретолитическое, противовоспалительное действие, а также способствует повышению противовирусной устойчивости и развитию антибактериального эффекта, а следовательно, помогает бороться непосредственно с причиной заболевания.

На фармацевтическом рынке данный препарат известен более 50 лет. За это время проведен целый ряд исследований, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность применения Синупрета при лечении острых и хронических риносинуситов [10].

Согласно нашим наблюдениям, назначение препарата Синупрет перед септопластикой и в раннем послеоперационном периоде в сочетании со стандартной терапией оказывает благоприятное влияние на процессы эпителизации слизистой оболочки полости носа, способствует нормализации ее функциональной активности и наиболее быстрому восстановлению носового дыхания [11].

По данным исследований А.Г. Волкова и соавт., проведенных в 2016 г., установлен положительный эффект в виде быстрого восстановления скорости МЦТ и нивелирования клинических проявлений реактивного воспаления при назначении препарата Синупрет в составе комбинированной терапии больным в раннем послеоперационном периоде после коррекции перегородки носа [12–14].

Цель исследования: изучение влияния препарата Синупрет на течение раннего послеоперационного периода у пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи обследовано 15 пациентов с хроническим риносинуситом, поступивших на плановое оперативное лечение в хирургическое отделение для взрослых. Возраст больных составил от 20 до 57 лет. Критериями исключения пациентов из исследования были: аллергия на компоненты Синупрета, органические заболевания печени; эпилепсия; заболевания и травмы головного мозга, беременные и/или кормящие женщины, лица, прошедшие курс лечения от алкогольной зависимости, в случае применения спиртосодержащих лекарственных форм, больные, у которых имелись на момент наблюдения острые или обострение хронических заболеваний в виде тонзиллита, фарингита, отита и риносинусита. Пациенты, у которых в раннем послеоперационном периоде наблюдались осложнения, требующие повторного оперативного вмешательства или выполнения дополнительных хирургических манипуляций, также выключались из исследования. Основными жалобами пациентов, послужившими причиной обращения к врачу, являлись: частые обострения риносинуситов, затруднение носового дыхания, периодические выделения из носа, эпизоды головных болей и тяжести в проекции верхнечелюстных пазух. У всех больных в анамнезе были неоднократные курсы консерватив-

ного лечения, пункции верхнечелюстных пазух с рецидивом патологического процесса в короткие сроки после отмены терапии. Обследование пациентов включало: общий оториноларингологический осмотр, оценку общей степени тяжести заболевания по шкале ВАШ, согласно которой 0–3 балла соответствовало легкому течению синусита, более 3 баллов, но менее 7 – среднетяжелому, а значения более 7 баллов принимались за тяжелое течение заболевания. Объективные методы диагностики включали: эндоскопию слизистой полости носа, оценку функции носового дыхания на основе анализа основных показателей ПАРМ и компьютерную томографию околоносовых пазух.

Среди обследуемых: 13 пациентам выполнено эндоназальное вскрытие верхнечелюстной пазухи с одной стороны в сочетании с подслизистой резекцией перегородки носа, двусторонней подслизистой вазотомией нижних носовых раковин в связи с односторонним верхнечелюстным синуситом, грубой деформацией перегородки носа и вазомоторным ринитом. У двух больных объем оперативного вмешательства состоял из двустороннего эндоназального вскрытия верхнечелюстных пазух с одномоментной конхотомией нижних носовых раковин и резекцией латеральной порции средней носовой раковины с одной/двух сторон по причине сочетания двустороннего верхнечелюстного риносинусита с гипертрофией нижних носовых раковин и буллезным изменением средних носовых раковин.

За два дня до хирургического вмешательства всем пациентам назначался фитопрепарат Синупрет по 2 таблетки 3 раза в день, и прием продолжался до 14 дней. Оперативное лечение проводилось под ЭТН вне обострения воспалительного процесса в околоносовых пазухах. Гемостаз осуществлялся путем передней тампонады полости носа гемостатическими губками на 48 часов. Базисная терапия в послеоперационном периоде включала цефтриаксон и этамзилат по 2,0 г внутримышечно в течение 3 дней. После удаления тампонов больным проводился ежедневный туалет носа с применением деконгестантов и электроаспиратора. После выписки из стационара (на 5-е послеоперационные сутки) назначался носовой душ 2–3 раза в день в течение 2 недель.

В послеоперационном периоде состояние оценивалось повторно по шкале ВАШ и риноскопической картине начиная с 3 послеоперационных суток по 5-е включительно и во время контрольных осмотров через 10 дней, 1 месяц и через 3 месяца после хирургического вмешательства.

Степень выраженности реактивных явлений (отек, наличие фибрина и гиперемии) со стороны слизистой оболочки полости носа регистрировалась согласно разработанной шкале от 0 до 4 баллов. При этом 0 баллов соответствовало отсутствию реактивных явлений, 1 балл – реактивные явления выражены слабо: незначительный отек слизистой оболочки полости носа, незначительное количество фибрина в области нижних носовых раковин; 2 балла – выражены умеренно: умеренный отек слизистой оболочки полости носа, умеренное количество

фибрина в области нижних носовых раковин, перегородки носа, незначительное суковично-геморрагическое отделяемое в носовых ходах; 3 балла – выражены сильно: выраженный отек слизистой оболочки полости носа, фибрин и сухие корки в области средних и нижних носовых раковин, перегородки носа, умеренное суковично-геморрагическое отделяемое в носовых ходах; 4 балла – выражены очень сильно: стойкий отек слизистой оболочки полости носа, множественные сухие корки и фибрин в общих носовых ходах, на перегородке носа, обильное суковично-геморрагическое отделяемое в носовых ходах.

Объективный анализ восстановления функции носового дыхания, контрольное эндоскопическое исследование полости носа и КТ околоносовых пазух проводились через 3 месяца после оперативного лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На этапе предоперационной подготовки по шкале ВАШ 9 (60%) пациентов оценивали степень течения хронического синусита как тяжелую ($7,8 \pm 0,3$ балла), у 5 (33,3%) больных определялось среднетяжелое течение воспалительного процесса ($4,9 \pm 1,2$ балла) и только 1 (6,7%) обследуемый сообщал о легкой степени тяжести заболевания.

При эндоскопическом обследовании у всех пациентов выявлены: типичные признаки хронического риносинусита (диффузная застойная гиперемия, отек слизистой оболочки полости носа, незначительное количество патологического отделяемого в области естественного соустья верхнечелюстной пазухи); шип (гребень) перегородки носа у 13 (86,7%) больных; парадоксально изогнутые и буллезно измененные средние носовые раковины у 2 (13,4%) обследуемых. На КТ околоносовых пазух двустороннее субтотальное затенение верхнечелюстных пазух, сопровождающееся блоком естественных соустьев, выявлено у 7 (46,7%) больных, односторонний кистозно-полипозный процесс установлен у 3 (20%) пациентов, одностороннее субтотальное затенение верхнечелюстных пазух, сопровождающееся блоком естественного соустья и буллезными изменениями средней носовой раковины, выявлено у 5 (33,3%) больных. При объективной оценке

дыхательной функции носа при ПАРМ у 9 (60%) пациентов выявлена высокая степень нарушения носового дыхания, у 4 (26,7%) больных установлена умеренная степень назальной обструкции, у 2 (13,4%) пациентов – слабая степень. Средние значения суммарного носового потока и общего носового сопротивления представлены в *таблице*.

В послеоперационном периоде сразу после удаления тампонов 13 (86,7%) пациентов отмечали заметное улучшение носового дыхания и оценивали свое состояние по шкале ВАШ на $2,3 \pm 0,2$ балла. У 2 (13,4%) пациентов сохранялся умеренный дискомфорт в проекции верхнечелюстных пазух ($4,1 \pm 0,3$ балла), что, однако, было ниже значений, установленных у данных обследуемых до операции. На 5-й день после операции незначительный дискомфорт в проекции пазухи присутствовал у 1 (6,7%) пациента, периодические выделения из носа отмечались у 7 (46,7%) больных. К 10-му дню все пациенты отмечали выраженное улучшение носового дыхания, значительное уменьшение выделений из полости носа и отсутствие дискомфорта в проекции околоносовых пазух.

Объективная оценка реактивных явлений со стороны слизистой оболочки полости носа сразу после удаления тампонов у 14 (93,3%) пациентов выявила незначительный отек нижних носовых раковин и скудные суковично-геморрагические выделения из общих носовых ходов (средний балл $1,2 \pm 0,4$). На 3-и сутки после операции у всех пациентов при передней риноскопии зафиксированы максимальные реактивные явления, соответствующие $3,4 \pm 1,1$ балла, однако уже на следующий день риноскопическая картина, согласно разработанной балльной шкале, составила $1,5 \pm 1,1$ балла.

К 10-м суткам после оперативного лечения отмечено значительное снижение степени выраженности отека, экссудации и образования корок, фибрина у всех обследуемых больных при риноскопии ($1,2 \pm 0,1$ балла). При осмотре через 1 месяц незначительный отек слизистой оболочки полости носа и сухие корочки в области среднего носового хода зарегистрированы только у 2 (13,4%) пациентов. Динамика изменения жалоб и клинической картины в послеоперационном периоде представлена на *рисунке 1*.

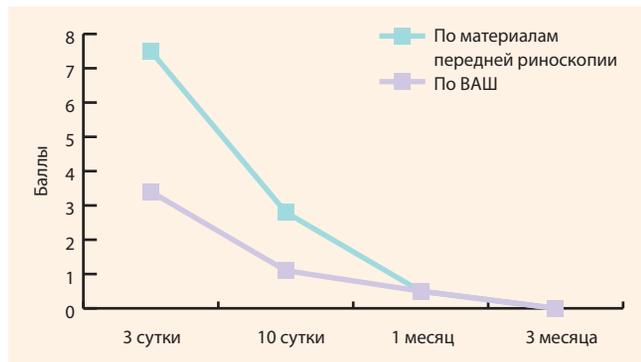
Через 3 месяца по данным ПАРМ установлено статистически значимое увеличение суммарного носового

● **Таблица.** Показатели ПАРМ до и через 3 месяца после оперативного лечения

● **Table.** Anterior active rhinomanometry (AAR) indicators before and 3 months after surgical treatment

Степень назальной обструкции	До операции					Через 3 мес. после операции				
	Суммарный объемный носовой поток, мл/с		Общее носовое сопротивление, сПа/мл		Количество пациентов	Суммарный объемный носовой поток, мл/с		Общее носовое сопротивление, сПа/мл		Количество пациентов
	На вдохе	На выдохе	На вдохе	На выдохе		На вдохе	На выдохе	На вдохе	На выдохе	
нет обструкции	-	-	-	-	0	770 ± 214	817 ± 177	$0,19 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,04$	10
слабая	456 ± 34	417 ± 72	$0,32 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,04$	2	433 ± 13	426 ± 81	$0,32 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,08$	5
умеренная	277 ± 15	245 ± 16	$0,56 \pm 0,03$	$0,58 \pm 0,05$	4	-	-	-	-	0
выраженная	$108 \pm 62,2$	$104 \pm 44,6$	$1,09 \pm 0,01$	$1,12 \pm 0,01$	9	-	-	-	-	0

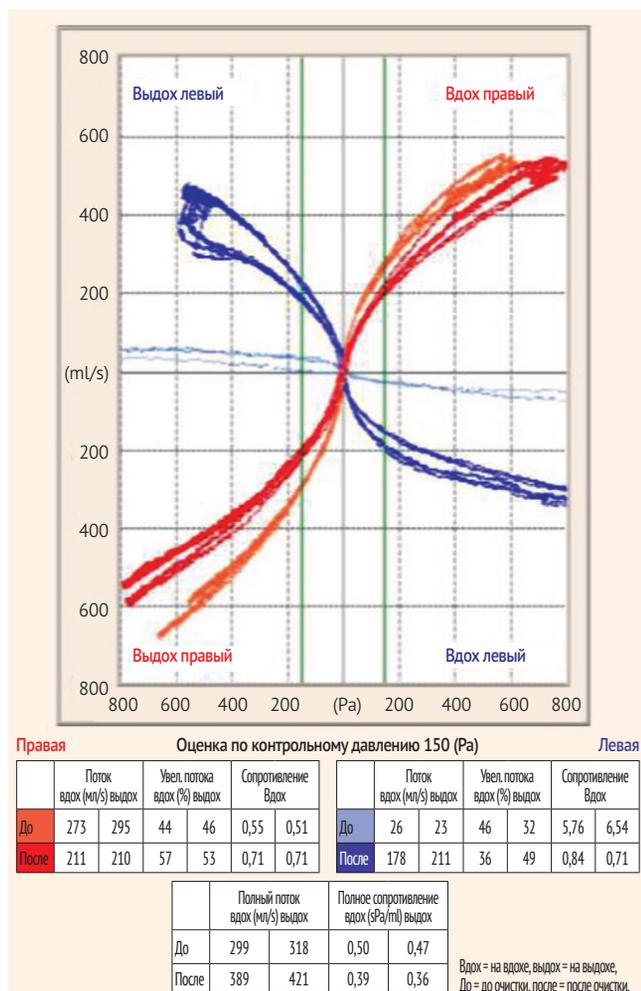
- **Рисунок 1.** Динамика изменений состояния больного и риноскопической картины в послеоперационном периоде
- **Figure 1.** Dynamics of changes in a patient's condition and rhinoscopic picture in the postoperative period



потока и снижение носового сопротивления до физиологических значений у 14 (93,3%) пациентов ($p \leq 0,05$) за счет коррекции внутриносовых структур (табл.).

Результаты контрольной КТ околоносовых пазух также показали значительную положительную динамику в виде

- **Рисунок 2.** ПАРМ пациента Б. до оперативного лечения
- **Figure 2.** AAR of patient B. before surgical treatment



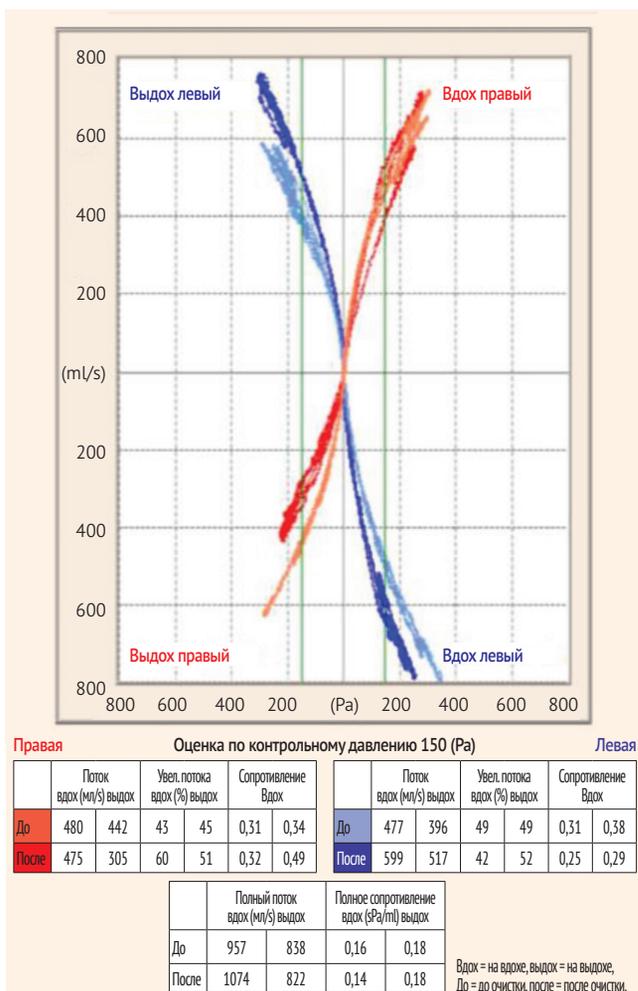
удовлетворительной пневматизации околоносовых пазух, что говорит о восстановлении не только физиологических параметров аэродинамических процессов в полости носа, но и о достаточной вентиляции синусов у всех обследованных больных.

Период наблюдения за больными составил от 4 месяцев до 2 лет, средний срок наблюдения 1,2 года. За это время у всех больных, включенных в исследование, не наблюдалось рецидивов риносинуситов. На рисунках 2–5 представлены результаты объективной оценки функции носового дыхания и КТ околоносовых пазух пациента, проходившего в послеоперационном периоде лечение с использованием фитопрепарата Синупрет.

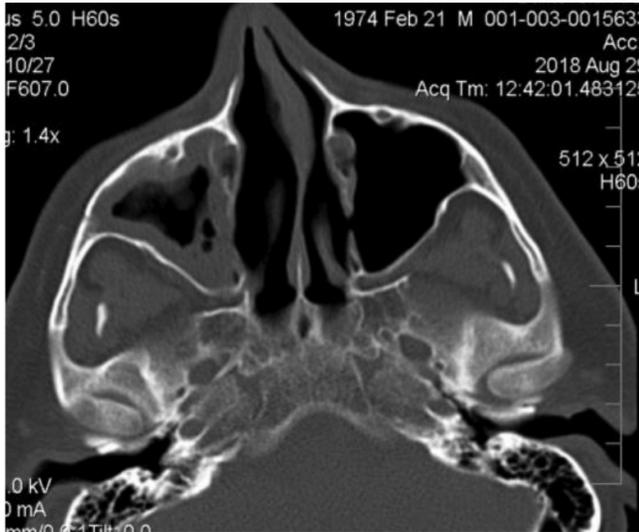
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показывают благоприятное влияние фитопрепарата Синупрет на течение послеоперационного периода у пациентов с хроническим риносинуситом в сочетании с аномалиями развития внутриносовых структур. Зарегистрированные процессы активации эпителизации слизистой оболочки

- **Рисунок 3.** ПАРМ пациента Б. после оперативного лечения через 3 месяца
- **Figure 3.** AAR of patient B. after surgical treatment after 3 months



● **Рисунок 4.** КТ ОНП пациента Б. до оперативного лечения
 ● **Figure 4.** Paranasal sinuses CT scan of patient B. before surgical treatment



полости носа, восстановление дренажно-вентиляционной функции полости носа и околоносовых пазух в короткие сроки после хирургического вмешательства требуют дальнейшего изучения для создания единого алгоритма назначения данного препарата в составе ком-

● **Рисунок 5.** КТ ОНП пациента Б. после оперативного лечения через 3 месяца
 ● **Figure 5.** Paranasal sinuses CT scan of patient B. after surgical treatment after 3 months



плексной терапии и формирования обширной доказательной базы.

Поступила / Received 03.09.2019
 Отрецензирована / Review 20.09.2019
 Принята в печать / Accepted 25.09.2019

Список литературы

1. Арефьева Н.А. *Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения: (клинические рекомендации)*. Российское об-во ринологов; 2014. Режим доступа: https://www.osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf.
2. Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;193(Suppl):3–5. doi: 10.1177/000348940411305502.
3. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;(23):1–298. Available at: <http://www.rhinologychair.org/assets/epos2012execsummary.pdf>.
4. Иванченко О.А., Лопатин А.С. Эпидемиология хронического риносинусита: результаты многоцентрового опроса взрослой популяции. *Российская ринология.* 2013;21(3):16–19. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2013/3/030869-5474201336>.
5. Авербух В.М., Свистушкин В.М. Лечебная тактика при хроническом риносинусите. *PMЖ.* 2014;(9):648. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Lechebnaya_taktika_pri_hronicheskom_rinosinusite/.
6. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology.* 2012;(1):1–12.
7. Карпищенко С.А., Баранская С.В. Малоинвазивный доступ к верхнечелюстной пазухе. *Практическая медицина.* 2015;2(87):19–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/maloinvazivnyy-dostup-k-verhnechelyustnoy-pazuhe>.
8. Karageorgopoulos D.E., Giannopoulou K.P. et al. Fluoroquinolones compared with β -lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2008;178(7):845–854. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2267830/>.
9. Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Попова И.А. Антибактериальная терапия хронического синусита. *PMЖ.* 2016;(21):1411–1416. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Antibakterialnaya_terapiya_hronicheskogo_sinusita/.
10. Рязанцев С.В., Захарова Г.П., Дроздова М.В. Синупрет в оториноларингологии. *PMЖ.* 2001;(5):206. https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sinupret_v_otorinolaringologii/.
11. Рязанцев С.В., Будкова М.А. Современный взгляд на применение фитотерапии в послеоперационном периоде. *Российская ринология.* 2007;(1):54–59. doi: 10.17116/rosrino201725154-59.
12. Рязанцев С.В., Захарова Г.П., Дроздова М.В. Синупрет в оториноларингологии. *PMЖ.* 2003;(5):205–257. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sinupret_v_otorinolaringologii/.
13. Федосеев Г.Б. *Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия.* 1998. <https://www.twirpx.com/file/492614/>.
14. Волков А.Г., Бойко Н.В., Быкова В.В. Применение препарата синупрет в послеоперационном периоде при риносептопластике. *Российская оториноларингология.* 2016;(6):118–122. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27659328>

References

1. Arefieva N.A. *Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and principles of treatment: (clinical recommendations)*. Russian society of rhinologists; 2014. (In Russ.) Available at: https://www.osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf.
2. Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;193(Suppl):3–5. doi: 10.1177/000348940411305502.
3. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;(23):1–298. Available at: <http://www.rhinologychair.org/assets/epos2012execsummary.pdf>.
4. Ivanchenko O.A., Lopatin A.S. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results of multicenter adult population survey. *Rossijskaya rinologiya = Russian rhinology.* 2013;21(3):16–19. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2013/3/030869-5474201336>.
5. Averbukh V.M., Svistushkin V.M. Therapeutic tactics in chronic rhinosinusitis. *RMZH = RMJ.*

- 2014;(9):648. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Lechebnaya_taktika_pri_hronicheskom_rinosinusite/.
6. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*. 2012;(1):1–12
 7. Karpischenko S.A., Baranskaya S.V. Minimally invasive access to the maxillary sinus. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2015;2(87):19–22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/maloinvazivnyy-dostup-k-verhnechelyustnoy-pazuhe>.
 8. Karageorgopoulos D.E., Giannopoulou K.P. et al. Fluoroquinolones compared with β -lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2008;178(7):845–854. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2267830/>.
 9. Kunelskaya N.L., Turovsky A.B., Kabanova I.G., Popova I.A. Antibiotic therapy of chronic sinusitis breast cancer. *RMZH = RMJ*. 2016;(21):1411–1416. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Antibakterialynaya_terapiya_hronicheskogo_sinusita/.
 10. Ryazantsev S.V., Zakharova G.P., Drozdova M.V. Sinupret in otorhinolaryngology. *RMZH = RMJ*. 2001;(5):206. https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sinupret_v_otorinolaringologii/.
 11. Ryazantsev S.V., Budkovaya M.A. Current view of the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiyskaya rinologiya = Russian rhinology*. 2007;(1):54–59. (In Russ.) doi: 10.17116/rosrino201725154-59.
 12. Ryazantsev S.V., Zakharova G.P., Drozdova M.V. Sinupret in otorhinolaryngology. *RMZH = RMJ*. 2003;(5):205–257. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sinupret_v_otorinolaringologii/.
 13. Fedoseev G.B. *Mechanisms of bronchial and pulmonary inflammation anti-inflammatory therapy*. 1998. (In Russ.) Available at: <https://www.twirpx.com/file/492614/>.
 14. Volkov A.G., Boyko N.V., Bykova V.V. The use of sinupret in the postoperative period in rhinoseptoplasty. *Russian otorhinolaryngology*. 2016;(6):118–122. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27639328>

Информация об авторах:

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе с регионами, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

Будковская Марина Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологических методов лечения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: marina-laptijova@yandex.ru

Артемьева Елена Сергеевна, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: e.s.artemyeva@gmail.com

Information about the authors:

Sergey V. Ryazantsev, M.D., Ph.D., Deputy Director for Scientific Coordination of the regions of the St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat and Speech. 190013, SPb. : st. Bronnitskaya, d.9. e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru ORCID 0000-0003-1710-3092

Marina A. Budkovaya, M.D., researcher of the department of development and implementation of high-tech methods of treatment of the St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat and Speech. 190013, SPb. : st. Bronnitskaya, d.9. tel. : +7-9218638125; e-mail: marina-laptijova@yandex.ru ORCID 0000-0003-0219-1413

Elena S. Artemyeva, M.D., postgraduate at the St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat and Speech. 190013, SPb. : st. Bronnitskaya, d.9. Tel: +7-9110103848; e-mail: e.s.artemyeva@gmail.com, ORCID 0000-0002-1465-5804

Современный подход к комплексному лечению аллергического ринита

С.А. Карпищенко ✉, e-mail: karpischenkos@mail.ru

Г.В. Лавренова, e-mail: lavrenovagv@yandex.ru

А.С. Мильчакова, e-mail: anastasia.milchakova@gmail.com

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

Резюме

Проблема аллергических риносинусопатий является одной из наиболее актуальных в современной ринологии. Она привлекает внимание клиницистов уже в течение нескольких десятилетий. Аллергический ринит – это распространенное заболевание, дебют которого нередко приходится на ранний детский возраст. В дальнейшем это заболевание значительно снижает качество жизни. Широкая распространенность аллергического ринита среди детей и трудоспособных взрослых, прогрессирующий рост заболеваемости представляют значимую медико-социальную проблему. Лечение аллергических ринитов должны заниматься врачи-оториноларингологи и аллергологи-иммунологи. Учитывая патогенетические механизмы заболевания, необходимо воздействовать как на местные симптомы, так и на весь организм в целом. Основными направлениями в лечении аллергических ринитов являются увеличение сроков ремиссии заболевания, обучение пациентов принципам элиминационной терапии и поддержанию здорового микроклимата дома, профилактика рецидивов. Восстановление свободного носового дыхания у таких пациентов – первоочередная задача врачей-оториноларингологов и аллергологов-иммунологов. Для симптоматической терапии используют сосудосуживающие препараты, антихолинергические препараты, кромоны, местные и системные антигистаминные средства, блокаторы рецепторов лейкотриенов, топические и системные глюкокортикостероиды (ГКС), сорбенты, пре- и пробиотики. Несмотря на то что методы симптоматической терапии не могут обеспечивать длительно сохраняющийся эффект после их отмены, местная симптоматическая терапия аллергического насморка топическими ГКС является общепринятой и широко используется в практике врачей-оториноларингологов. Одним из часто назначаемых при аллергическом рините топических ГКС является препарат Фликсоназе. Целью нашей работы явилось оценить эффективность схемы лечения аллергического ринита с использованием местного ГКС в виде препарата Фликсоназе. Под нашим наблюдением находилось 24 человека с круглогодичным аллергическим ринитом в возрасте от 19 до 38 лет. Пациентам назначалась терапия: деконгестанты, промывание полости носа солевыми растворами, ГКС (Фликсоназе), мягкие седативные средства. Препарат Фликсоназе в нашем исследовании показал свою эффективность.

Ключевые слова: аллергический ринит, интраназальные глюкокортикостероиды, поллиноз, эозинофилия, элиминационная терапия

Для цитирования: Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Мильчакова А.С. Современный подход к комплексному лечению аллергического ринита. *Медицинский совет.* 2019;(20):80-84. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-80-84.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A modern approach to the comprehensive treatment of allergic rhinitis

Sergey A. Karpishchenko ✉, e-mail: karpischenkos@mail.ru

Galina V. Lavrenova, e-mail: lavrenovagv@yandex.ru

Anastasiya S. Mil'chakova, e-mail: anastasia.milchakova@gmail.com

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6-8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Abstract

The problem of allergic rhinosinusopathies is one of the most pressing in modern rhinology. It has drawn the attention of clinicians for several decades. Allergic rhinitis is a common disease, the onset of which often come in early childhood. In later life, this disease significantly reduces the quality of life. The widespread prevalence of allergic rhinitis among children and able-bodied adults, growing incidence rates of the disease represent a significant medical and social problem. Allergic rhinitis should be treated by otorhinolaryngologists and allergists-immunologists. Given the pathogenetic mechanisms of the disease, it is necessary to act upon the local symptoms and total body. Extension of disease remissions, teaching patients the principles of elimination therapy and how to maintain a healthy microclimate at home, relapse prevention are the main directions in the treatment of allergic rhinitis. The primary task of otorhinolaryngologists and allergists-immunologists is to restore unlabored nasal breathing in such patients. Symptomatic therapy includes administration of vasoconstrictor drugs, anticholinergics, cromons, local and systemic antihistamines, leukotriene receptor blockers, topical and systemic glucocorticosteroids (GCS), sorbents, pre- and probiotics. Despite the fact that the symptomatic therapy methods cannot provide a long-lasting effect after cancellation, local symptomatic treatment of allergic rhinitis using topical corticosteroids is generally accepted and widely used in the otorhinolaryngology practice. Flixonase is one of the topical corticosteroids that are often prescribed for allergic rhinitis. The aim of our paper was to evaluate the effectiveness of

the treatment regimen of allergic rhinitis using Flixonase as a local GCS. 24 people with perennial allergic rhinitis aged from 19 to 38 years were under our observation. The following therapy was prescribed to the patients: decongestants, rinsing the nasal cavity with saline (saltwater) solutions, corticosteroids (Flixonase), mild sedatives. Flixonase showed its efficacy in our study.

Keywords: allergic rhinitis, intranasal glucocorticosteroids, hay fever, eosinophilia, elimination therapy

For citation: Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Mil'chakova A.S. A modern approach to the comprehensive treatment of allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):80-84. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-80-84.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема аллергических риносинусопатий является одной из наиболее актуальных в современной ринологии. Она привлекает внимание клиницистов уже в течение нескольких десятилетий [1–3, 5]. Если еще относительно недавно причиной заболевания являлась временная экспозиция природных аллергенов [3, 6, 7, 10], то в последние годы в подавляющем большинстве случаев аллергическая риносинусопатия связана с ухудшением экологической обстановки, с чрезмерным употреблением синтетических лекарств, пищевых добавок, консервантов, т. е. веществ, не встречающихся в природе, к которым человек эволюционно не приспособлен [1, 2, 11, 12].

Таким образом, разработка эффективных схем лечения вышеуказанной патологии, используя современные лекарственные препараты и традиционные методы терапии, является актуальной в оториноларингологии на сегодняшний день. Главной задачей в лечении аллергических риносинусопатий является поиск препаратов, которые бы смогли дать долгосрочный положительный эффект, способствовали бы ремиссии заболевания, а также существенно повышали качество жизни таких пациентов.

В настоящий момент врачи чаще всего в клинической практике сталкиваются со следующими формами аллергического насморка: поллинозом (аллергический ринит, вызванный сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам) и круглогодичным аллергическим ринитом. В отдельную группу выделяется профессиональный аллергический ринит (далее АР). В основе патогенеза АР лежит аллергическая реакция немедленного типа, вызванная ингаляционным попаданием аллергенов на слизистую оболочку полости носа [3, 7, 9, 12].

Основными симптомами АР являются слизистое отделяемое из полости носа, заложенность в носу, затруднение носового дыхания вплоть до полного блока, а также чихание в виде приступов, жжение в полости носа, головные боли и снижение работоспособности. Проявлениям АР предшествует длительный контакт слизистой оболочки полости носа с аллергенами, приводящий «к презентации этих аллергенов лимфоцитам класса CD4+, опосредованной аллерген-презентирующими клетками Лангерганса» [2–4]. У сенсibilизированных лиц в результате иммунологических процессов лимфоциты начинают выделять цитокины разных классов (IL3, IL4, IL5, GM-CSF), что в итоге приводит к увеличенной продукции IgE плазматическими клетками, пролиферации тучных клеток и эозинофилов [1, 2, 6, 9, 10].

Симптомы АР появляются еще в детском возрасте, что отрицательно сказывается на общем развитии ребенка,

способности его к адаптации в обществе и обучению. Такие дети склонны к быстрому утомлению, с трудом концентрируются на занятиях в саду и школе, раздражительны, капризны [3, 5, 8, 9].

Существуют исследования, согласно которым АР повышает риск развития бронхиальной астмы, хронического синусита, экссудативного среднего отита и других лор-заболеваний [3, 4, 7, 11].

Таким образом, по степени распространенности, медико-социальной значимости, влиянию на здоровье и качество жизни пациентов проблема АР считается одной из самых актуальных [2, 10].

Основными направлениями в лечении АР являются увеличение сроков ремиссии заболевания, обучение пациентов, профилактика рецидивов. Восстановление свободного носового дыхания у таких пациентов – первоочередная задача врачей-оториноларингологов и аллергологов.

В настоящее время существует много различных схем и методов лечения АР, которые облегчают состояние больного и восстанавливают носовое дыхание, однако в большинстве случаев только на непродолжительное время. Следовательно, актуальным вопросом в лечении АР является поиск современных методов терапии для достижения длительной ремиссии с учетом патофизиологических механизмов развития заболевания как на уровне слизистой оболочки полости носа, так и на уровне всех воздухоносных путей.

Для терапии АР применяются немедикаментозные и медикаментозные методы. К немедикаментозным относятся элиминационная терапия и соблюдение гипоаллергенной диеты, обеспечение регулярного стула. Учитывая патогенез заболевания, принципиально важным в терапии АР является ограничение или исключение контакта пациентов с установленными аллергенами. Соответственно, необходимость проведения таких мероприятий, как ежедневная влажная уборка жилых и офисных помещений, тщательная глажка постельного и нательного белья, удаление из жилых зон ковров, перьевых подушек и шерстяных одеял, должна обязательно озвучиваться врачом при беседе с пациентом.

Медикаментозные методы лечения АР включают симптоматические и патогенетические препараты. Ежедневное (2–3 раза в сутки) промывание полости носа морской водой способствует улучшению работы ресничек мерцательного эпителия и, следовательно, предотвращает проникновение аллергенов в строма слизистой оболочки полости носа. Промывание также может осуществляться солевыми растворами, свежетапой водой, озонированной водой, натуральными минеральными водами.

При выраженной заложенности возможно использование гипертонических солевых растворов.

Для симптоматической терапии используют сосудосуживающие препараты, антихолинэргические препараты, кромоны, местные и системные антигистаминные средства, блокаторы рецепторов лейкотриенов, топические и системные ГКС, сорбенты, пре- и пробиотики [1, 2, 5, 7, 12]. При необходимости назначают субкавалые промывания кишечника, галокамеру, санаторно-курортное лечение. При наличии у пациента компрессионного небулайзера полезны ингаляционные процедуры в домашних условиях.

Патогенетическая терапия – аллерген-специфическая иммунотерапия с причинно-выявленными аллергенами, может приостанавливать процесс развития аллергического заболевания. Эта терапия проводится врачами-иммунологами.

Симптоматическая терапия должна подбираться строго индивидуально, учитывая степень тяжести заболевания, условия жизни и работы пациента, индивидуальную переносимость назначаемых лекарственных препаратов, личностные особенности пациента в плане приверженности к рекомендациям врача.

Несмотря на то что методы симптоматической терапии не могут обеспечивать длительно сохраняющийся эффект после их отмены, местная симптоматическая терапия аллергического насморка топическими ГКС является общепринятой и широко используется в практике врачей-оториноларингологов. Одним из часто назначаемых при АР топических ГКС является препарат Фликсоназе.

Фармакологическое действие препарата – противовоспалительное, противоотечное, противоаллергическое. Противовоспалительное действие реализуется в результате взаимодействия с рецепторами ГКС. Фликсоназе подавляет пролиферацию тучных клеток, эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов. Флутиказона пропионат уменьшает выработку медиаторов воспаления и других биологически активных веществ (гистамина, лейкотриенов, цитокинов) во время ранней и поздней фазы аллергической реакции. Восстанавливает реакцию больного на бронходилататоры, позволяя уменьшить частоту их применения. Уменьшает чихание, зуд в носу, насморк, заложенность носа, неприятные ощущения в области придаточных пазух и ощущение давления вокруг носа и глаз. Кроме того, облегчает глазные симптомы, связанные с АР [3, 11, 12].

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Интраназально. Взрослым и детям старше 12 лет для профилактики и лечения АР рекомендуемая доза – по 2 впрыскивания в каждый носовой ход 1 раз в сутки, лучше утром (общая доза 200 мкг/сут). После достижения контроля симптомов дозу можно уменьшить до 1 впрыскивания в каждую ноздрю 1 раз в сутки (100 мкг/сут). В некоторых случаях – по 2 впрыскивания в каждый носовой ход 2 раза в сутки (общая доза 400 мкг/сут) в течение непродолжительного времени с целью достижения контроля над симптомами, после чего дозу можно уменьшать. 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 раз в день. 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 после 3–4 дней лечения [2, 4, 6, 9].

Целью нашей работы явилось оценить эффективность схемы лечения АР с использованием местного ГКС в виде препарата Фликсоназе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 24 человека с круглогодичным АР в возрасте от 19 до 38 лет. Из анамнеза жизни известно, что пациенты страдают хроническим АР с раннего детского возраста. До начала исследования пациенты предъявляли жалобы преимущественно на нарушение носового дыхания, часто полную обструкцию носовых ходов, зуд в носу, чихание, выделения из носа, нарушение обоняния, слезотечение, зуд век, отечность лица, нарушение сна, усталость, раздражительность. При эндоскопии полости носа практически у всех пациентов отмечался мощный отек слизистой, синюшная окраска слизистой оболочки носовых раковин, обильное количество водянистого слизистого отделяемого в просвете полости носа. Уровень эозинофилии периферической крови составил $7,3 \pm 6,2\%$, в органе-мишени (слизистая оболочка полости носа) максимальный уровень аллергического воспаления и количества эозинофилов в мазках-отпечатках доходил вплоть до 43%.

Пациентам назначалась терапия: деконгестанты, промывание полости носа солевыми растворами, ГКС (Фликсоназе), мягкие седативные средства.

Клинический случай: *больная К., 42 года, офисный работник, обратилась с жалобами на заложенность в носу и ушах, шумное дыхание, плохой сон и снижение работоспособности. Считает себя больной в течение пяти лет, заболевание связывает с переездом в Санкт-Петербург из Южного федерального округа России. При более подробном сборе анамнеза оказалось, что больная в детстве страдала atopическим дерматитом, в семье по материнской линии – бронхиальная астма. Отмечает ухудшение межличностных отношений в семье в связи с обвинением в шумном дыхании и храпе. Лечилась у иглорефлексотерапевта, неоднократно принимала санаторно-курортное лечение в районе Кавказских Минеральных Вод, промывала нос отварами трав, солевыми растворами, в домашних условиях использовала галоингалятор, сосудосуживающие капли в течение дня и на ночь. Отмечала нестабильное улучшение носового дыхания.*

При осмотре определяется незначительное искривление перегородки носа в передних отделах, нижние носовые раковины отечны, слизистая оболочка бледная, в полости носа скудное слизистое отделяемое, в носоглотке – стекание слизи в виде небольших полосок. Больной проведена компью-

терная томография носовых пазух, которая выявила несущественный отек слизистой оболочки обеих верхнечелюстных пазух. При исследовании функции внешнего дыхания выявился скрытый бронхоспазм. Остальные лор-органы – без особенностей. В клиническом анализе крови у больной определялась эозинофилия, лимфоцитопения. В мазках-отпечатках из полости носа определялось значительное повышение количества эозинофилов (13% от общего количества лейкоцитов в мазке), а также перераспределение эпителия в пользу слизь-секретирующих клеток.

Больной был установлен диагноз «круглогодичный аллергический ринит, сопутствующий скрытый бронхоспазм». Было назначено: промывание полости носа щелочно-минеральной водой, Фликсоназе с подробной инструкцией по применению (перед впрыскиванием очистить полость носа, встряхнуть флакон перед употреблением, прижать крыло носа с одной стороны и ввести наконечник в другой носовой ход. Наклонить голову вперед, продолжать держать наконечник вертикально. Произвести однократное нажатие для распыления препарата на вдохе. Выдохнуть через рот. То же повторить с другой стороны) – курс 14 дней. Также был назначен 10%-ный настой травы пустырника пятилопастного как седативное и противоотечное средство, Афобазол для улучшения сна по 1 таблетке в сутки в течение 1 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После проведенного лечения состояние больной существенно улучшилось, восстановилась проходимость

носа для дыхания. Нормализовался сон и улучшились отношения в семье. Таким образом, комплексное лечение с включением Фликсоназе показало свою эффективность. Больная была осмотрена через 3 и 6 месяцев. При повторном исследовании мазков-отпечатков из полости носа количество эозинофилов не превышало норму (4% по данным риноцитогрaмм), при исследовании функции внешнего дыхания скрытый бронхоспазм не выявлялся. Периодически появлялось незначительное затруднение носового дыхания в утренние часы. В целом больная отметила улучшение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медико-социальная значимость аллергических заболеваний, в т. ч. АР, требует поиска новых эффективных способов лечения. Учитывая патогенетические механизмы АР, терапия данного заболевания должна проводиться совместно врачами-оториноларингологами и аллергологами-иммунологами для достижения длительной ремиссии. Симптоматическое лечение аллергического насморка топическими ГКС является общепринятым и широко используется в практике лор-врачей. Препарат Фликсоназе в нашем исследовании показал свою эффективность.



Поступила / Received 11.09.2019
Отрецензирована / Review 28.09.2019
Принята в печать / Accepted 15.10.2019

Список литературы

- Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Современные аспекты лечения аллергического ринита. *Consilium Medicum*. 2019;21(3):70–74. doi: 10.26442/20751753.2019.3.190271.
- Сидорович О.И., Лусс Л.В. Аллергический ринит с позиции аллерголога. *Consilium Medicum*. 2019;21(3):75–78. doi: 10.26442/20751753.2019.3.190290.
- Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Муратова Е.И. Современный подход к комплексному лечению аллергического ринита. *Медицинский Совет*. 2018;(20):92–95. doi: 10.21518/2079-701x-2018-20-92-95.
- Рябова М.А., Шумилова Н.А., Георгиева Л.В. Ринит беременных и синусит: клинический случай. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;25(2):64–72. doi: 10.33848/folio r23103825-2019-25-2-67-72.
- Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатова Т.С., Николаева К.С. Распространенность и факторы риска аллергического ринита среди детей дошкольного возраста. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(6):47–51. doi: 10.17116/otorino201782647-51.
- Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., Schwartz S.R., Baroody F.M., Bonner J.R. et al. Guideline Otolaryngology Development Group. AAO-HNSF. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(1 Suppl):1–43. doi: 10.1177/0194599814561600.
- Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А. и др. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(1):6–14. doi: 10.15690/pf.v11i1.889.
- Pfaar O., Demoly P., van Wijk G.R., et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69(7):854–867. doi: 10.1111/all.12383.
- Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–494. doi: 10.1111/all.12573.
- Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery/February*. 2015;152(1 suppl):1–43. doi: 10.1177/0194599814561600.
- Hosoki K., Itazawa T., Boldogh I., Sur S. Neutrophil recruitment by allergens contribute to allergic sensitization and allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;(16):45–50. doi: 10.1097/ACI.0000000000000231.
- Hampel F.C., Ratner P.H., Van Bavel J., Amar N.J., Daftary P., Wheeler W., Sacks H. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):168–173. doi: 10.1016/j.anaai.2010.06.008.

References

- Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. New aspects of allergic rhinitis treatment. *Consilium Medicum*. 2019;21(3):70–74. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.3.190271.
- Sidorovich O.I., Luss L.V. Allergic rhinitis from the perspective of an allergist. *Consilium Medicum*. 2019;21(3):75–78. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.3.190290.
- Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Muratova E.I. A modern approach to the combination treatment of allergic rhinitis. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2018;(20):92–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701x-2018-20-92-95
- Ryabova M.A., Shumilova N.A., Georgieva L.V. Rhinitis and sinusitis in pregnant women: a clinical case. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;25(2):64–72. (In Russ.) doi: 10.33848/folior23103825-2019-25-2-67-72.
- Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Yu.F., Ardatova T.S., Nikolaeva K.S. The prevalence and risk factors of allergic rhinitis among the children of the preschool age. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaryngologii*. 2017;82(6):47–51. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201782647-51.
- Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., Schwartz S.R., Baroody F.M., Bonner J.R. et al. Guideline Otolaryngology Development Group. AAO-HNSF. Clinical practice guideline: Allergic rhi-

- nitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(1 Suppl):1-43. doi: 10.1177/0194599814561600.
7. Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Alexeyevan A.A., et al. Modern principles of allergic rhinitis therapy in children. *Pediatric pharmacology.* 2014;11(1):6-14. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v11i1.889.
 8. Pfaar O., Demoly P., van Wijck G.R., et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2014;69(7):854-867. doi: 10.1111/all.12385.
 9. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy.* 2015;70(5):474-494. doi: 10.1111/all.12573.
 10. Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery/February.* 2015;152(1_suppl):1-43. doi: 10.1177/0194599814561600.
 11. Hosoki K., Itazawa T., Boldogh I., Sur S. Neutrophil recruitment by allergens contribute to allergic sensitization and allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;(16):45-50. doi: 10.1097/ACI.0000000000000231.
 12. Hampel F.C., Ratner P.H., Van Bavel J., Amar N.J., Daftary P., Wheeler W., Sacks H. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):168-173. doi: 10.1016/j.anai.2010.06.008.

Информация об авторах:

Карпищенко Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: karpischenkos@mail.ru

Лавренова Галина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: lavrenovagv@yandex.ru

Мильчакова Анастасия Сергеевна, врач оториноларинголог-сурдолог, главный врач, АО «Интерслух»; 191014, Россия, Санкт-Петербург, Саперный пер., д. 5; e-mail: anastasia.milchakova@gmail.com

Information about the author:

Sergey A. Karpishchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Otorhinolaryngology and Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; 6-8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail: karpischenkos@mail.ru

Galina V. Lavrenova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Otorhinolaryngology and Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; 6-8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail: lavrenovagv@yandex.ru

Anastasiya S. Mil'chakova, Otorhinolaryngologist-Audiologist, Head Physician, Intersluch JSC; 5, Sapernyy Per., St. Petersburg, 191014, Russia; e-mail: anastasia.milchakova@gmail.com

Принципы лечения острых средних отитов у детей на современном этапе

Ю.С. Преображенская✉, ORCID: 0000-0001-8136-4057, e-mail: PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

М.В. Дроздова, ORCID: 0000-0001-8883-498x, e-mail: drozdova1504@yandex.ru

С.В. Рязанцев, ORCID: 0000-0003-1710-3092, e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

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

Резюме

Патологический воспалительный процесс в евстахиевой трубе, а также катаральная стадия острого среднего отита являются наиболее часто встречающимися состояниями в практике детского ЛОР-врача. В статье представлены литературные данные об острой патологии среднего уха, эпидемиологии, особенностях этиологии и стандартной консервативной терапии. Описан факт влияния персистенции герпесвирусной инфекции на развитие гиперпластических процессов в области лимфоидного кольца глотки у детей. Отмечено, что данные о проведении этиотропной и патогенетической терапии у пациентов с острой патологией среднего уха, инфицированных возбудителями скрытых инфекций, в литературе представлены мало. В статье приведен клинический случай успешного лечения пациента с острым средним отитом и своевременно выявленными маркерами активного инфекционного процесса. А определение четких показаний и сроков проведения специфического консервативного лечения острого среднего отита у детей, основанных на анализе этиологических аспектов развития данного заболевания, длительности, соматического состояния пациента, позволило уменьшить процент осложнений и рецидивов развития острого среднего отита. При подборе адекватной терапии острого среднего отита у детей необходимо учитывать этиологию заболевания у каждого конкретного пациента. При наличии острого лимфопролиферативного синдрома в сочетании с воспалением среднего уха необходима верификация причинного фактора с проведением лабораторного обследования (диагностика с помощью полимеразно-цепной реакции и иммуноферментного анализа с определением антител) на герпесвирусные инфекции (вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса, вируса простого герпеса 6-го типа), подбором специфической терапии и дальнейшим наблюдением ЛОР-врача и инфекциониста.

Ключевые слова: острый средний отит, лимфоэпителиальное глоточное кольцо, герпесвирусная инфекция, дети

Для цитирования: Преображенская Ю.С., Дроздова М.В., Рязанцев С.В. Принципы лечения острых средних отитов у детей на современном этапе. *Медицинский совет*. 2019;(20):85-88. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-85-88.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The foundation of treatment of otitis media in children on the modern stage

Yuliya S. Preobrazhenskaya✉, ORCID: 0000-0001-8136-4057, e-mail: PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Marina V. Drozdova, ORCID: 0000-0001-8883-498x, e-mail: drozdova1504@yandex.ru

Sergey V. Ryazantsev, ORCID: 0000-0003-1710-3092, e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

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

Abstract

The pathological inflammatory process in the Eustachian tube, as well as the catarrhal stage of acute otitis media, are the most common conditions in the practice of a pediatric otolaryngologist. The article presents literature data on acute pathology of the middle ear, epidemiology, etiology and standard conservative therapy. The fact of the influence of persistence of herpes virus infection on the development of hyperplastic processes in the lymphoid ring of the pharynx in children is described. It was noted that there are few data on the conduct of etiotropic and pathogenetic therapy in patients with acute middle ear pathology infected with pathogens of latent infections in the literature. The article presents a clinical case of successful treatment of the patient with acute otitis media and timely identified markers of an active infection process. Also the determination of clear indications and the timing of the specific conservative treatment of acute otitis media in children, based on an analysis of the etiological aspects of the development of this disease, the duration and somatic condition of the patient allowed to reduce the percentage of complications and relapses in the development of acute otitis media. When selecting adequate therapy for acute otitis media in children, it is necessary to consider the etiology of the disease in each individual patient. In the presence of acute lymphoproliferative syndrome in combination with middle ear inflammation, it is necessary to verify the causative factor with a laboratory examination (diagnosis by polymerase chain reaction and enzyme-linked immunosorbent assay with antibody detection) for herpes virus infection (Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus 6 type), with further selection of specific therapy and observation of an otolaryngologist and infectious disease specialist.

Key words: acute otitis media, waldeyer's lymphoid ring, herpes virus infection, children

For citation: Preobrazhenskaya Y.S., Drozdova M.V., Ryazantsev S.V. The foundation of treatment of otitis media in children on the modern stage. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):85-88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-85-88.

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

ВЕДЕНИЕ

Остро развившееся воспаление полостей среднего уха в настоящее время остается одной из актуальных проблем в детской и взрослой оториноларингологии. Его считают самым распространенным заболеванием детского возраста [1]. В США в 2000 г. регистрировалось 16 млн визитов к врачам по поводу острого среднего отита [2]. В Москве в 2002 г. было 6 000 случаев острого отита на 100 000 детского населения. Этиологические аспекты развития острого среднего отита сводятся к наличию нарушений дренажной и вентиляционной функции слуховой трубы, вследствие ее обтурации за счет воспаления, вторичного отека, гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки и глотки [3–5]. Комплекс таких симптомов, как выраженный болевой синдром, повышение температуры, выделения из уха, снижение слуха, возбуждение, раздражительность, рвота, понос заставляют пациентов обратиться за квалифицированной медицинской помощью [6]. В большинстве случаев при адекватно подобранном лечении заболевание разрешается спонтанно полным восстановлением анатомической целостности структур среднего уха и их функций [7]. Но в некоторых случаях возможно формирование хронических процессов в среднем ухе [8].

Механическая обструкция слуховой трубы чаще всего обусловлена гипертрофией лимфоидной ткани носоглоточной (аденоиды) или тубарных миндалин, что имеет первоочередное значение в развитии острых отитов детского возраста [9].

Установлено, что гиперпластические процессы в области лимфоидного кольца глотки у детей являются одной из важных причин нарушения вентиляции среднего уха и, по мнению ряда авторов, могут быть проявлением персистенции лимфотропных инфекций (герпесвирусных и др.) [10]. Обладая выраженной пантропностью, герпесвирусы способны реплицироваться в большинстве клеток жизненно важных органов человека, в том числе и с вовлечением в патологический процесс лимфоидного кольца глотки и среднего уха [11].

В наше время в литературе описаны схемы лечения острых средних отитов у детей на разных стадиях заболевания в соответствии с классификацией В.Т. Пальчуна [12], а также в зависимости от этиологических факторов. Так, например, в большинстве случаев назначаемая эмпирически бактериальная терапия не дает ожидаемого положительного эффекта, что связано с вирусной природой развития патологии носоглотки и среднего уха. Данный факт требует от врачей амбулаторного звена определенных знаний и актуальных сведений, касающихся этиологии острого среднего отита.

Патологический воспалительный процесс в евстахиевой трубе, а также катаральная стадия острого среднего отита являются наиболее часто встречающимися состояниями в практике детского ЛОР-врача. По данным ряда авторов, в грудном и ясельном возрасте они составляют более 80% случаев [9].

Принципы лечения острых средних отитов широко описаны как в отечественной, так и в зарубежной ли-

тературе. [13, 14]. Консервативная терапия направлена на купирование болевого синдрома, а также воспалительного процесса во всех отделах среднего уха, полости носа и носоглотки. Как правило, в основе лечения острого среднего отита, который развился на фоне патологического процесса в полости носа, лежит санация носоглотки, устранение отека в области устьев слуховых труб [15].

В большинстве случаев при выявлении доперфоративной стадии проводят [7]:

- анальгезирующую терапию с применением местно ушных капель, таких как Отипакс, которые содержат неопиодный анальгетик-антипиретик феназон и лидокаин. Входящий в состав Отипакса гидрохлорид лидокаина вызывает мгновенное анальгезирующее действие, а нестероидный противовоспалительный препарат феназон – уменьшение воспаления и отека;
- разгрузочную терапию (восстановление функции слуховой трубы путем адренализации слизистой оболочки носовой полости и особенно устья слуховой трубы с применением вазоконстрикторных препаратов);
- противовоспалительную терапию с использованием противовоспалительных глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств;
- системную антибиотикотерапию проводят детям до 2 лет, пациентам с затяжным течением острого среднего отита, рецидивирующим средним отитом или при гнойной стадии острого среднего отита;
- муколитическую, секретолитическую и секретомоторную терапию острого среднего отита (ОСО).

Однако возможно развитие затянувшегося и рецидивирующего ОСО, который может привести к возникновению хронического процесса в полости среднего уха. Под термином «затянувшийся острый средний отит» (ЗОСО) подразумевают наличие симптомов воспаления среднего уха в течение 3–12 месяцев после одного или двух курсов консервативной терапии, включающей антибактериальные препараты. А рецидивирующий острый средний отит (РОСО) имеет место при наличии трех или более отдельных эпизодов ОСО за период 6 месяцев или 4 и более эпизодов за период 12 месяцев [16].

В некоторых случаях происходит переход острой патологии среднего уха в вялотекущее воспаление слизистой оболочки среднего уха – хронический экссудативный средний отит (ЭСО) с ненарушенной или нарушенной (реже) целостностью барабанной перепонки [17]. Формированию секрета способствует нарушение аэрации и дренирования среднего уха, нерациональная антибиотикотерапия и, вероятно, иммунные нарушения.

Вместе с тем в литературе данные о проведении этиотропной и патогенетической терапии у пациентов, инфицированных возбудителями скрытых инфекций, мало представлены. Возможно, определение четких показаний и сроков проведения специфического консервативного лечения ОСО у детей, основанных на анализе этиологических аспектов развития данного заболевания, длительности, соматического состояния пациента, позволит уменьшить процент осложнений и рецидивов развития ОСО.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В мае 2019 г. в поликлинику СПб НИИ ЛОР обратился ребенок 5 лет с жалобами на боль в ушах, субфебрильную температуру тела. В течение последнего месяца родители отмечают, что у ребенка появилось резкое затруднение носового дыхания, ночной храп, увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов, общая слабость. Наблюдался педиатром и ЛОР-врачом в поликлинике по месту жительства. Курсами принимал сосудосуживающие и антигистаминные препараты, местные топические глюкокортикостероиды с непродолжительным положительным эффектом. В клиническом анализе крови отмечается увеличение моноцитов до 14% (при норме до 10%) и увеличение нейтрофилов до 70% (при норме до 55%). При объективном осмотре обращает на себя внимание гипертрофия небных и глоточной миндалин (II-III степени), увеличение периферических шейно-тонзиллярных лимфатических узлов. При отоскопии: наружные слуховые проходы свободные, широкие, отделяемого нет, барабанные перепонки гиперемированы, инъецированы сосудами по всей поверхности.

Шепотная речь снижена до 1 метра. При проведении тимпанометрии: тимпанограмма тип «В» с двух сторон. Выставлен основной диагноз «двусторонний катаральный средний отит, гипертрофия небных миндалин II степени, гипертрофия носоглоточной миндалины III степени, подчелюстной лимфаденит». Сопутствующий диагноз установлен под вопросом: «хроническая персистирующая герпесвирусная инфекция».

Назначена соответствующая состоянию пациента терапия: анальгезирующая терапия (препарат Отипакс в возрастной дозировке по схеме), разгрузочная терапия, противовоспалительная терапия с использованием противовоспалительных глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств, системная антибиотикотерапия.

Оценка эффективности подобранной терапии проводилась на основании изменения клинических субъективных симптомов (головная боль, боль в ухе, ощущение заложенности, снижение слуха), объективных данных (температурные реакции, изменение цвета и инфильтрации барабанной перепонки, степень гипертрофии глоточной и небных миндалин, данных исследования слуха). Необходимо отметить, что снижение интенсивности болевого синдрома и дальнейшее его купирование с использованием местного комбинированного препарата Отипакс

с противовоспалительным и анальгезирующим действием удалось достичь в течение получаса после первого применения. Учитывая необходимость верификации причинного фактора заболевания, пациент направлен к инфекционисту. Проведено лабораторное тестирование на наличие герпесвирусной инфекции (качественное определение ДНК вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса простого герпеса (ВПГ-6) методом полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени в слюне и в крови, иммуноферментный анализ с определением антител IgM и IgG к антигенам ЦМВ и ВПГ-6, к раннему, ядерному, вирусному капсидному антигенам ВЭБ. Установлена активная стадия ВЭБ-инфекции. Выставлен основной диагноз: «мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом, ВЭБ-этиологии, типичная форма течения».

Назначена коррекция ранее подобранной терапии с включением рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2-бета, низкомолекулярного индуктора интерферона и иммуномодулятора. Рекомендовано дальнейшее наблюдение инфекциониста и ЛОР-врача по месту жительства.

Представленный клинический случай демонстрирует вирусную этиологию (ВЭБ-инфекция) острого лимфопролиферативного синдрома в сочетании с острым средним отитом и подтверждает информативность лабораторных данных для определения лечебной тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватное лечение неперфоративной стадии острого среднего отита с использованием современного препарата Отипакс позволяет довольно быстро добиться купирования болевого синдрома, значительно уменьшить риск развития осложнений.

При подборе адекватной терапии острого среднего отита у детей необходимо учитывать этиологию заболевания у каждого конкретного пациента. При наличии острого лимфопролиферативного синдрома в сочетании с воспалением среднего уха необходима верификация причинного фактора с проведением лабораторного обследования (ПЦР-диагностика, ИФА) на герпесвирусные инфекции (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-6), подбором специфической терапии и дальнейшим наблюдением ЛОР-врача и инфекциониста.



Поступила / Received 07.10.2019
Отрецензирована / Review 23.10.2019
Принята в печать / Accepted 28.10.2019

Список литературы

1. Grevers G. Challenges in reducing the burden of otitis media disease: an ENT perspective on improving management and prospects for prevention. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010;74(6):572-77. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.03.049.
2. Cherry D.K., Woodwell D.A. National Ambulatory Medical Care Survey: 2000 summary. *Advance data*. 2002;5(328):1-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12661586>.
3. Пчеленок С.В., Богомилский М.Р., Ганковская Л.В., Бельская Е.А., Моисеева Т.Б., Гаспарян И.Н. Шейные лимфаденопатии при хронических воспалительных процессах лимфоглоточного кольца у детей. *Детская больница*. 2007;(2):24-29.
4. Hong C.K., Park D.C., Kim S.W., Cha C.I., Cha S.H., Yeo S.G. Effect of paranasal sinusitis on the development of otitis media with effusion: influence of eustachian tube function and adenoid immunity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(11):1609-1618. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.07.010.
5. Phua Y.S., Salkeld L.J., de Chalain T.M. Middle ear disease in children with cleft palate: Protocols for management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(2):307-313. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.10.026.
6. Субботина М.В. Клиническая классификация острого среднего отита с учетом тимпанометрии. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(6):85-88. doi: 10.17116/otorino201782685-88.
7. Абдулкеримов Х.Т., Гарашенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов: методические рекомендации. С.В. Рязанцев (ред.). СПб.: Полифорум Групп; 2014. 10 с.
8. Михалевиц А.Е., Корвяков В.С., Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Пашинина О.А., Кондратчиков

- Д.С., Умаров П.У., Сулейманов Ю.Б., Медулова А.Р. Патфизиологические механизмы отрицательного давления в полостях среднего уха вследствие дисфункции слуховой трубы. *Российская оториноларингология*. 2016;(4):47-54. doi: 10.18692/1810-4800-2016-4-47-54.
9. Козлов М.Я. Острые отиты у детей и их осложнения. Л.: Медицина; 1986. 232 с.
10. Дроздова М.В., Преображенская Ю.С., Тырнова Е.В. Экссудативный средний отит у детей с хроническим лимфопролиферативным синдромом. *Российская оториноларингология*. 2011;(4):62-68. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16964800>.
11. Преображенская Ю.С., Дроздова М.В. Предрасполагающие факторы к развитию экссудативного среднего отита у детей с кохлеарной имплантацией. *Российская оториноларингология*. 2018;(4):84-88. doi: 10.18692/1810-4800-2018-4-84-88.
12. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Кунельская Н.Л. Острое воспаление среднего уха. *Вестник оториноларингологии*. 1997;(6):7-11.
13. Сотников Л.С., Минасян В.С. Современные возможности диагностики и лечения рецидивирующих средних отитов у детей. *Российская оториноларингология*. 2016;(3):100-107. doi: 10.18692/1810-4800-2016-3-100-107.
14. Вишняков В.В., Талалаев В.Н., Атлашкин Д.Н. Особенности диагностики и современного хирургического лечения острого среднего отита с выпотом. *Российская оториноларингология*. 2019;18(4):22-29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39239270>.
15. Морозова С.В., Торопкова Л.А. Применение назальных деконгестантов для коррекции дыхательной и обонятельной функции носа. *Медицинский совет*. 2019; 8:60-65. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-60-65.
16. Pelton S.O. Otopscopy for the diagnosis of otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(6):540-543; discussion 580. doi: 10.1097/00006454-199806000-00032.
17. Тарасов Д.И., Федорова У.К., Быкова В.П. Заболевания среднего уха. Москва: Медицина; 1988. 287 с.

References

1. Grevers G. Challenges in reducing the burden of otitis media disease: an ENT perspective on improving management and prospects for prevention. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010;74(6):572-77. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.03.049.
2. Chery D.K., Woodwell D.A. National Ambulatory Medical Care Survey: 2000 summary. *Advance data*. 2002;5(328):1-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12661586>.
3. Pchelenok S.V., Bogomilskiy M.R., Gankovskaya L.V., Belskaya E.A., Moiseeva T.B., Gasparyan I.N. Cervical lymphadenopathy in children with chronic inflammatory processes in the lymphopharyngeal ring. *Detskaya bol'nitsa – Children's Hospital*. 2007;(2):24-29. (In Russ.)
4. Hong C.K., Park D.C., Kim S.W., Cha C.I., Cha S.H., Yeo S.G. Effect of paranasal sinusitis on the development of otitis media with effusion: influence of eustachian tube function and adenoid immunity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(11):1609-1618. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.07.010.
5. Phua Y.S., Salkeld L.J., de Chalain T.M. Middle ear disease in children with cleft palate: Protocols for management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(2):307-313. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.10.026.
6. Subbotina M.V. The clinical classification of acute otitis media with special reference to tympanometry. *Vestnik otorinolaringologii – Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(6):85-88. doi: 10.17116/otorino201782685-88. (In Russ.)
7. Abdulkirimov H.T., Garashenko T.I., Koshel V.I., Ryazancev S.V., Svistushkin V.M. *Etiopathogenetic therapy of acute otitis media: guidelines*. S.V. Ryazancev (ed.) SPb.: Poliforum Grupp; 2014. 10 p. (In Russ.)
8. Mihalevich A.E., Korvyakov V.S., Diab H.M., Dayhes N.A., Pashinina O.A., Kondratchikov D.S., Umarov P.U., Suleymanov Y.B., Medulova A.R. Pathophysiological mechanisms of negative pressure in the middle ear cavity induced by eustachian tube dysfunction. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2016;(4):47-54. doi: 10.18692/1810-4800-2016-4-47-54. (In Russ.)
9. Kozlov M.Y. *Acute otitis media and their complications in children*. Leningrad: Medicina; 1986. 232 p. (In Russ.)
10. Drozdova M.V., Preobrazhenskaia I.S., Tyrnova E.V. Exudative otitis media in the children with chronic lymphoproliferative syndrome. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2011;(4):62-68. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16964800>.
11. Preobrazhenskaya Yu.S., Drozdova M.V. Predisposing factors to the development of exudative otitis media in children after cochlear implantation. *Rossiyskaya otorinolaringologiya – Russian Otorhinolaryngology*. 2018;(4):84-88. (In Russ.)
12. Palchun V.T., Kryukov A.I., Kunelskaya N.L. Acute otitis media. *Vestnik otorinolaringologii – Bulletin of Otorhinolaryngology*. 1997;(6):7-11. (In Russ.)
13. Sotnikova L.S., Minasyan V.S. The modern possibilities of diagnostics and treatment of recurrent otitis media in children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya – Russian Otorhinolaryngology*. 2016;(3):100-107. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2016-3-100-107.
14. Vishnyakov V.V., Talalae V.N., Atlashkin D.N. The specific features of diagnostics and present-day surgical treatment of acute exudative otitis media. *Rossiyskaya otorinolaringologiya – Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(4):22-29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39239270>.
15. Morozova S.V., Toporkova L.A. The use of nasal decongestants to correction the respiratory and olfactory function of the nose. *Meditsinskiy sovet – Medical Council*. 2019;(8):60-65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-60-65.
16. Pelton S.O. Otopscopy for the diagnosis of otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(6):540-543; discussion 580. doi: 10.1097/00006454-199806000-00032.
17. Tarasov D.I., Fedorova U.K., Bikova V.P. Middle ear diseases. Moscow: Medicina. 1988. 287 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Преображенская Юлия Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отдела диагностики и лечения нарушений слуха, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Дроздова Марина Владимировна, д.м.н., заведующая отделением реконструктивной хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: drozdova1504@yandex.ru

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе с регионами, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

Information about the author

Yuliya S. Preobrazhenskaya, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Diagnosis and Treatment of Hearing Loss, Federal State Budget Institution "Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 9 Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Marina V. Drozdova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Reconstructive Surgery Department, Federal State Budget Institution "Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9 Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: drozdova1504@yandex.ru

Sergey V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research Coordination Relationships with Regional Authorities, Federal State Budget Institution "Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 9 Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

Место антибактериальной терапии при стрептококковой инфекции

Г.С. Мальцева[✉], ORCID: 0000-0003-0670-9566, e-mail: g.s.maltseva@gmail.com

О.Н. Гринчук, e-mail: oksana.grinch@yandex.ru

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

Резюме

В статье изложены принципы антибактериальной терапии при хроническом тонзиллите (ХТ) и остром тонзиллофарингите (ОТФ). Наибольшее внимание уделено безангинной форме ХТ, при которой больные, как правило, лишены антибактериальной терапии. В то же время приведены данные СПб НИИ ЛОР, согласно которым не менее 40% больных ХТ имеют стрептококковую этиологию заболевания, вызванную β-гемолитическим стрептококком группы А (ГСА), подтвержденную не только бактериологическими, но и иммунологическими методами исследования (повышение антистрептолизина-О). Кроме того, в последние годы повысилось количество заболеваний, вызванных β-гемолитическими стрептококками групп С и G. Данные группы стрептококков способствуют развитию осложнений, сходных с осложнениями, вызываемыми ГСА, в связи с чем отношение к ним со стороны врача должно быть более критичным, а по некоторым аспектам – таким же, как и к ГСА. Как известно, стрептококковая инфекция является одной из самых опасных в плане развития осложнений со стороны внутренних органов и систем. Данное положение обосновывает необходимость системной антибактериальной терапии у больных ХТ при выявлении у них стрептококковой инфекции независимо от наличия ангин. Согласно исследованиям *in vitro*, ГСА сохраняет хорошую чувствительность к препаратам пенициллинового ряда. Однако на практике не всегда удается добиться эффективности лечения. Учитывая, что длительность антибактериальной терапии при стрептококковой инфекции должна быть не менее 10 дней, трудно добиться полной комплаентности от пациентов. В связи с этим особую актуальность приобретают пенициллины пролонгированного действия, такие как Бициллин-5. Обосновано применение данного препарата при ХТ, рассмотрен клинический пример, в котором приведена история болезни девочки с сочетанным поражением ГСА глотки и влагалища. Только применение Бициллина-5 в течение 4 месяцев позволило вылечить пациентку, добившись эрадикации ГСА.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, острый тонзиллофарингит, β-гемолитический стрептококк группы А, антибиотики, антистрептолизин-О, пролонгированные пенициллины

Для цитирования: Мальцева Г.С., Гринчук О.Н. Место антибактериальной терапии при стрептококковой инфекции. *Медицинский совет*. 2019;(20):91-96. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-91-96.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of antibiotic therapy in the treatment of streptococcal infection

Galina S. Maltseva[✉], ORCID: 0000-0003-0670-9566, e-mail: g.s.maltseva@gmail.com

Oksana N. Grinchuk, e-mail: oksana.grinch@yandex.ru

Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9 Bronnitskaya, Saint Petersburg, 190013, Russia

Abstract

The article states the principles for antibiotic therapy for chronic tonsillitis (CT) and acute tonsillopharyngitis (ATP). The greatest attention is paid to the non-angina CT, when the patients, as a general rule, are deprived of antibiotic therapy. At the same time, the article provides data of St. Petersburg Research Institute of ENT, whereby at least 40% of patients with CT have streptococcal etiology of the disease caused by group A beta-hemolytic streptococci (GABHS) that is confirmed by not only bacteriological, but also immunological research methods (increase in antistreptolysin-O). In addition, the number of diseases caused by groups C and G beta-hemolytic streptococci has increased in recent years. These groups of streptococci contribute to the development of complications like those caused by GABHS, and therefore the doctor's attitude towards them should be more critical and in some respects - the same as to GABHS. As you know, streptococcal infection is one of the most dangerous due to the development of internal organs and systems complications. This proposition justifies the need for systemic antibacterial therapy in patients with CT, when they are diagnosed with streptococcal infection, regardless of the presence of angina. *In vitro* studies showed that GABHS has good sensitivity to penicillin preparations. However, it is not always possible to achieve treatment targets in practice. Given that the duration of antibiotic therapy for streptococcal infection should be at least 10 days, it is difficult to achieve full medication adherence. In this regard, prolonged-release penicillins, such as Bicillin-5, gain ground. The article substantiates the use of this drug in CT, discusses a clinical case, which shows the medical history of a girl with coexistent affection with GABHS of the pharynx and vagina. Only 4-month administration of Bicillin-5 allowed to cure the patient, having achieved GABH eradication.

Keywords: chronic tonsillitis, acute tonsillopharyngitis, group A beta-hemolytic streptococci, antibiotics, antistreptolysin-O, prolonged penicillins

For citation: Mal'tseva G.S., Grinchuk O.N. Role of antibiotic therapy in the treatment of streptococcal infection *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):91-96. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-91-96.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический тонзиллит (ХТ) – это хроническое воспаление небных миндалин со всеми присущими ему патофизиологическими и морфологическими признаками, состоящими в угнетении неспецифических факторов естественной резистентности организма, нарушении гуморального и клеточного звеньев иммунитета [1, 2]. Возникновение ХТ обычно связывают с перенесенными ангинами. Однако развитию ХТ может предшествовать всего одна ангина, а иногда ангины в анамнезе могут и вовсе отсутствовать [3]. Наиболее доказанной в возникновении ХТ является этиологическая роль β -гемолитического стрептококка группы А (ГСА), который вызывает наиболее серьезные осложнения, как гнойные – паратонзиллярные абсцессы, медиастениты и т. д., так и негнойные, так называемые постстрептококковые – ревматическая лихорадка, гломерулонефрит. В связи с этим данные больные нуждаются в антибактериальной терапии. Однако общепринятые курсы пенициллинотерапии не всегда удовлетворяют пациента и врача. Отчасти это обусловлено низкой комплаентностью пациента при назначении ему 10-дневного курса оральных антибактериальных препаратов. Особую актуальность поэтому приобретает назначение пролонгированных пенициллинов внутримышечного введения.

В последние десятилетия в клинической картине ХТ, как и многих других хронических заболеваний, произошли изменения.

Анализ историй болезни 806 больных ХТ, обратившихся в наш институт за консультацией, показал, что только 1/5 больных (20,8%) имели в анамнезе ангины, причем больше 2 раз в году ангины встречались у 106 больных (13,2% от общего числа больных ХТ), у 56 (6,9%) ангины были 1–2 раза в год и у 6 (0,7%) больных ангины были менее 1 раза в год (табл.).

- **Таблица.** Частота ангин у больных ХТ по данным СПб НИИ ЛОР
- **Table.** Incidence of angina in patients with CT according to St. Petersburg Research Institute of ENT

Ангин	Количество больных	Частота жалоб в %
Отсутствие ангин	700	79,1
Частые ангины, из них:	168	20,8
• больше 2 раз в году	106	13,2
• 1–2 раза в год	56	6,9
• менее 1 раза в год	6	0,7

Анализ историй болезни 100 больных, госпитализированных в ЛОР-отделение городской инфекционной больницы им. И.С. Боткина с диагнозом «паратонзиллярный абсцесс», т. е. у больных с осложнениями ХТ, показал, что только 42% больных с паратонзиллярными абсцессами имели классическую картину ХТ, сопровождающуюся рецидивами ангин. У остальных 58% больных паратонзиллярные абсцессы возникли на фоне вялотекущего ХТ (периодические боли в горле без повышения температу-

ры, пробки в лакунах и т. д.). Только у 14% больных паратонзиллярному абсцессу предшествовала ангина или сопровождала его.

Эти данные подтверждают стертость клинической картины в течении ХТ. Таким образом, в настоящее время наиболее характерна безангинная форма ХТ, которая имеет место в 79,2% случаев данного заболевания. Безангинная форма ХТ характеризуется стертым началом, болезненными ощущениями в горле, выделением лакунарных пробок с неприятным запахом, различными функциональными расстройствами со стороны внутренних органов и систем. Тем не менее такая стертая форма заболевания может приводить к серьезным осложнениям, что четко прослеживается на примере больных с паратонзиллярными абсцессами.

В изменившихся условиях требуют пересмотра некоторые положения, касающиеся лечения ХТ. Это, прежде всего, касается антибактериальной терапии ХТ. До сих пор среди оториноларингологов бытует мнение о том, что системная антибактериальная терапия при ХТ может применяться только при обострениях, т. е. ангинах [4–6]. Однако преобладание в последние годы безангинной формы ХТ автоматически отсекает от этих больных такой важный раздел в лечении, как системная антибактериальная терапия.

Несправедливо забыта и преуменьшается роль стрептококковой инфекции в этиологии ХТ.

Наиболее доказанной является этиологическая роль ГСА [1, 7–9]. В настоящее время внимание оториноларингологов к стрептококковой инфекции заметно упало. Не всегда оправданное щадящее отношение к небным миндалинам как иммунному органу отодвинуло на второй план положение о том, что небные миндалины могут быть очагом инфекции (не только стрептококковой). Указанные факторы, по-видимому, служат причиной повышения частоты гнойных осложнений ХТ [5, 6, 10, 11]. Так, ГСА играет доминирующую роль в возникновении паратонзиллярных абсцессов. По данным разных авторов, в содержимом паратонзиллярных абсцессов ГСА обнаруживался в среднем в 30% случаев [12–14].

В то же время в последнее десятилетие отмечен рост стрептококковых заболеваний и появление тяжелых инвазивных форм стрептококковых инфекций: некротического фасциита и миозита, синдрома токсического шока, первичного перитонита, сепсиса [15–17]. Учитывая, что первичной локализацией ГСА является слизистая оболочка глотки и небные миндалины, особую актуальность приобретают исследования по своевременному выявлению и лечению стрептококковой инфекции.

Частота обнаружения ГСА при ХТ, по данным разных авторов, колеблется от 15 до 50% [18–20].

Для диагностики стрептококковой инфекции у больных ХТ наиболее часто используют микробиологические и иммунологические исследования. Микробиологические исследования включают посев и идентификацию культуры микроорганизмов. В последние годы в нашей стране зарегистрирован и применяется экспресс-тест для диагностики ГСА. Это особенно актуально при острых тонзил-

литах для решения вопроса об антибактериальной терапии. Однако наша практика использования стрепттеста показала частые ложноотрицательные результаты.

Иммунологическая диагностика стрептококковых инфекций чаще всего в общеклинических лабораториях ограничивается определением содержания антител к стрептолизину-О и гиалуронидазе. Истинные инфекции, вызванные стрептококком группы А, всегда вызывают специфический иммунный ответ – значительное повышение титра антител, по крайней мере к одному из внеклеточных стрептококковых антигенов [16]. Эти серологические реакции можно использовать для дифференцировки истинной инфекции и состояния носительства [21]. Определение антител к стрептолизину-О и другим экстрацеллюлярным энзимам имеет то преимущество в диагностике стрептококковых заболеваний, что они выявляются в чувствительных и специфических реакциях нейтрализации энзимов и не дают перекрестных реакций. Повышение содержания антистрептолизина-О (АСЛ-О) начинается обычно через 1–2 недели после возникновения инфекции; максимальные значения АСЛ-О, как правило, регистрируются через 3–5 недель от начала заболевания [22], возврат к нормальным величинам происходит через 2–6 месяцев. Однако прием антибиотиков в острую фазу инфекции значительно снижает выраженность иммунного ответа, и подъем содержания АСЛ-О может быть гораздо меньше [22].

Для выяснения обсемененности ГСА слизистой оболочки глотки и лакун небных миндалин у больных ХТ нами было проведено микробиологическое исследование материала от этих пациентов на базе Национального центра ВОЗ по стрептококкам и стрептококковым заболеваниям отдела молекулярной микробиологии ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН.

По результатам исследования β-гемолитические стрептококки были обнаружены в 46,0% на поверхности небных миндалин и слизистой оболочки глотки и в 40,0% – в содержимом лакун.

Несмотря на высокую частоту обнаружения β-гемолитических стрептококков, определение их групповой принадлежности показало, что ГСА встречался всего у 8,0% пациентов с ХТ. В то же время обнаружены такие нетипичные для ХТ группы гемолитических стрептококков, как В, С, G, F и негруппируемые.

Распределение β-гемолитических стрептококков по группам у обследованных нами больных ХТ представлено на *рисунке*.

В 65,2% случаев β-гемолитические стрептококки встречались в ассоциации с другими микроорганизмами, чаще всего с золотистым стафилококком – у 56,5% пациентов.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о высокой частоте обнаружения β-гемолитических стрептококков у больных ХТ как на поверхности небных миндалин и слизистой оболочки глотки, так и в лакунах небных миндалин. Важным аспектом проблемы является определение групповой принадлежности β-гемолитических стрептококков. Как правило, большинство бакте-

риологических лабораторий, когда исследуется материал из глотки и небных миндалин, ограничивается определением только стрептококков группы А. Наши исследования показали, что, наряду со стрептококком группы А, на слизистой глотки и лакунах миндалин при ХТ выявляются гемолитические стрептококки других групп – В, С, G, F и негруппируемые.

Обнаружение в глотке больных ХТ β-гемолитических стрептококков групп А, С, G, F и негруппируемых сопровождалось у большинства из них (80%) повышением содержания в крови АСЛ-О. Последнее обстоятельство свидетельствует о том, что все указанные группы гемолитических стрептококков могут рассматриваться как этиологические факторы, имеющие значение в возникновении и поддержании хронического воспалительного процесса в небных миндалинах. Кроме того, стрептококки групп С и G способствуют развитию осложнений, сходных с осложнениями, вызываемыми ГСА, в связи с чем отношение к ним со стороны врача должно быть более критичным, а по некоторым аспектам – таким же, как и к ГСА [23].

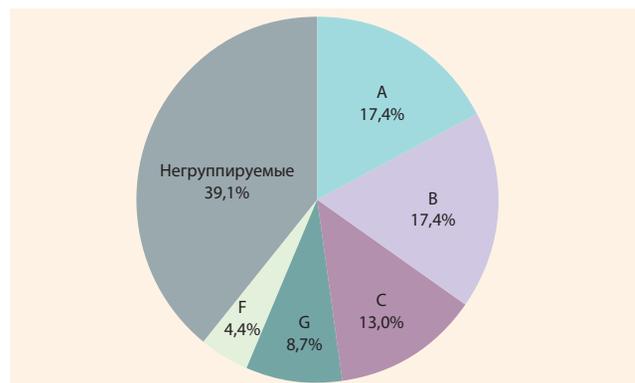
Таким образом, наши данные говорят об актуальности проблемы стрептококковой инфекции при ХТ. Как известно, стрептококковая инфекция является одной из самых опасных в плане развития осложнений со стороны внутренних органов и систем. Данное положение обосновывает необходимость системной антибактериальной терапии у больных ХТ при выявлении у них стрептококковой инфекции независимо от наличия ангин.

Целью антибактериальной терапии при хроническом стрептококковом тонзиллите является эрадикация ГСА, что не только ведет к ликвидации симптомов заболевания, но и предупреждает местные и общие осложнения.

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) – острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки. Первостепенное значение в этиологии среди бактериальных возбудителей имеет ГСА (*Streptococcus pyogenes*). С БГСА связано от 5 до 15% случаев острых тонзиллофарингитов во взрослой популяции и 20–30% – у детей [24]. В течение последних десятилетий был предложен ряд ориентировочных шкал

● **Рисунок.** Распределение β-гемолитических стрептококков по группам у больных ХТ

● **Figure.** Distribution of beta-hemolytic streptococci by groups in patients with CT



(шкалы Walsh, Breese, Centor) для балльной оценки вероятности стрептококковой инфекции и, соответственно, определения показаний к системной антибактериальной терапии.

Учитывая повсеместную высокую чувствительность ГСА к β-лактамам антибиотикам, препаратами I ряда для лечения всех форм заболеваний, вызванных ГСА, являются препараты пенициллина: пенициллин (феноксиметилпенициллин), аминопенициллины и оральные цефалоспорины. У пациентов с доказанной аллергией на β-лактамы антибиотики следует применять макролиды, а при непереносимости последних – линкозамиды.

Однако на практике мы нередко наблюдаем отсутствие эффекта от оральных пенициллинов. По данным разных авторов, частота неудач пенициллинотерапии ГСА-тонзиллитов составляет 24–30% и даже достигает 38% [25].

В 2011 г. одна из самых авторитетных общественных организаций в области антибактериальной терапии – Международное общество антимикробной химиотерапии выпустило 10 рекомендаций по антимикробной терапии. Один из важнейших пунктов в этом списке – рекомендация способствовать комплаентности пациента. К факторам, способствующим комплаентности лечения, можно отнести: кратность приема, короткий курс и хорошую переносимость [26]. Однако для лечения стрептококковой инфекции длительность курса антибактериальной терапии составляет не менее 10 дней. Известно, что более чем у половины пациентов на 4-й день болезни исчезает лихорадка и боль в горле, а концу 6 суток клиническая симптоматика ГСА-тонзиллита купируется практически полностью. В связи с этим многие больные самостоятельно прекращают прием антибиотика. По имеющимся данным, при назначении стандартной 10-дневной схемы пенициллинотерапии на 9-е сутки продолжали прием препарата всего лишь 8% больных [26].

Учитывая вышесказанное, особую актуальность приобретают антибиотики пролонгированного действия. Клиническими рекомендациями МЗ РФ «Острый тонзиллофарингит» 2016 г. рекомендовано при низкой комплаентности, а также при наличии в анамнезе у пациента или ближайших родственников ревматической лихорадки в качестве альтернативы курсу пероральной антибактериальной терапии использовать однократное внутримышечное введение бензатина бензилпенициллина (Бициллин-1) [27].

К антибактериальным средствам пролонгированного действия относится и хорошо известный препарат Бициллин-5 – комбинированный антибактериальный препарат, состоящий из бензатина бензилпенициллина (1200000 ЕД) и новокаиновой соли бензилпенициллина (300000 ЕД). Добавление последней во многом позволило ликвидировать выраженную болезненность, которой сопровождаются инъекции бензатина бензилпенициллина [27]. Бициллин-5 относится к бета-лактамам антибиотикам, которые подавляют синтез клеточной стенки бактерий. Препарат активен в отношении как грамположительных (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*

diphtheriae, *Bacillus anthracis*, *Clostridium* и др.), так и грамотрицательных микроорганизмов (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Treponema*). Препарат неэффективен при инфекциях, вызванных пенициллаза-продуцирующими бактериями.

Ключевой особенностью фармакокинетики Бициллина-5 является медленная скорость гидролиза и абсорбции из места внутримышечной инъекции, что обеспечивает пролонгированное (до 4 недель) действие препарата.

Терапевтическая эффективность бензатина бензилпенициллина и новокаиновой соли бензилпенициллина наглядно продемонстрирована результатами крупного рандомизированного открытого исследования на базе пяти клинических центров Конго, Кении и Нигерии. Исследование было посвящено превентивной антибиотикотерапии среди новорожденных детей с устойчивым тахипноэ в амбулаторных условиях. Тахипноэ рассматривалось как важнейший косвенный признак бактериальной инфекции. В исследовании приняли участие 2 333 детей в возрасте от 0 до 59 дней. Они были рандомизированы на две группы: 1 170 новорожденным назначалось сочетание прокаинаевой соли бензилпенициллина и гентамицина, другие же 1 163 ребенка получали амоксициллин перорально. Первичным исходом считалась неэффективность лечения к 8-му дню после начала терапии, констатируемая при объективном ухудшении самочувствия, развитии серьезных побочных эффектов (в т. ч. смерти), персистенции тахипноэ на 4-й день или его рецидиве к 8-му дню. В группе бензилпенициллина/гентамицина первичный исход был зафиксирован в 22% случаев, в группе амоксициллина – в 19% случаев. Разница рисков составила -2,6% (95% ДИ -6,0–0,8), что указывает на сопоставимую эффективность описанных двух антибактериальных схем [28].

Клиническими рекомендациями МЗ РФ по профилактике стрептококковой (группы А) инфекции при проведении антибактериальной терапии рекомендовано проведение экстренной профилактики лицам, контактировавшим с больными острым стрептококковым тонзиллитом, препаратами пенициллинового ряда. Для этого им вводят однократно внутримышечно Бициллин-5 (дошкольникам – 750000 ЕД, школьникам и взрослым – 1500000 ЕД) [29].

При необходимости более длительного лечения Бициллин-5 вводят внутримышечно: взрослым в дозе 1200000 ЕД + 300000 ЕД 1 раз в 4 недели, детям дошкольного возраста – 480000 ЕД + 120000 ЕД 1 раз в 3 недели, старше 8 лет – 960000 ЕД + 240000 ЕД 1 раз в 4 недели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенные данные говорят об актуальности проблемы стрептококковой инфекции при бактериальных инфекциях глотки и лимфоглоточного кольца. Учитывая, что стрептококковая инфекция являет-

ся одной из самых опасных в плане развития осложнений со стороны внутренних органов и систем, а также местных гнойных осложнений, при выявлении у больных стрептококковой инфекции необходимо проводить системную антибактериальную терапию независимо от наличия ангины. Диагностика стрептококковой инфекции должна базироваться на данных бактериологического и иммунологического исследований. Препаратами выбора для лечения данной категории больных являются препараты пенициллинового ряда и оральные цефалоспо-

рины. Однако, в связи с тем, что длительность курса антибактериальной терапии должна быть не менее 10 дней, комплаентность пациентов не всегда отвечает данному требованию. В случаях сомнительной комплаентности, а также при отсутствии эффекта от оральных пенициллинов следует назначать внутримышечное введение пролонгированного пенициллина.



Поступила / Received 30.09.2019
Отрецензирована / Review 18.10.2019
Принята в печать / Accepted 20.10.2019

Список литературы

1. Пальчун В.Т. Классификация и лечебная тактика при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):8-11. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-4668201332>.
2. Чистякова В.Р. Ангина и хронический тонзиллит (аналитический обзор). *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(1):68-76. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/1/030042-46682012122>.
3. Гофман В.В. Диагностика безангинной формы хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*. 2014;3(70):28-34. Режим доступа: http://www.entru.org/files/fj_rus_LOR_3_2014.pdf#page=28.
4. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Выбор антибиотика при обострении тонзиллита. *Медицинский совет*. 2015;(15):40-43. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/vybor-antibiotika-pri-obostrenii-tonzillita>.
5. Крюков А.И., Аксенова А.В., Захарова А.Ф., Чумаков П.Л., Жук Л.Г. Особенности эпидемиологии хронического тонзиллита в современных условиях оказания специализированной ЛОР-помощи. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):4-7. <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-4668201331/annotation>.
6. Косяков С.Я., Анготоева И.Б., Мулдашева А.А. Противоречивость современных представлений о проблеме хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2015;(3):35-39. doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-35-39.
7. Енин И.П., Батурич В.А., Шетинин Е.В., Карпов В.П., Енин И.В. Микрофлора небных миндалин при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(4):21-22. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/030042-4668201344/annotation>.
8. Карпова Е.П., Воробьева М.П. Этиотропная терапия тонзиллитов у детей. *Медицинский совет*. 2016;(18):46-50. doi: 10.21518/2079-701X-2016-18-46-50.
9. Салтанова Ж.Е. Хронический тонзиллит и его бактериальные возбудители. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2014;(2):206-212. Режим доступа: <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/94>.
10. Крюков А.И., Товмасыя А.С., Драбкина И.В., Мухина М.А., Жуховицкий В.Г. Роль микрофлоры в этиологии хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2010;(3):4-6. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22793150>.
11. Кондрашев П.А., Волков А.Г., Золотова Т.В. Паратонзиллиты. Современное состояние проблемы по материалам Ростовской клинической больницы уха, горла, носа. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):51-57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37051907>.
12. Солдатский Ю.Л., Денисова О.А., Булышко С.А. Особенности анамнеза и этиологии абсцессов глотки у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(5):12-14. doi: 10.17116/otorino201782512-14.
13. Куницкий В.С., Куликов А.В., Семенов С.А. Диагностика и лечение флегмон шеи. *Новости хирургии*. 2009;17(1):77-81. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17909995>.
14. Аксенова А.В., Шостак Н.А., Гусева О.А. Постстрептококковые заболевания в клинической практике. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(2):39-43. doi: 10.17116/otorino201681239-43.
15. Брико Н.И., Глушкова Е.В., Какорина Е.П., Никитин Н.В. Стрептококковая (группы А) инфекция в России: состояние проблемы и тенденции развития. *Журнал инфектологии*. 2019;11(1):7-16. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-7-16.
16. Брико Н.И., Глушкова Е.В., Дмитриева Н.Ф., Клейменов Д.А., Липатов К.В., Ещина А.С., Тимофеев Ю.М., Мирская М.А., Введенская О.В. Инвазивная стрептококковая инфекция (группы А) мягких тканей в хирургическом стационаре г. Москвы. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2013;68(6):15-20. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/invazivnaya-streptokokkovaya-infektsiya-gruppy-a-myagkih-tkaney-v-hirurgicheskom-statsionare-g-moskvy>.
17. Solak S., Ergonul O. Short communication: clinical predictors of group A beta hemolytic streptococci isolation in upper respiratory tract infections. *Mikrobiyol Bul*. 2005;39(3):333-337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16358493>.
18. Inci E., Karakullukcu B., Aygün G., Yaşar H., Enver O., Yağiz C. Fine-needle aspiration as a diagnostic tool for recurrent tonsillitis. *J Int Med Res*. 2003;31(4):307-311. doi: 10.1177/147323000303100408.
19. Rubinstein G., Bavdaz B., De Bunder S., Blázquez N. Incidence of Streptococcus pyogenes pharyngitis in Bariloche, Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2005;37(2):84-86. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16178462>.
20. LaPenta D., Rubens C., Chi E., Cleary P.P. Group A streptococci efficiently invade human respiratory epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(25):12115-12119. doi: 10.1073/pnas.91.25.12115.
21. Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. *Стрептококки и стрептококкозы*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 544 с.
22. Белов Б.С., Кузьмина Н.Н., Медынцева Л.Г. Профилактика острой ревматической лихорадки: современные аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):403-408. doi: 10.14412/1995-4484-2017-403-408.
23. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Grace L., Martin J.M., Beneden C.V. Clinica practice guideline for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1279-1282. doi: 10.1093/cid/cis847.
24. Яковлев С.В. Стратегия и тактика рационального применения антибиотиков. *Consilium medicum. Педиатрия*. 2017;(3):10-18. Режим доступа: http://antimicrob.net/wp-content/uploads/Konsilium_Pediatrica_Evraziyskie-rekomendacii_chast-2.pdf.
25. Bergman A., Werner R. Failure of children to receive penicillin by mouth. *N Engl J Med*. 1963;(268):1334-1338. doi: 10.1056/NEJM196306132682404.
26. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Рязанцев С.В., Гарашенко Т.И., Гуров А.В., Казанова А.В., Максимова Е.А. *Острый тонзиллофарингит. Клинические рекомендации*. М., 2016. 24 с. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR306%20Tonzillofaringit.pdf>.
27. Bycroft T.C., O'Connor T., Hoff C., Bohannon A. When choosing injectable penicillin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis, there is a less painful choice. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16(6):398-400. doi: 10.1097/00006565-200012000-00004.
28. African Neonatal Sepsis Trial (AFRINAST) group, Tshetu A., Lokanganga A., Ngema S., Engmann C., Esamai F., Gisore P., Ayede A.I., Falade A.G., Adejuyembe E.A., Anyabolu C.H., Wammanda R.D., Ejembi C.L., Ogala W.N., Gram L., Cousens S. Simplified antibiotic regimens compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and young infants with clinical signs of possible serious bacterial infection when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial. *Lancet*. 2015;385(9979):1767-1776. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62284-4.
29. Брико Н.И., Дмитриева Н.Ф., Клейменов Д.А., Ещина А.С., Миндлина А.Я., Марьин Г.Г., Глушкова Е.В., Донских А.А., Намазова-Баранова Л.С. *Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции. Федеральные клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2013. 41 с. Режим доступа: <http://profilaktika.ru/upload/iblock/9dc/9dc32ee2252d685d37b425a577e1ec4.pdf>.

References

1. Pal'chun V.T. Classification and therapeutic strategy for chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(3):8-11. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-4668201332>.
2. Chistiakova V.R. Sore throat and chronic tonsillitis (an analytical review). *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2012;77(1):68-76. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/1/030042-46682012122>.
3. Gofman V.V. Diagnostics of the chronic form tonsillitis without exhibits by exacerbations. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian otorhinolaryngology*. 2014;3(70):28-34. (In Russ.) Available at: http://www.entru.org/files/fj_rus_LOR_3_2014.pdf#page=28.
4. Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. The choice of antibiotic for exacerbation of tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(15):40-43. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-antibiotika-pri-obostrenii-tonzillita>.
5. Kriukov A.I., Aksenova A.V., Zakharova A.F., Chumakov P.L., Zhuk L.G. Peculiarities of epidemiology of chronic tonsillitis under current conditions of providing specialized aid to the patients presenting with ENT diseases. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(3):4-7. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-4668201331/annotation>.
6. Kosyakov S.Y., Agnotoeva I.B., Muldasheva A.A. The contradictory nature of current views on the problem of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(18):35-39. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-35-39.
7. Enin I.P., Baturin V.A., Shchetinin E.V., Karpov V.P., Enin I.V. Microflora of palatine tonsils in chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(4):21-22. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/030042-4668201344/annotation>.
8. Karpova E.P., Vorobieva M.P. Etiotropic therapy of tonsillitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(18):46-50. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-18-46-50.
9. Saltanova J. Chronic tonsillitis and its bacterial pathogens. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine Journal*. 2014;(2):206-212. (In Russ.) Available at: <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/94>.
10. Kriukov A.I., Tovmasian A.S., Drabkina I.V., Sukhina M.A., Zhukhovitskiy V.G. The role of microflora in etiology of chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2010;(3):4-6. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22793150>.
11. Kondrashov P.A., Volkov A.G., Zolotova T.V. Paratonsillitis. The present-day state of the problem according to Rostov Clinic of Ear, Nose, Throat Diseases. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian otorhinolaryngology*. 2019;18(1):51-57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37051907>.
12. Soldatsky Yu.L., Denisova O.A., Bulynko S.A. The specific features of the past medical history and etiology of pharyngeal abscess in the children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(5):12-14. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201782512-14.
13. Kunitsky V.S., Kulikov A.V., Semenov S.A. Diagnosis and treatment of phlegmon of the neck. *Novosti khirurgii = Surgery news*. 2009;17(1):77-81. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17909995>.
14. Aksenova A.V., Shostak N.A., Guseva O.A. The post-streptococcal diseases in the clinical practice. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;81(2):39-43. doi: 10.17116/otorino201681239-43.
15. Briko N.I., Glushkova E.V., Kakorina E.P., Nikitin N.V. Streptococcal (group A) infection in Russia: state of the problem and development trends. *Journal Infectology*. 2019;11(1):7-16. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-7-16.
16. Briko N.I., Glushkova E.V., Dmitrieva N.F., Klejmenov D.A., Lipatov K.V., Eschina A.S., Timofeev U.M., Mirskaja M.A., Vvedenskaja O.B. Invasive Streptococcal (Group A) Infection of Soft Tissues in a Moscow Surgical Hospital. *Vestnik RAMN*. 2013;68(6):15-20. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/invazivnaya-streptokokkovaya-infektsiya-gruppy-a-mygalkh-kaney-v-hirurgicheskoms-tatsionare-g-moskv>.
17. Solak S., Ergonul O. Short communication: clinical predictors of group A beta hemolytic streptococci isolation in upper respiratory tract infections. *Mikrobiyol Bul.* 2005;39(3):333-337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16358493>.
18. Inci E., Karakullukcu B., Aygün G., Yaşar H., Enver O., Yağiz C. Fine-needle aspiration as a diagnostic tool for recurrent tonsillitis. *J Int Med Res*. 2003;31(4):307-311. doi: 10.1177/147323000303100408.
19. Rubinstein G., Bavdaz B., De Bunder S., Blázquez N. Incidence of Streptococcus pyogenes pharyngitis in Bariloche, Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2005;37(2):84-86. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16178462>.
20. LaPenta D., Rubens C., Chi E., Cleary P.P. Group A streptococci efficiently invade human respiratory epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(25):12115-12119. doi: 10.1073/pnas.91.25.12115.
21. Pokrovskiy V.I., Briko N.I., Ryapis L.A. *Streptococci and streptococcoses*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 544 p. (In Russ.)
22. Belov B.S., Kuzmina N.N., Medyantseva L.G. Prevention of acute rheumatic fever: current aspects. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):403-408. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2017-403-408.
23. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Grace L., Martin J.M., Beneden C.V. Clinica practice guideline for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1279-1282. doi: 10.1093/cid/cis847.
24. Yakovlev S.V. Strategy and tactics of rational use of antibiotics. *Consilium medicum. Pediatrics*. 2017;(3):10-18. (In Russ.) Available at: http://antimicrob.net/wp-content/uploads/Consilium_Pediatriya_Evraziyskie-rekomendacii_chast-2.pdf.
25. Bergman A., Werner R. Failure of children to receive penicillin by mouth. *N Engl J Med*. 1963;(268):1334-1338. doi: 10.1056/NEJM196306132682404.
26. Polyakov D.P., Karneeva O.V., Ryazantsev S.V., Garashchenko T.I., Gurov A.V., Kazanova A.V., Maksimova E.A. Acute tonsillopharyngitis. Clinical recommendations. Moscow, 2016. 24 p. Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR306%20Tonzillofaringit.pdf>.
27. Bycroft T.C., O'Connor T., Hoff C., Bohannon A. When choosing injectable penicillin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis, there is a less painful choice. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16(6):398-400. doi: 10.1097/00006565-200012000-00004.
28. African Neonatal Sepsis Trial (AFRINEST) group, Tshetu A., Lokangaka A., Ngaima S., Engmann C., Esamai F., Gisore P., Ayede A.I., Falade A.G., Adejuyigbe E.A., Anyabolu C.H., Wammanda R.D., Ejemi C.L., Ogala W.N., Gram L., Cousens S. Simplified antibiotic regimens compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and young infants with clinical signs of possible serious bacterial infection when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial. *Lancet*. 2015;385(9979):1767-1776. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62284-4.
29. Briko N.I., Dmitrieva N.F., Klejmenov D.A., Eschina A.S., Mindina A.Ya., Mar'in G.G., Glushkova E.V., Donskikh A.A., Namazova-Baranova L.S. *Prevention of (group A) streptococcal infection. Federal clinical guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2013. 41 p. (In Russ.) Available at: <http://profilaktika.ru/upload/iblock/9dc/9dc32ee2252d685d37bb425a577e1ec4.pdf>.

Информация об авторах:

Мальцева Галина Семеновна, д.м.н., ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: g.s.maltseva@gmail.com

Гринчук Оксана Николаевна, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: oksana.grinch@yandex.ru

Information about the authors:

Galina S. Maltseva, Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary, Federal State Budget Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9 Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: g.s.maltseva@gmail.com
Oksana N. Grinchuk, Junior Researcher, Federal State Budget Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9 Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: oksana.grinch@yandex.ru

Лечение острых ринитов у детей

С.В. Рязанцев

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

Острые риниты – одни из самых распространенных заболеваний детского возраста. Основной причиной возникновения острых ринитов у детей является риновирусное инфицирование слизистой оболочки полости носа. Не менее значимым фактором является воздействие аллергенов. Но тема аллергического ринита весьма многогранна и заслуживает отдельного разговора, поэтому вопросы этиопатогенеза и лечения аллергических ринитов в данной работе рассматриваться не будут.

Острый ринит является наиболее частым симптомом ОРВИ, который требует особого внимания врача. Дети до 3 мес. могут дышать только носом, поэтому насморк осложняется нарушениями сна и питания ребенка, часто становится причиной отказа от грудного вскармливания и даже дыхательной недостаточности.

К основным симптомам острого ринита относятся: расстройство общего состояния, выделения из носа и затруднение носового дыхания. Эти симптомы могут быть выражены в различной степени в зависимости от стадии заболевания.

Можно выделить три стадии острого ринита:

- I – сухая стадия раздражения;
- II – стадия серозных выделений;
- III – стадия слизисто-гнойных выделений.

При острых респираторных инфекциях (ОРИ) вирусы (аденовирусы, риновирусы и др.) воздействуют на слизистую оболочку полости носа, нарушая систему мукоцилиарного клиренса.

Происходит это в первую очередь на фоне снижения общей и местной резистентности организма и общего и местного переохлаждения.

Проникновение вируса при ОРИ в слизистую оболочку полости носа приводит к снижению иммунитета под воздействием вирусной инфекции и увеличению количества рецепторов для прикрепления инфекционных агентов (*H. influenzae*, *S. aureus* и др.). Далее происходит активное прикрепление бактерий к эпителию дыхательных путей и развитие вторичной бактериальной инфекции. Таким образом, вирусы нарушают мукоцилиарный клиренс и способствуют колонизации бактериальной флоры (рис. 2).

Основной целью терапии острого ринита является эффективное устранение отека слизистой носа, которое позволяет предотвратить бактериальные осложнения (рис. 3).

Отек слизистой оболочки полости носа может привести к отеку устья слуховых труб, вплоть до их полного закрытия. В свою очередь это может привести к нарушению аэрации барабанной полости, резкому падению давления в ней, что является причиной ощущения заложенности уха и появления болезненных (иногда значительно) ощущений.

Рисунок 1. Патогенез острого ринита

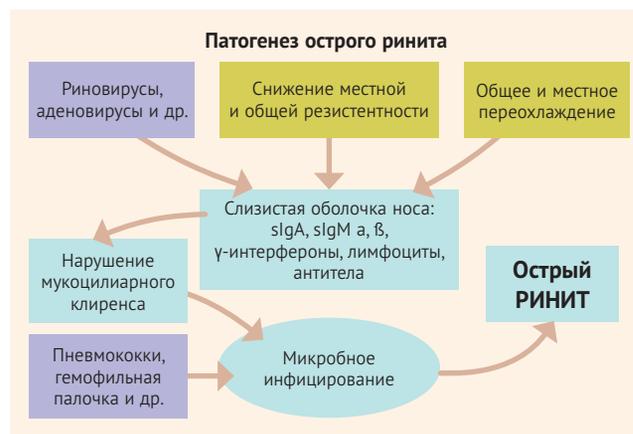


Рисунок 2. Инфицирование вирусом

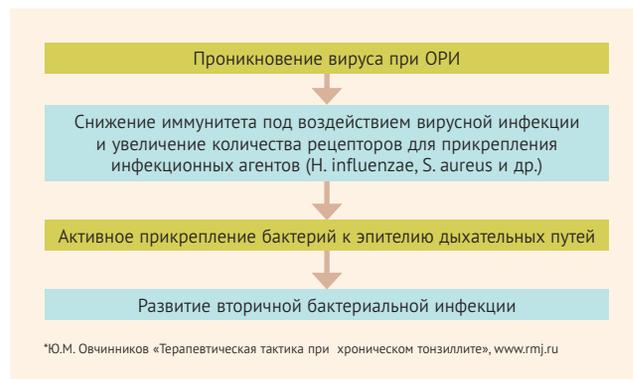
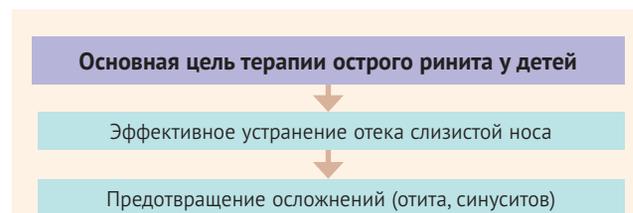
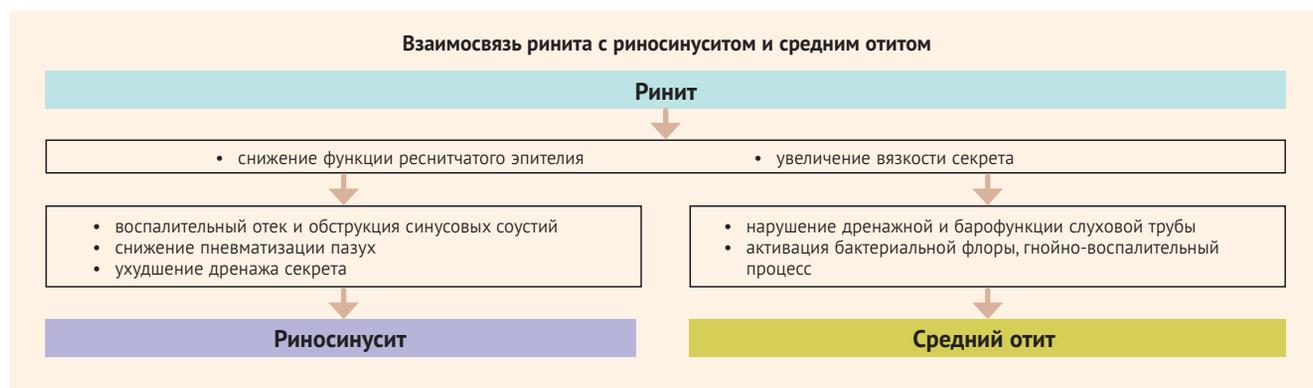


Рисунок 3. Цели терапии острого ринита



● **Рисунок 4.** Этиопатогенетическая связь острого ринита с синуситом и средним отитом

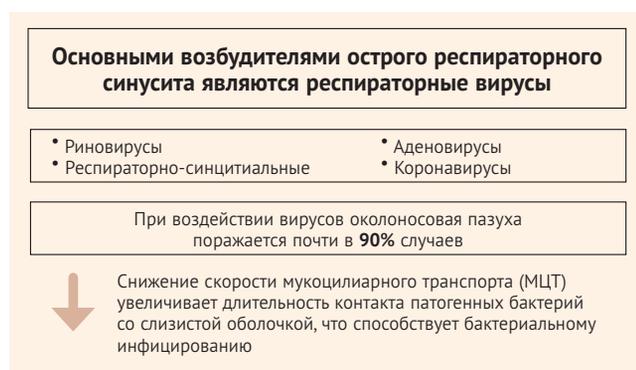


Отек слизистой оболочки полости носа может также явиться причиной нарушения аэрации околоносовых пазух. Если вовремя не принять меры к снижению отека слизистой оболочки полости носа и не разблокировать устье слуховой трубы, это может привести к возникновению острых синуситов и острых отитов (рис. 4).

При воздействии вирусов околоносовая пазуха поражается почти в 90% случаев (рис. 5).

Снижение скорости мукоцилиарного транспорта (МЦТ) увеличивает длительность контакта патогенных бактерий со слизистой оболочкой, что способствует бактериальному инфицированию.

● **Рисунок 5.** Этиология острого риносинусита



● **Рисунок 6.** Механизм действия деконгестантов



Свободное носовое дыхание – ключ к решению многих проблем, вызванных ОРВИ. Поэтому в лечении острых ринитов большое значение имеет применение сосудосуживающих препаратов, в основном топических деконгестантов (рис. 6).

Избыточное назначение топических вазоконстрикторных препаратов может приводить к: ятрогенным ринитам, угрозе передозировки, синдрому рикошета, хроническому медикаментозному риниту.

В практике врачи часто используют назначение системных деконгестантов (фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин). Индивидуальная переносимость α-адреномиметиков значительно варьирует, однако считается, что эти препараты в меньшей степени действуют на заложенность носа, чем местные деконгестанты, при этом не вызывают «рикошетной» вазодилатации, развития медикаментозного ринита.

Их применение может сопровождаться следующими побочными эффектами: бессонницей, тахикардией и раздражительностью; возможно появление головной боли.

Наряду с применением вазоконстрикторных препаратов в лечении острых ринитов возможно применение препаратов серебра.

Начало медицинского применения серебра теряется в глубине веков. Заметив благотворное влияние «серебряной» воды, люди использовали самые разные способы ее получения. В Индии в 5 веке до н. э. в воду погружали раскаленный серебряный меч, хранили жидкости в серебряных сосудах. В Древнем Египте серебряную пластинку прикладывали к поверхности с целью ее обеззараживания. По прошествии времени люди открывали для себя все новые свойства серебра.

В средневековой медицине использованию препаратов серебра уделялось большое внимание. Авиценна (X в.) использовал серебряные опилки для активации дыхания. Парацельс (XIV в.), знаменитый алхимик, оставил множество разнообразных рецептов на основе серебра, некоторые из которых актуальны и в наши дни. Этот список имен и открытий в области действенных свойств серебра можно продолжать бесконечно.

● **Рисунок 7.** Механизм действия препаратов серебра



На рубеже XIX–XX столетий ученые начали изучать полезные свойства серебра лабораторными методами. К сожалению, открытие пенициллина в 1928 г. на несколько десятилетий отодвинуло эти исследования на второй план. Впоследствии выяснилось, что антибиотики широкого спектра действия вызывают гибель до 500 видов бактерий, в то время как протеинат серебра губительно действует на значительно большее число патогенных микроорганизмов.

В аптечные прописи протеинат серебра вошел с 1964 г. в форме 2% раствора. За годы практики он зарекомендовал себя как высокоэффективное средство и получил положительные отзывы специалистов.

Протеинат серебра содержит ионы серебра. В сухом концентрате серебро неактивно, при смешивании с водой образуется коллоидный раствор с активными ионами металла. Эффективность препарата определяется его составом и механизмом действия ионов серебра, проникающих внутрь бактериальной клетки и прекращающих (тормозящих) ее жизнедеятельность. Единственным недостатком протеината серебра оставалась его труднодоступность – из-за ограниченного аптечного выпуска и малого срока годности (14 дней).

Механизм действия препаратов серебра заключается в следующем:

- Ионы серебра сорбируются на поверхности бактериальной клетки и проникают внутрь этой клетки.
- Далее ионы серебра ингибируют ферменты дыхательной цепи и тем самым разобщают процессы окисления и окислительного фосфорилирования.

● **Рисунок 8.** Микрофлора полости носа, чувствительная к препаратам серебра



■ Также ионы серебра атакуют ДНК бактерий и препятствуют их размножению (рис. 7).

Благодаря этим внутриклеточным механизмам в медицинской практике последних 50 лет устойчивости бактерий к препаратам серебра не проявлялось.

В 2013 г. была разработана и запатентована инновационная форма выпуска протеината серебра – таблетка для приготовления раствора. Именно она входит в стандартизированный комплект для индивидуального приготовления 2% раствора протеината серебра – лекарственного препарата Сиалор® и является первым¹ протеинатом серебра с подтвержденной безопасностью и клинической эффективностью.

Благодаря промышленному выпуску и длительному сроку годности (2 года) Сиалор® можно приобрести практически повсеместно.

В многочисленных исследованиях была показана высокая чувствительность микрофлоры полости носа к препаратам серебра. Практически все представители патогенной бактериальной флоры носовой полости, вызывающие острые риниты и их осложнения, чувствительны к препаратам серебра.

Установлено, что патогенная микрофлора более чувствительна к ионам серебра, чем непатогенная, что позволяет протеинату серебра воздействовать избирательно, не нарушая естественные процессы.

¹ Карлова Е.П., Наумов О.Г., Бурлакова К.Ю., Бычкова О.В., Царева А.И., Беруль А.Ю., Морозов Н.В. Применение антисептических препаратов в симптоматической терапии ринита и острого назофарингита у детей. Практика педиатра. 2019;(2):28-32.

Благодаря этому Сиалор® не вызывает нарушения баланса нормальной микрофлоры слизистой оболочки полости носа.

Следует отметить, что, в отличие от деконгестантов, практически мгновенно облегчающих состояние пациента за счет снятия отека, раствор серебра действует медленно. Но действие это не симптоматическое, а патогенетическое, направленное на эрадикацию патогенной флоры.

Кроме того, благодаря действию обволакивающей защитной пленки из альбуминатов серебра на мерцательный эпителий слизистой оболочки полости носа Сиалор® способствует процессам регенерации.

Сиалор® для лечения насморка полезно и правильно использовать, если ринит сопровождается гнойными выделениями из носа, осложняется фарингитом и вызван патологической бактериальной флорой.

Если же причина ринита – вирус, то носовые капли Сиалор®, полностью уничтожая бактериальную флору, обеспечивают комфортные условия существования вирусам, которые находятся с бактериями в конкурентных отношениях. Определить характер ринита можно довольно просто: прозрачные, жидкие, обильные выделения из носа характерны для вирусного насморка, а насморк, вызванный бактериальной флорой, сопровождается выделением зеленой гнойной слизи. Именно такой ринит чаще всего при отсутствии адекватного лечения переходит в гайморит.

Поэтому применение препарата при гнойном насморке показано и оправданно, а при вирусном – нет.

Следует обратить внимание на то, что применение препарата Сиалор® при ринитах не всегда имеет однозначное действие. Сиалор® не эффективен при лечении поллинозов и других аллергических ринитов, препарат даже противопоказан при данных заболеваниях вследствие высокой аллергенности.



Информация об авторе:

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе с регионами, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

Information about the authors

Sergey V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research Coordination Relationships with Regional Authorities, Federal State Budget Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 9 Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

Биорегуляционная системная медицина: от теории к практике

И.Н. Холодова

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

В Москве впервые прошел Всероссийский форум, посвященный Биорегуляционной Системной Медицине (БрСМ) – новому направлению современной медицины. В форуме приняли участие врачи из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Екатеринбурга и Челябинска, а также эксперты из Германии, разработавшие теоретические аспекты БрСМ.

Особый интерес вызвал доклад глобального директора по медицинским вопросам и научным исследованиям, Biologische Heilmittel Heel GmbH, Германия, А. Смит, которая осветила исторические аспекты возникновения БрСМ. В последующих докладах выступающих было подчеркнуто, что БрСМ включает в себя основные принципы системной медицины, но при этом идет дальше, используя собственные ауторегуляторные возможности организма в качестве основного фокуса терапевтического воздействия. Были продемонстрированы исследования, посвященные изучению механизма действия препаратов данного метода, которые открывают перспективы для широкого использования их в практической медицине. На форуме работали две секции: «Респираторные инфекции» и «Заболевания опорно-двигательного аппарата», в ходе которых велись активные обсуждения различных клинических случаев. Председатели секций и ведущие российские эксперты рассказали о своем опыте использования биорегуляционного подхода в лечении различных заболеваний, а также поделились данными экспериментальных исследований и своими мнениями относительно будущего БрСМ в России. В заключительной части форума была отмечена удовлетворенность произошедшим событием, высказано общее пожелание о необходимости развития теории и практики БрСМ в России, а также отмечено, что данные встречи должны быть регулярными и проводиться в различных городах России.

В последние десятилетия многие врачи обращаются к БрСМ, которая интенсивно развивается, открывая новые возможности в диагностике и лечении острых и хронических заболеваний. основополагающим принципом данного направления медицины является холистический подход, т. е. восприятие человека как целого и поддержка функционирования его биосистемы организма путем использования собственных защитных и физических факторов (биорегуляция). Согласно принятым в БрСМ представлениям, излечение пациента возможно только с помощью комплексного подхода, способного воздействовать на внутрисетевые нарушения, вследствие чего практически полностью устраняется действие множества патогенных факторов. Вопросам теории и практики данного подхода и был посвящен форум, в котором приняли

участие российские и зарубежные специалисты в области травматологии, ортопедии, педиатрии и аллергологии.

Форум стал местом встречи всех, кто интересуется данной проблемой. В нем приняли участие врачи из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Екатеринбурга и Челябинска, а также специалисты из Германии, разработавшие теоретические аспекты БрСМ [1].

Большой интерес вызвал доклад глобального директора по медицинским вопросам и научным исследованиям А. Смит, которая осветила исторические аспекты возникновения БрСМ. Основы данного направления медицины заложил более полувека назад в Германии доктор Х.Х. Реккеверг (гомтоксикология – учение о воздействии токсических веществ на организм человека) [2]. Доктор А. Смит подчеркнула, что влияние социальных, экономических и экологических факторов благоприятствует увеличению распространенности хронических заболеваний, таких как ожирение, гипертония, сахарный диабет II типа, рак. Приобретенные заболевания в целом имеют две особенности – нарушенный гомеостаз и хроническое воспаление, с которыми организму человека справиться трудно, т. к. быстрые темпы изменения среды обитания человека намного опережают способности его организма и скорость к генетической адаптации, искажая и нарушая равновесие во многих регуляторных реакциях, например воспаления, что приводит к развитию, прогрессированию и хронизации заболевания. Таким образом, любое заболевание можно рассматривать как следствие дисрегуляторных нарушений. Поэтому привычная для нас редукционистская модель, которая лежит в основе постановки диагноза, лечения и создания лекарственных средств (симптом → пораженный орган → врач-специалист → ведущий патомеханизм → терапевтическая мишень → лекарственная молекула, подавляющая мишень), уже недостаточна. Биорегуляционная медицина включает в себя основные принципы системной медицины, но при этом идет дальше, используя собственные ауторегуляторные возможности организма в качестве основного фокуса терапевтического воздействия [3].

В рамках Форума также был представлен доклад доктора Бернда Зайльхаймера (руководитель отдела исследований в области БрСМ, Heel GmbH, Германия), посвященный современным направлениям исследований в компании Heel. Комплексные препараты Heel содержат большое количество активных компонентов в низких физиологических концентрациях, что делает сложным изучение фармакокинетики, поэтому компания активно использует новые технологии для уточнения механизма действия данных лекарственных средств. В качестве примера Б. Зайльхаймер

продемонстрировал исследования в области изучения механизма действия Траумель С (Tr14) при заживлении ран и воспалении с позиции геномики [4]. Была разработана экспериментальная модель на животных (мыши), с помощью которой и изучали действие препарата. Данное исследование впервые продемонстрировало изменения экспрессии набора генов в результате воздействия многокомпонентного многоцелевого лечения в контексте сложного физиологического процесса. Это одно из крупнейших исследований RNA-seq, проведенных в области заживления ран, завершённых на сегодняшний день, и первое, включающее многокомпонентную терапию. Применение Tr14 выявило многочисленные и статистически значимые изменения в трех группах геной онтологии, имеющих большое значение для заживления ран (ответ на ранение, ответ на цитокины и сокращение мышц/ран). Было показано, что механизм действия Tr14 – преимущественное влияние на регуляцию дифференцировки и подвижность клеток, что способствует плюрипотентности клеток, миграции клеток и тканевой организации в процессе заживления ран. Таким образом, Траумель С активирует разрешающие воспаление факторы, т. е. приводит воспаление к завершению физиологичным путем. НПВС полностью блокирует ЦОГ, а следовательно, синтез ряда медиаторов, необходимых для дальнейшей продукции проразрешающих факторов и способствующих разрешению воспаления. Ингибирование синтеза проразрешающих медиаторов может стать фактором хронизации воспалительного процесса.

Подобные исследования открывают огромные перспективы в понимании механизма действия препаратов БрСМ, а следовательно, и их более широкого использования для эффективного лечения пациентов с различной патологией.

В перерыве российские специалисты обменялись мнениями о прослушанных докладах экспертов из Германии. «Современная идеология медицины – это идеология, которая выстроена на четырех основополагающих моментах: предиктивная, превентивная, персонализированная и партисипативная терапия, т. е. содружество между врачом и пациентом. Отсюда и начинается вся биорегуляция. Ведь главное в медицине – это понимание, кого мы лечим, зачем лечим и чего мы хотим достичь», – прокомментировала И.С. Дыдыкина, к.м.н., врач-ревматолог. Теория и практика БрСМ очень хорошо встраиваются в эту систему и направлены именно на достижение основной цели – сохранение и поддержание здоровья населения.

Кроме того, было отмечено, что на данный момент в области БрСМ намечаются позитивные тенденции развития: появление новых общедоступных данных, активная научная работа, описание результатов новых исследований. «То, что сегодня складывается такая интересная научная работа в области БрСМ, позволяет нам увидеть очень серьезные исследования и дает нам – медицинским специалистам – возможность роста», – поделился своим мнением М.А. Страхов, к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач травматолог-ортопед.

«Огромное значение для современной медицины имеют исследования немецких коллег, посвященные

механизму действия препарата Траумель С с учетом воздействия на факторы воспаления и экспрессии генов», – отметила д.м.н., профессор из Казани А.И. Сафина. Данные экспериментальные исследования с позиции современной генетики и иммунологии позволяют понять, как происходит сетевое воздействие на организм средств БрСМ.

Далее форум разделился на две секции: «Респираторные инфекции» и «Заболевания опорно-двигательного аппарата», в ходе которых велись активные обсуждения представленных клинических случаев. Председатели секций и ведущие российские эксперты рассказали о своем опыте использования биорегуляционного подхода в лечении различных заболеваний, а также поделились данными экспериментальных исследований и своими мнениями относительно будущего БрСМ в России.

Секцию, посвященную проблеме лечения острых респираторных инфекций (ОРИ), открыл доклад одного из председателей секции д.м.н., профессора РМАНПО (Москва) Холодовой И.Н. В своем докладе она отметила, что в настоящее время во всем мире наблюдается рост ОРИ, имеются определенные особенности ее течения и агрессивность терапии с формированием устойчивости к препаратам. Было подчеркнуто, что за последнее десятилетие, к сожалению, несмотря на огромное количество затрат на профилактику и лечение, сохраняется высокий уровень заболеваемости, причем регистрируется увеличение среднетяжелых и тяжелых форм ОРИ. Основные проблемы неэффективности терапии связаны с отсутствием комплексного подхода, который воздействует на этиологический фактор, на звенья патогенеза воспалительного процесса и позволяет повысить защитные силы организма! Нет индивидуального подхода к больному, не учитываются его конституциональные особенности, нет разработанных программ по реабилитации ребенка после перенесенного ОРИ, а также адекватных протоколов профилактического лечения. Все это становится возможным при использовании терапевтических подходов БрСМ. Биорегуляционный метод обеспечивает учет индивидуальных особенностей ребенка, системное воздействие на нарушенные связи в организме. Препараты, используемые в БрСМ, обладают противовирусным, противовоспалительным, иммуномодулирующим действием, что неоднократно показано в экспериментах с животными, клетками и в клинике при лечении пациентов. Кроме этого, к данным препаратам не развивается резистентность, при их использовании формируется адаптивный иммунитет, осуществляется саморегуляция. Они безопасны, отсутствуют побочные действия, имеется возможность создания персонализированных реабилитационных программ. И.Н. Холодова на примере препарата Энгистол®, который является базисным средством при лечении любых форм ОРИ, показала его клиническую эффективность, опираясь на международные клинические исследования и собственный опыт [5]. В клинических исследованиях было показано, что Энгистол® так же эффективен в лечении инфекций верхних дыхательных путей, как и классическая стандартная терапия, но облегчает симптомы быстрее (улучшение в течение 3 дней у 77,1% по сравнению с 61,7% в контрольной группе). Ни в одном исследова-

нии не было обнаружено каких-либо значимых побочных и токсических действий у данного препарата. Живой интерес вызвала часть доклада, посвященная симптоматической терапии ОРИ в зависимости от типа конституции ребенка (аллергический, нейроартритический, лимфатико-гипопластический типы). Было продемонстрировано, как комплексная терапия средствами БрСМ способна быстро и эффективно справиться с течением ОРИ и предупредить развитие различных осложнений. Детям с аллергическим и лимфатико-гипопластическим типами конституции при первых симптомах ОРИ на фоне Энгистола необходимо сразу назначать свечи Вибуркол и Эуфорбиум композитум спрей в нос; детям с нейроартритическим типом показано назначение Энгистола и Гиреля одновременно.

Подводя итог, Холодова И.Н. подчеркнула, что раннее включение (первые двое суток заболевания) препаратов в схему лечения позволяет: существенно снизить риск развития бактериальных и вирусных суперинфекций, избежать осложнений; воздействовать на все звенья инфекционного процесса; сократить длительность заболевания; уменьшить частоту назначения антибактериальных препаратов, избежать развития резистентности, токсических и аллергических явлений, полипрагмазии; уменьшить частоту ОРИ; добиться высокого комплаенса с родителями.

Активный отклик участников получило сообщение сопредседателя секции д.м.н., профессора Ханферьяна Р.А. (РУДН, Москва), посвященное экспериментальным исследованиям определения свойств и механизма действия препарата Энгистол® [6, 7]. В своем докладе он обратился к исследованиям эффективности препарата *in vivo* на мышинной модели с респираторной вирусной инфекцией (оценка прямого иммуномодулирующего действия). Ханферьян Р.А. отметил, что приводит к развитию ИВДП могут более 200 типов вирусов, в некоторых случаях причиной становятся другие инфекционные агенты. Однако наиболее распространенными возбудителями являются риновирусы, на долю которых приходится более 50% ИВДП. В большинстве случаев вирусные инфекции вызывают дисбаланс в системе соотношения Th1 и Th2 в пользу преобладания Th2, что приводит к нарушению работы иммунной системы и запускает воспалительный процесс. Для того чтобы успешно бороться с инфекцией, необходимо наличие нескольких условий: нормально функционирующий эпителий слизистой (оптимальный сценарий); активация механизмов врожденного иммунного ответа на вирус; запуск адаптивного иммунного ответа с доминированием Th1-клеток.

На экспериментальной модели мышей, инфицированных риновирусом с последующим развитием воспаления в легких, было показано, что введение им препарата Энгистол® стимулировало активность альвеолярных макрофагов; снижало инфицирование эпителиальных клеток вирусами; снижало продукцию провоспалительных цитокинов и инфильтрацию легких клетками воспаления. Все это приводило к уменьшению степени развития РСВ-индуцированного воспаления в *in vivo* модели на линейных мышях. Было обнаружено, что основной эффект Энгистола® обусловлен его иммуномодулирующей актив-

ностью вследствие активации альвеолярных макрофагов как первой линии иммунной защиты.

Кроме этого, экспериментально было доказано, что данный препарат ингибирует репликацию ряда вирусов (вирус гриппа А, РСВ-14, ВПГ-1, аденовирус-5, РСВ) вследствие непосредственного взаимодействия с вирусными фрагментами; стимулирует фагоцитарную активность гранулоцитов человека и активность Т-лимфоцитов, вырабатывающих ИФН-γ4; повышает секрецию ИФН 1-го типа.

В заключение Ханферьян Р.А. отметил, что необходимы дальнейшие исследования с использованием современных методов (например, количественная ПЦР), которые будут способствовать лучшему пониманию механизма действия как препарата Энгистол®, так и других комплексных препаратов.

Последующие выступления были посвящены вопросу эффективности применения средств БрСМ в практическом здравоохранении. Особый интерес вызвали сообщения об опыте применения данных препаратов с разбором клинических случаев.

Т.Н. Сырьева (Москва), к.м.н., доцент, рассказала о возможности использования комплексных препаратов у пациента (ребенок 7 лет) с герпетической ангиной. Известно, что средства официальной медицины, как правило, плохо справляются с данной проблемой. Сырьева Т.Н. с учетом клинической картины и особенностей больного назначила следующую терапию:

- Теплое обильное питье до 1,5 л/сут под контролем диуреза.
- Энгистол®, 1 таблетка каждые 15 минут на протяжении 2 часов, затем по 1 таблетке х 3 р/д.
- Ангин-Хель, 1 таблетка х 3 р/д (до исчезновения болей в горле).
- Эуфорбиум® композитум Назентропфен С спрей в каждый носовой ход 3–4 раза в день после промывания носа солевыми растворами (через 5 мин.) до окончания ринита.

Эффект от назначенной терапии наступил быстро, уже на 2-е сут., а регресс симптомов интоксикации и болей в горле – на 4-е сут. На 7-й день все клинические проявления были купированы. Рекомендовано продолжить прием Энгистола по 1 таблетке 3 раза в день 4 недели для восстановления иммунитета.

А.Н. Александров (Санкт-Петербург), к.м.н., поделился опытом применения спрея Эуфорбиум композитум Назентропфен С при затянувшемся течении гайморита у пациентки 42 лет. На момент осмотра женщина болела уже более 1 месяца, принимала терапию из деконгестантов, муколитиков, интраназальных кортикостероидов, антибиотиков со сменой препарата, из манипуляций назначалось перемещение по Проэццу. Тем не менее состояние не улучшалось, при пункции верхней пазухи через 14 дней определено гнойное отделяемое. Была назначена схема: Эуфорбиум композитум Назентропфен С, деконгестанты, муколитики и антигистаминный препарат. Через 5 сут. терапии при пункции гнойного отделяемого не обнаружено. Далее проводилась монотерапия спреем Эуфорбиум композитум Назентропфен С.

А.Г. Коробкина (Екатеринбург), к.м.н., рассказала об опыте применения биорегуляционных препаратов у

пациента (ребенок 4 года) после неэффективности 7-дневной стандартной терапии, назначенной участковым педиатром, с диагнозом «Острый ринофарингит, острый двусторонний евстахиит. Аденотонзиллярная гипертрофия лимфоидной ткани на фоне течения вирусно-бактериальной инфекции». Предложенная терапия:

■ Вибуркол по 1 свече 2 раза в день ректально до исчезновения лихорадки.

■ Туалет носа физиологическим раствором 3 раза в день.

■ Эуфорбиум композитум Назентропфен С по 1 дозе 3 раза в день в каждый носовой ход до нормализации носового дыхания.

При повторном осмотре через 7 дней отмечена нормализация состояния и купирование клинических симптомов.

Доктор А.Э. Шахназаров из Санкт-Петербурга сообщил о применении препарата Траумель С у пациентов после эндоназальных вмешательств. Как правило, около 65% пациентов испытывали дискомфорт в послеоперационном периоде. Жалобы (зуд и покраснение кожи преддверия носа, мокнутие в области преддверия носа, слизистые выделения, заложенность носа) сохранялись и после удаления тампонов из полости носа.

Кроме того, наличие передней тампонады в раннем послеоперационном периоде неблагоприятно влияло на физическое состояние пациентов, снижая тем самым качество жизни.

Сама повязка и выделения из носовых ходов могут служить причиной возникновения воспалительных изменений в преддверии носа, что может негативно сказаться на результате хирургического вмешательства. Частота инфекций при условно «чистых» вмешательствах составляет менее 10%. Применение Траумеля С в таблетках и в виде геля в послеоперационном периоде ускоряло сроки редукции болевого синдрома, отека, функциональных показателей носа и других признаков реактивного воспаления носа.

Доктор О.Н. Сопко (Санкт-Петербург) представила данные об эффективном применении Эуфорбиум композитум Назентропфена С при дисфункции слуховой трубы.

На прием обратилась женщина 43 лет с жалобами на аутофонию, заложенность уха, ощущение движения воздуха в ухе. Анамнез: больна 6 месяцев, неоднократно проходила курсы консервативной терапии амбулаторно, без эффекта. Выявлен синдром зияния слуховой трубы. Длительное назначение средства Эуфорбиум композитум Назентропфен С улучшало клиническую картину и способствовало редукции основных жалоб.

Каждый из выступающих отметил, что применение биорегуляционных препаратов приводит к быстрому наступлению терапевтического эффекта при отсутствии каких-либо побочных действий.

В целом в клинической практике при терапии синуситов применяются Траумель®С в таблетках/каплях по 1 дозе 3 раза в день и Эуфорбиум композитум спрей, а при лечении тонзиллитов рекомендуют такие препараты, как Лимфомиозот, Эхинацея композитум, Ангин-Хель, Эуфорбиум композитум.

Первый Всероссийский форум по Биорегуляционной Системной Медицине – это большой шаг в развитии данного направления в России. Это первое мероприятие, где приглашенные врачи имели возможность не только изучить основы БрСМ, ознакомиться с исследованиями в этой области, но и принять активное участие в обсуждении реальных клинических случаев. «Это первое заседание, на котором мы имели возможность познакомиться с принципами биорегуляционной терапии, а также с доказательной базой по использованию препаратов. Ведь в конечном итоге наша задача – уменьшить боль, уменьшить клинические проявления заболевания и еще лучше – предотвратить их», – отметила И.С. Дыдыкина. И данный метод успешно справляется с этими задачами.

Данный форум был таким интересным и насыщенным, что участники и не заметили, как он подошел к концу. Все высказали благодарность организатору ООО «Хеель Рус», поделились своими впечатлениями, проблемами, получили советы от коллег, выразили уверенность, что данные мероприятия станут традиционными и будут проводиться не только в Москве, но и в других городах России. 

Список литературы / References

1. Goldman A.W. et al. Bioregulatory systems medicine: an innovative approach to integrating the science of molecular networks, inflammation, and systems biology with the patient's autoregulatory capacity? *Front Physiol.* 2015;(6):225. doi: 10.3389/fphys.2015.00225.
2. Reckeweg H.H. Synergism as a Pathogenetic, Homotoxicological and Pharmacological Principle *Biologische Medizin.* 1974;(1):1-22.
3. Смит А. Теоретические основы биорегуляционной медицины. *Фармация.* 2016;(8):53-56. Режим доступа: <https://pharmaciya-journal.ru/en/node/37934>.
4. Smit A. Bioregulatory medicine: Theoretical aspects. *Farmatsiya = Pharmacy.* 2016;(8):53-56. (In Russ.) Available at: <https://pharmaciya-journal.ru/en/node/37934>.
5. St. Laurent G. III, Seilheimer B., Tackett M., Zhou J., Shtokalo D., Vyatkin Y., Ri M., et al. Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14. *Front Mol Biosci.* 2017;(4):57. doi: 10.3389/fmols.2017.00057.
6. Herzberger G., Weiser M. Homeopathic Treatment of Infections of Various Origins: A Prospective Study. *Biomed Ther* 1997;XV(4):123-127.
7. Roeska K., Seilheimer B. Antiviral activity of Engystol(R) and Gripp-Heel(R): an in-vitro assessment. *J Immune Based Ther Vaccines.* 2010;(8):6. doi: 10.1186/1476-8518-8-6.
8. Enbergs H. Effects of the homeopathic preparation Engystol® on interferon-γ production by human T-lymphocytes. *Immunol Invest.* 2006;35(1):19-27. doi: 10.1080/08820130500496753.

Информация об авторе:

Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: chin5@yandex.ru.

Information about the author:

Irina N. Kholodova, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia; e-mail: chin5@yandex.ru.

Применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, при экспериментальной перфорации барабанной перепонки

А.В. Гуров✉, ORCID: 0000-0001-9811-8397, e-mail: alex9999@inbox.ru

А.В. Ельчанинов, ORCID: 0000-0002-2392-4439, e-mail: elchandrey@yandex.ru

З.В. Мурзаханова, ORCID: 0000-0001-7412-6448, e-mail: z-u-l-4-i-k@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме:

Острая травматическая перфорация барабанной перепонки занимает существенное место в структуре патологии среднего уха, так как «стойкая» перфорация барабанной перепонки является основной причиной хронизации воспалительного процесса в среднем ухе, приводящая к тугоухости и снижающая качество жизни пациентов. «Стойкая» перфорация барабанной перепонки, по данным различных авторов, формируется в 84–392 случаях на 10 000 населения, поэтому восстановление целостности поврежденной барабанной перепонки является одной из главных задач реконструктивной отоларингологии. Большинство авторов придерживаются мнения о целесообразности раннего закрытия травматического дефекта барабанной перепонки. К настоящему времени разработано множество способов ее закрытия. В современной оториноларингологии имеется большой опыт использования различных способов мирингопластики с применением различных материалов при травматической перфорации барабанной перепонки. Однако столь большое разнообразие методик пластики и многообразие применяемых для этого материалов указывает на нерешенность проблемы закрытия перфорации барабанной перепонки. К настоящему времени опубликовано много работ, подтверждающих эффективность использования плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в пластической хирургии, косметологии, травматологии, стоматологии. Результатом воздействия плазмы крови, обогащенной факторами роста, является экспрессия белков, регулирующих процессы хемотаксиса, адгезии, пролиферацию клеток, ангиогенеза, дифференцировку клеток и синтеза компонентов внеклеточного матрикса. Плазма крови, обогащенная факторами роста, обладает аутологичностью (биосовместимостью), безопасна с точки зрения переноса инфекционных возбудителей. Таким образом, можно полагать, что использование плазмы, обогащенной факторами роста, во время оперативного вмешательства при закрытии острой перфорации барабанной перепонки приведет к ускорению регенерации тканей и, соответственно, сокращению продолжительности послеоперационного периода, улучшению результатов лечения. Применение данного метода возможно даже в условиях стационара дневного пребывания.

Ключевые слова: острая травматическая перфорация барабанной перепонки, мирингопластика, закрытие перфорации барабанной перепонки, плазма крови, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, тромбоцитарный густок

Для цитирования: Гуров А.В., Ельчанинов А.В., Мурзаханова З.В. Применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, при экспериментальной перфорации барабанной перепонки. *Медицинский совет.* 2019;(20):108-114. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-108-114.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Application of blood plasma enriched with platelet derived growth factors in experimental perforation of the tympanic membrane

Aleksandr V. Gurov✉, ORCID: 0000-0001-9811-8397, e-mail: alex9999@inbox.ru

Andrey V. El'chaninov, ORCID: 0000-0002-2392-4439, e-mail: elchandrey@yandex.ru

Zul'fiya V. Murzakhanova, ORCID: 0000-0001-7412-6448, e-mail: z-u-l-4-i-k@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov Street, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Acute traumatic perforation of the tympanic membrane occupies a significant place in the structure of the pathology of the middle ear, since «persistent» perforation of the tympanic membrane is the main cause of chronic inflammation in the middle ear, leading to hearing loss and reducing the quality of life of patients. «Persistent» perforation of the tympanic membrane, according to various authors, is formed in 84-392 cases per 10,000 population, so restoring the integrity of the damaged tympanic membrane is one of the main tasks of reconstructive otosurgery. Most authors are of the opinion that it is advisable to close the traumatic eardrum defect early. To date, many ways to close it have been developed. In modern otorhinolaryngology there is extensive experience in using various methods of myringoplasty using various materials for traumatic perforation of the tympanic membrane. However, such a wide variety of plastic techniques and the variety of materials used for this indicates an unresolved problem of closing the perforation of the tympanic membrane. To date, many works have been published that confirm the effectiveness of the use of blood plasma enriched with platelet growth factors in plastic surgery, cosmetology, traumatology, and dentistry. The result of exposure to blood plasma enriched with growth factors is the expression of proteins that regulate chemotaxis, adhesion, cell proliferation, angiogenesis, cell differentiation and the synthesis of

extracellular matrix components. Blood plasma enriched with growth factors is autologous (biocompatible), safe from the point of view of the transfer of infectious pathogens. Thus, it can be assumed that the use of plasma enriched with growth factors during surgery during closure of acute perforation of the tympanic membrane will lead to accelerated tissue regeneration and, consequently, a reduction in the length of the postoperative period, and improved treatment outcomes. The use of this method is possible even in a day hospital.

Key words: acute traumatic perforation of the tympanic membrane, myringoplasty, closure of perforation of the tympanic membrane, blood plasma enriched with platelet growth factors, platelet clot

For citation: Gurov A.V., El'chaninov A.V., Murzakhanova Z.V. Application of blood plasma enriched with platelet derived growth factors during experimental perforation of the tympanic membrane. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(20):108-114. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-108-114.

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

ВВЕДЕНИЕ

Улучшение результатов лечения перфорации барабанной перепонки является важной проблемой современной оториноларингологии, что обусловлено полиэтиологичностью, частотой встречаемости и зачастую неудовлетворительными результатами хирургической коррекции этого осложнения [1].

Травматическая перфорация барабанной перепонки занимает существенное место в структуре патологии среднего уха, так как «стойкая» перфорация барабанной перепонки является основной причиной хронизации воспалительного процесса в среднем ухе [2, 3].

Развитие травматической перфорации барабанной перепонки возможно по разным причинам: 1) в результате прямого воздействия на барабанную перепонку (повреждение барабанной перепонки инородными телами, ее ятрогенные повреждения, баротравмы и пр.) [3], 2) в результате непрямого воздействия на барабанную перепонку при деформации соседних отделов уха (удар по голове с перелом костей черепа, распространяющихся на *annulus tympanicus*, огнестрельные ранения черепа и др.). В последние годы участились случаи травматической перфорации барабанной перепонки, основными причинами которых явились ее механические повреждения инородными предметами, а также резкое изменение давления в наружном слуховом проходе в результате удара по уху, баротравмы при дайвинге и т. п. [4, 5].

Нарушения носового дыхания препятствуют способности слуховой трубы компенсировать надпороговые изменения внешнего давления. Наличие односторонних костных гребней перегородки носа в определенной степени проявляется изменением разницы давления воздуха в полости носа, носоглотки и барабанной полости, что способствует нарушению тубарной функции евстахиевой трубы со стороны гребня перегородки носа [6].

Барабанная перепонка человека представляет собой тонкую полупрозрачную «перламутровую» мембрану, которая отделяет среднее ухо от наружного. Она расположена косо, образует большую часть латеральной стенки барабанной полости, которая составляет приблизительно 10 мм и 5 мм в вертикальном и горизонтальном диаметре соответственно. Барабанная перепонка человека состоит из двух частей: натянутой и ненапрянутой и имеет трехслойное строение. Первый, эпидермальный слой, представлен ороговевающим плоским эпителием. Второй слой

состоит из фиброзных волокон соединительной ткани. Наконец, третий слой представляет собой эпителиальные клетки слизистой оболочки. Между этими слоями находятся тонкие косые волокна. Эпидермальный слой содержит в своем составе 3–5 клеточных слоев. Слой соединительной ткани, в свою очередь, содержит радиальные волокна, расположенные ближе к эпидермальному слою барабанной перепонки и циркулярные волокна, расположенные ближе к слизистой слою барабанной перепонки. Структуры соединительной ткани содержат коллагеновые и эластиновые волокна. В ненапрянутой части барабанной перепонки эластиновые волокна преобладают над коллагеновыми. Помимо этого, 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 многоядным мерцательным эпителием, а в центре барабанной перепонки – однослойным плоским или кубическим эпителием [7].

В норме при прохождении звука из наружного слухового прохода к среднему уху кинетическая энергия звуковой волны преобразуется в механическую энергию посредством передачи энергии через барабанную перепонку слуховым косточкам. Колебание последних передается во внутренние структуры уха: окно преддверия, перилимфу, эндолимфу и рецепторный аппарат уха. При перфорации барабанной перепонки нарушается замкнутость воздушной среды в полости среднего уха, поэтому при прохождении звуковой волны через наружный слуховой проход к среднему уху происходит потеря кинетической энергии, передаваемой на цепь слуховых косточек через барабанную перепонку, что приводит к потере слуха [9, 10]. Наличие «стойкой» перфорации барабанной перепонки создает благоприятные условия для возникновения, развития и поддержания воспалительного процесса в среднем ухе, что, в свою очередь, также влияет на слух [11]. Субтотальные дефекты барабанной перепонки приводят к потере слуха в диапазоне от 25 до 45 ДБ [12]. «Стойкая» перфорация барабанной перепонки, по данным различных авторов, формируется в 84–392 случаях на 10 000 населения, поэтому восстановление целостности поврежденной барабанной перепонки является одной из главных задач реконструктивной отоларингологии [13].

Самостоятельное закрытие точечной перфорации барабанной перепонки возможно в результате ее замещения рубцово-соединительной тканью в 70% случаев [14]. Однако, по данным С.А. Каприщенко, края тканей в зоне перфорации зачастую имеют неправильную, фестончатую

● **Таблица 1.** Перечень пластических материалов, наиболее часто применяемых при мирингопластике
 ● **Table 1.** List of plastic materials most commonly used in myringoplasty

Вид трансплантата	Вид материала
Аутогенные ткани	<ul style="list-style-type: none"> • Кожный лоскут/трансплантат • Трансплантат из кожи костного отдела наружного слухового прохода на питающей ножке • Кожа наружного слухового прохода и слизистой щеки • Надкостница • Аутогенный венозный трансплантат • Жировая ткань в качестве «пробки» при небольших перфорациях • Поверхностный листок височной фасции • Глубокий листок височной фасции/широкой фасции бедра/фасции голени • Надхрящница козелка/ушной раковины • Краш-хрящ из козелка ушной раковины с применением иммуномодулятора «бестим» • Аллофибробласты
Аллогенные ткани	<ul style="list-style-type: none"> • Твердая мозговая оболочка • Фасция височной мышцы • Трупная склера • Ткань перикарда • Ткань аортального клапана • Эмбриональная барабанная перепонка • Амнион • Роговая оболочка глаза • Брюшина • Трупная барабанная перепонка • Лоскут вены • Пуповинный канатик • Трехслойный трансплантат из ультратонкого реберного аллохряща (толщиной 40–50 микрон), фасции височной мышцы и амниона
Готовые биопрепараты	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат «Куриозин» на края перфорации в течение семи дней • Биопластический материал «Гиаматрикс» • Пленка «Диплен» • Материал «AlloDerm» • Препарат «Аллоплант» • Деминерализованная костная ткань • Биотрансплантат «Отопласт»
Брефотрансплантаты	<ul style="list-style-type: none"> • Брефопластика костной тканью и твердой мозговой оболочкой • Эмбриональные барабанные перепонки • Твердая мозговая оболочка эмбриона • Консервированный трансплантат стенки пуповины • Оболочка пуповины • Твердая мозговая оболочка плода • Насыщенная цефазолином и флуконазолом твердая мозговая оболочка плода человека • Плоская кость свода черепа плода
Ксеногенные трансплантаты	<ul style="list-style-type: none"> • Ксенотрансплантат из перикарда овцы • Амниотическая оболочка куриного яйца
Синтетические материалы	<ul style="list-style-type: none"> • Биоинертный полиамидный материал сетчатой структуры • Пленчатый полифосфазен

форму и часто пролабируют в барабанную полость. Самопроизвольное закрытие дефекта барабанной перепонки в таких условиях затрудняется, что может в дальнейшем привести к возникновению и развитию хронического воспалительного процесса в среднем ухе и стать причиной стойкой тугоухости [15].

Недостаточная эффективность консервативного лечения перфорации барабанной перепонки, высокая частота формирования хронического воспалительного процесса в среднем ухе и развитие тугоухости обусловили развитие отохирургии – санации очага инфекции с последующим оперативным методом лечения. Реконструктивные операции являются ключевым звеном хирургического лечения перфорации барабанной перепонки и коррекции тугоухости [17], причем большинство авторов придерживается мнения о целесообразности раннего закрытия травматического дефекта барабанной перепонки [16]. К настоящему времени разработано множество способов ее закрытия.

Одним из распространенных способов закрытия перфорации барабанной перепонки является мирингопластика (*табл. 1*) [18].

Мирингопластика является в том числе хирургическим методом лечения тугоухости, эффективным за счет закрытия дефекта барабанной перепонки и создания замкнутой воздушной среды между полостями среднего уха и наружным слуховым проходом. Считается, что успех восстановления целостности барабанной перепонки зависит от размера, расположения, состояния «воспринимающих» тканей, тканевой принадлежности, вида, формы, способа укладки и фиксации трансплантата, опыта и навыка отохирурга, а также качества послеоперационного ведения больных (*табл. 2*) [19].

Д. И. Тарасов в 1988 г. опубликовал данные, что лучшим с функциональной точки зрения является закрытие дефекта барабанной перепонки на естественном уровне [20].

В.Д. Дискаленко (2008) и С.В. Астащенко (2005) отмечали неудовлетворительный результат в послеоперационном периоде в 28,6% случаев пластики перфораций барабанной перепонки [21, 22]. Это было обусловлено западением и провисанием трансплантата и/или его отторжением, реперфорацией, латерализацией, «притуплением» переднего меатотимпанального угла, развитием рубцового и спаечного процесса в барабанной полости, что приводило к нарастающему со временем ухудшению слуха [23, 24].

В современной оториноларингологии имеется большой опыт использования различных способов мирингопластики с применением различных материалов при травматической перфорации барабанной перепонки. Так, А.А. Поматилов использовал аллофибробласты, полученные в Институте хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, нанося их на коллагеновую мембрану в области дефекта барабанной перепонки. Из 87 оперированных больных положительный результат (полное закрытие перфорации барабанной перепонки) автор получил у 61 больного (70,1%) [25]. В.В. Дискаленко использовал пористую пленку «Биокол», способную фиксироваться к раневой поверхности без дополнительных адгезивных веществ. Мирингопластика была выполнена у 24

● **Таблица 2.** Способы фиксации пластического материала, наиболее часто применяемые при мирингопластике
 ● **Table 2.** Methods of fixation of plastic material, most often used in myringoplasty

Вид воздействия	Характеристика способа
Физическое воздействие	<ul style="list-style-type: none"> • Фиксация твердой мозговой оболочкой плода человека с помощью лазерной «биологической» сварки • Пластическим лоскутом с использованием мягкой магнитной лекарственной формы и магнитных элементов • Лазерная «сварка» • Лазерная «сварка» аргоновым лазером • КТР-532-laser • Сгустком крови с/без добавлением антибиотика • Силиконовой и желатиновой пленками • Желатиновой губкой и фибриновым клеем • Аутогенным денатурированным жиром
Клей, препараты биологического происхождения	<ul style="list-style-type: none"> • Фиксация неотимпанального трансплантата резорбируемой биосинтетической композицией «Коллахит» • Фиксация неотимпанального трансплантата с помощью фибринового клея • Фиксация неотимпанального трансплантата с помощью фибринового клея «Tissuco» • Фиксация неотимпанального трансплантата с помощью латексно-тканевого клея • Фиксация неотимпанального трансплантата барабанной перепонки с помощью латексно-марлевого перевязочного средства • Фиксация неотимпанального трансплантата при помощи гемостатической губки
Заполнение барабанной полости резорбируемыми и нерезорбируемыми материалами	<ul style="list-style-type: none"> • Желатиновой губкой • Сгустком крови с/без добавлением антибиотика • Силиконовой и желатиновой пленками • Желатиновой губкой и фибриновым клеем • Аутогенным денатурированным жиром

больных, во всех случаях авторы получили положительный результат – полное закрытие дефекта барабанной перепонки [17]. Вместе с тем М.Р. Богомильский, М.В. Маркова использовали синтетическую полимерную пленку «Омнидерм», закрытие перфорации барабанной перепонки отметили на 10-е сутки. При лечении 31 больного К.Г. Задорожников использовал клей БФ-6, полное закрытие перфорации барабанной перепонки отметил у 17 больных [26]. Обработать края перфорации барабанной перепонки 20%-ным раствором AgNO₃ с последующей укладкой куриного амниона предложил В.М. Бобров [27]. Таким способом из 14 оперированных больных у 10 удалось добиться закрытия дефекта. В то же время Н.А. Дайхес в 2006 г. производил закрытие перфорации барабанной перепонки фасцией височной мышцы, у 88,4% оперированных пациентов удалось добиться положительных результатов [28].

Доказано, что спонтанное заживление травматических перфораций барабанных перепонки, в зависимости от размеров дефекта барабанной перепонки, происходит в сроки от 20–27 дней до 12 месяцев [29].

Столь большое разнообразие методик пластики и многообразие применяемых для этого материалов

указывает на нерешенность проблемы закрытия перфорации барабанной перепонки.

К настоящему времени опубликовано много работ, подтверждающих эффективность использования плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в пластической хирургии, косметологии, травматологии, стоматологии. Однако в доступной нам литературе имеется небольшое количество данных об использовании плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в оториноларингологии: в качестве опоры для неотимпанальной мембраны при мирингопластике, в качестве профилактики осложнений после септопластики и для хирургического лечения перфорации перегородки носа [30, 31].

Вместе с тем данных об опыте использования плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в оториноларингологии во время оперативного вмешательства при закрытии травматической перфорации барабанной перепонки явно недостаточно для оценки эффективности метода.

D. Margolis в 2001 г., E. Anitua и соавт. в 2008 г. опубликовали данные о влиянии плазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, на ангиогенез и указали на возможность ее использования в хирургии при краевом некрозе ран [32, 33]. Получить данные, свидетельствующие о существенном влиянии плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, на гемостаз, удалось I. Andia и соавт. в 2006 г., что позволило использовать ее в качестве гемостатического средства при хирургических вмешательствах [34]. В 2010 г. Г.Н. Берченко, Г.А. Кесян, Д.С. Микелаишвили опубликовали данные об эффективности плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, для ускорения регенерации костной ткани [35]. Наряду с этим, Д. Ким и соавт. опубликовали данные о влиянии плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, на усиление процессов репарации при травме в эксперименте [36]. В 2012 г. S. Zhou и соавт. показали, что плазма крови, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, оказывает модулирующее влияние на течение воспаления и болевые реакции [37]. В опыте на добровольцах с признаками возрастных изменений кожи В.А. Цепколенко и соавт., используя иммуногистохимический анализ, показали влияние плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, на усиление экспрессии проколлагена I типа в коже [38]. Данные об эффективности плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, при лечении растяжения связок лодыжки у спортсменов опубликовал в своих работах Lior Laver и соавт. [39]. Н.М. Хелминская и соавт. в 2015 г. показали эффективность применения плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, для лечения радикулярных кист челюстей [40].

Известно, что процесс заживления ран представляет собой сложный процесс. В нем выделяют 4 фазы: гемостаз, воспаление, пролиферацию и ремоделирование [41].

Плазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, способна ускорить процесс пролиферации, вклю-

чающей в себя ангиогенез, эпителизацию, тканевой анаболизм, остеинтеграцию, дифференцировку клеток, участвующих в регенерации тканей [42].

Тромбоциты образуются в красном костном мозге из мегакариоцитов, являются безъядерными клетками крови. Еще в XIX веке Vizzozero и в дальнейшем Райт обратили внимание на то, что в тромбоцитах содержатся гранулы, которые выпускают специализированные элементы в ответ на их активацию. Тромбоциты содержат также большое количество белков, в т. ч. регуляторные белки цитоскелета, цитокины, сигнальные молекулы, мембранные белки и другие биологически активные вещества. Они составляют мощный арсенал регенеративных и митогенных веществ. Тромбоциты играют важную роль в агрегации сгустка, гомеостазе, участвуют в ангиогенезе, регенерации и воспалении [43]. Срок жизни тромбоцитов составляет приблизительно от 5–7 дней, если они циркулируют в крови в состоянии покоя. Концентрация тромбоцитов в крови в норме составляет 150–350 тыс/мкл.

V.L. Erpley в 2004 г. и C.F. Karter в 2003 г. опубликовали данные, указывающие на то, что стимулирующий эффект плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, проявляется, если концентрация тромбоцитов в ней составляет 1 млн/мкл [42]. При меньшей концентрации тромбоцитов желаемый эффект не был достигнут, в то же время применение тромбоцитов в концентрации свыше 1 млн/мкл не оказывало большего стимулирующего эффекта.

Плазма крови, обогащенная факторами роста, обладает аутологичностью (биосовместимостью), безопасна с точки зрения переноса инфекционных возбудителей [44].

Плазму крови, обогащенную тромбоцитарными факторами роста, получают непосредственно перед операцией из собственной крови пациента путем центрифугирования цельной венозной крови (60 мл) в стерильной пробирке с антикоагулянтом 3,8%-ным цитратом натрия, в определенном режиме, в 2 этапа. Пробирку помещают в центрифугу в режиме 23 грт на 8 минут. После первого этапа происходит отделение эритроцитов от плазмы, лейкоцитов и тромбоцитов. Верхний слой содержит плазму с тромбоцитами, затем слой с лейкоцитами и последний нижний слой с эритроцитами. Затем отбирают в новую стерильную пробирку с антикоагулянтом 3,8%-ным цитратом натрия верхний слой, содержащий плазму с тромбоцитами, с минимальным количеством лейкоци-

тов, следами эритроцитов. Основная масса лейкоцитов, а также эритроциты остаются в первой пробирке. После второго этапа центрифугирования происходит выделение плазменной части с концентратом тромбоцитов, плазмы, бедной тромбоцитами, части с единичными лейкоцитами и части с эритроцитами [44]. Верхний слой содержит плазму с минимальным количеством тромбоцитов, затем слой с максимальным количеством тромбоцитов, третий слой содержит единичные лейкоциты и четвертый слой – эритроциты. Плазму, обогащенную тромбоцитарными факторами роста, селективно отделяют от остальных компонентов крови. После активации тромбоцитов 10%-ным хлоридом кальция происходит образование биологически совместимой матрицы, из тромбоцитов которой освобождается содержимое гранул в окружающую среду. Хлорид кальция выступает как катализатор. Количество катализатора из расчета 4 капли р-ра на 1 мл плазмы. Кроме того, фибрин, содержащийся в плазме, после активации полимеризуется, оказывает стимулирующее действие на заживление ран, обеспечивая миграцию фибробластов, выступая в качестве матрицы для направленной регенерации тканей [45]. Активная секреция начинается в первые 10 минут после свертывания. Затем еще в течение 3–5 дней секретятся факторы роста, но в меньшей концентрации [46].

Плазма крови, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, должна быть активирована непосредственно перед использованием [47]. Результатом воздействия плазмы крови, обогащенной факторами роста, является экспрессия белков, регулирующих процессы хемотаксиса, адгезии, пролиферацию клеток, ангиогенеза, дифференцировку клеток и синтеза компонентов внеклеточного матрикса [48].

Выводы

Таким образом, можно полагать, что использование плазмы, обогащенной факторами роста, во время оперативного вмешательства при закрытии перфорации барабанной перепонки приведет к ускорению регенерации тканей и, соответственно, сокращению продолжительности послеоперационного периода, улучшению результатов лечения. Применение данного метода, вероятно, возможно даже в условиях стационара дневного пребывания.



Поступила / Received 20.08.2019
Отрецензирована / Review 16.09.2019
Принята в печать / Accepted 20.09.2019

Список литературы

1. Родионова О.И., Ярута А.В. Травматическая перфорация барабанной перепонки. *Военная медицина*. 2018;(2):31-32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35140276>.
2. Farmer J.C. Otolologic medicine and surgery of exposures to aerospace, diving and compressed gases. *Churchill Livingstone*. 1988;23(3):1753–1802.
3. Lee D., Honrado C., Har-El G., Goldsmith A. Pediatric temporal bone fractures. *Laryngoscope*. 1998;108(6):816–21. doi: 10.1097/00005537-199806000-00008.
4. Староха А.В., Давыдов А.В., Кочеров С.Н. Способ миринопластики без заполнения барабанной полости рассасывающимися материалами. *Российская оториноларингология*. 2012;(3):115–119. (In Russ.). Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17902550>.
5. Полякова С.Д., Батенева Н.Н., Попова Б.А. Комплексный подход к диагностике и лечению травматических отитов. *Российская оториноларингология*. 2009;(4):114–118. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14617265>.
6. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. *Клиническая ринология*. М., 2002. 390 с.
7. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Миронов А.А. Подготовка большого хроническим гнойным мезотимпанитом к операции на ухе. *Материалы российской научно-практической конференции*
8. Ibekwe T.S., Nwaorgu O.G., Ijaduola T.G. Correlating the site of tympanic membrane perforation with Hearing loss. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2009;9:1. doi: doi: 10.1186/1472-6815-9-1.
9. Преображенский Н.А., Гольдман И.И., Шехтер А.Б. Применение коллагена в реконструктивной хирургии среднего уха. *Вестник оториноларингологии*. 1973;(6):57–62.
10. Борисенко О.Н., Сушко Ю.А., Сребняк И.А., Сербии Г.С. Влияние изменения объема полостей среднего уха на передачу звука. *Всероссийская*

- конференция «Проблема реабилитации в оториноларингологии». 2003;100-108.
- Мингболатова П.А., Косьяков С.Я. Этиология, патогенез и принципы лечения хронического гнойного среднего отита. *Вестник оториноларингологии. Приложение 5*. 2008;(2):299-305.
 - Pannu K.K. Evaluation of hearing loss in tympanic membrane perforation. *Indian J of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2011;63(3):208-213. doi: 10.1007/s12070-011-0129-6.
 - Левин Л.Т., Темкин Я.С. *Хирургические болезни уха*. М.: Медицинская литература; 2002. 432 с.
 - Плужников М.С., Шантуров А.Г., Лавренова Г.В., Носуля Е.В. *Слизистая оболочка носа, механизмы гомеостаза и гомеокинеза*. СПб: Медицина; 1995.
 - Alho O.P., Jokinen K., Laitakari K., Palokangas J. Chronic suppurative otitis media and cholesteatoma. Vanishing diseases among Western populations? *Clin Otolaryngol*. 1997;22:358-361. doi: 10.1046/j.1365-2273.1997.00027.x.
 - Плужников В.В., Дискаленко М., Курмашова М.Т. Современное состояние проблемы хирургической реабилитации больных с хроническими воспалительными заболеваниями среднего уха. *Вестник оториноларингологии*. 2006;(5):63-66.
 - Извин А.И. *Клинические лекции по оториноларингологии*. Тюмень: Академия; 2004. 239 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19524193>.
 - Плякина О.К., Рябина В.П. Сравнительная оценка аутоотрансплантатов при пластических закрытиях сухих дефектов барабанной перепонки. *Вестник оториноларингологии*. 1975;(3):30-34.
 - Хоров О.Г., Ракова С.Н., Логис О.В. Хирургическое лечение хронического среднего отита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2003;(3):191-192.
 - Тарасов Д.И., Федорова О.К., Быкова В.П. *Заболевания среднего уха: руководство для врачей*. М.: Медицина; 1988. 288 с.
 - Семенов Ф.В., Ридненко В.А., Немцева С.В. Анализ некоторых причин рецидива хронического гнойного среднего отита в послеоперационном периоде. *Вестник оториноларингологии*. 2005;(3):48-49.
 - Асташенко С.В. Повышение эффективности тимпанопластики с использованием ультратонких хрящевых трансплантатов. *Автореф. дис. канд мед. наук*. СПб. 2005. 21 с. Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/povyshenie-effektivnosti-timpanoplastiki-s-ispolzovaniem-ultratunkh-allohryaschevyh-transplantatov>.
 - Кротов Ю.А. Мирингопластика при обширных перфорациях барабанной перепонки. *Вестник оториноларингологии*. 2001;(5):57-59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29987753>.
 - Onal K. A multivariate analysis of otological, surgical and patient-related factors in determining success in myringoplasty. *Clin Otolaryngol*. 2005;30(2):115-120. doi: 10.1111/j.1365-2273.2004.00947.x.
 - Поматилов А.А. Оценка эффективности трансплантации культивированных аллофибробластов человека при лечении перфорации барабанной перепонки в зависимости от возраста пациента. *Вестник оториноларингологии*. 2006;(5):121.
 - Задорожников К.Г. Метод закрытия перфораций барабанной перепонки. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1986;(6):71-72.
 - Бобров В.М. Опыт применения закрытия перфорации барабанной перепонки амнионом куриного яйца. *Материалы XVII съезда оториноларингологов России*. СПб.: РИА-АМИ; 2006:88-89.
 - Дайхес Н.А. Нажмудинов И.И., Элькун Г.Б., Беспалова Д.В., Рязанов В.Б., Аюпьян К.В., Хоранова М.Ю. Острые травмы барабанной перепонки и тактика их лечения. В: *Материалы XVII съезда оториноларингологов России: сборник тезисов*. Санкт-Петербург: Галее-Принт; 2006. 96 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29776166>.
 - Lou Z.C. A prospective study evaluating spontaneous healing of aetiology, size and type-different groups of traumatic tympanic membrane perforation. *Clin Otolaryngol*. 2011;36(5):450-460. doi: 10.1111/j.1749-4486.2011.02387.x.
 - Семенов В.Ф. Отоэндоскопическая оценка удаленных результатов тимпанопластики, выполненной с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы. *Российская оториноларингология*. 2013;(3):132-135. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21056366>.
 - Margolis D., Kantor J., Santanna J., Strom B., Berlin J.A. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2001;24(5):483-488. doi: 10.2337/diacare.24.3.483.
 - Anitua E., Aguirre J., Algorta J. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;84(2):415-421. doi: 10.1002/jbm.b.30886.
 - Andia I., Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen Med*. 2013;8(5):645-658. doi: 10.2217/rme.13.59.
 - Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Микелаишвили Д.С. Применение биокомпозиционного наноструктурированного препарата коллаген и обогащенной тромбоцитами плазмы в инжиниринге костной ткани. *Траума*. 2010;11(1):7-14. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/19503>.
 - Kim D., Je Y., Kim C., Lee Y. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011;23(4):424-431. doi: 10.5021/ad.2011.23.4.424.
 - Zhou S., Estrera A., Miller C. Analysis of autologous platelet-rich plasma during ascending and transverse aortic arch surgery. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(5):1525-1530. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.09.054.
 - Цепколенко В., Сурягов П. PRP-стимуляция синтеза коллагена I типа в коже человека: плацебо-контролируемое исследование in vivo. *Вестник эстетической медицины*. 2012;11(3):17-24. Режим доступа: <URL:https://elibrary.ru/item.asp?id=18079350>.
 - Laver L., Carmont M.R., McConkey M.O., Palmanovich E. et al. Plasma rich in growth factors (PRGF) as treatment for high ankle sprain in elite athletes: a randomized control trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(11):3383-3392. doi: 10.1007/s00167-014-3119-x.
 - Хелминская Н.М., Кравец В.И., Гончарова А.В., Краснов Н.М. Об эффективности и перспективах использования плазмы крови в комплексном замещении ограниченных костных дефектов челюстей. *Медицинский альманах*. 2015;(3):199-202. Режим доступа: <http://old.medalmanac.ru/r/archive/2015/3/122/pdf>.
 - Серов В.В., Плауков В.С. (ред.). *Воспаление: руководство для врачей*. М.: Медицина; 1995. 640 с. Режим доступа: <http://www.bookshare.net/index.php?author=serov-vv&book=1995&category=med&id=14>.
 - Pain S., Monstero-Lastres A., Falet H., Brohard-Bohn B., Fraiz N., Bachelot-Loza C., Cano E., Rendu F. Calpain controls the balance between protein tyrosine kinase and tyrosine phosphatase activities during platelet activation. *J Fets letters*. 1999;453(1):119-123. doi: 10.1016/s0014-5793(99)00698-5.
 - Weyrich A.S., Schwartz H., Kraiss L.W., Zimmerman G.A. Protein synthesis by platelets: historical and new perspectives. *J Thromb Haemost*. 2009;7:241-246. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02111.x.
 - Eppley B., Pietrzak W., Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(6):147-59. doi: 10.1097/01.prs.0000239606.92676.cf.
 - Anitua E., Andia I., Sanchez M., Azofra J., del Mar Zaldueño M., de la Fuente M., Nurden P., Nurden A.T. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res*. 2009;23(2):281-286. doi: 10.1016/j.orthres.2004.08.015.
 - Mei-Dan O., Carmont M., Laver L., Nyska M. Standardization of the functional syndesmosis widening by dynamic US examination. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2013;5:9. doi: 10.1186/2052-1847-5-9.
 - Кузнецов С.Л., Мушкхамбаров Н.Н. *Гистология, цитология и эмбриология: краткий курс*. М.: Медицинское информационное агентство; 2007. Режим доступа: <http://biologu.ru/2963/2963.pdf>.
 - Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A. Platelet-Rich Plasma from Basic Science to Clinical Applications. *The American Journal of Sports Medicine*. 2009;37(11):2259-2271. doi: 10.1177/0363546509349921.
 - Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83:835-870. doi: 10.1152/physrev.2003.83.3.835.

References

- Rodionova O.I., Aruta A.V. Traumatic perforation of the tympanic membrane. *Voennaya meditsina = Military medicine*. 2018;(2):31-32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35140276>.
- Farmer J.C. Otolgic medicine and surgery of exposures to aerospace, diving and compressed gases. *Churchill Livingstone*. 1988;23(3):1753-1802.
- Lee D., Honrado C., Har-El G., Goldsmith A. Pediatric temporal bone fractures. *Laryngoscope*. 1998;108(6):816-21. doi: 10.1097/00005537-199806000-00008.
- Starokha A.V., Davydov A.V., Kocherov S.N. Myringoplasty without filling the tympanic cavity absorbable materials. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2012;(3):115-119. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17902550>.
- Polyakova S.D., Bateneva N.N., Popova E.A. Complex method for diagnostics and treatment of traumatic otitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2009;(4):114-118. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14617263>.
- Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. *Klinicheskaya rinologiya*. M., 2002. 390 с. (In Russ.)
- Pal'chun V.T., Luchihin L.A., Mironov A.A. Preparation of a patient with chronic purulent mesotympanitis for ear surgery. *Materials of the Russian Scientific and Practical Conference «Modern problems of upper respiratory tract and ear diseases»*. M., 2002:107-108. (In Russ.).
- Ibekwe T.S., Nwaorgu O.G., Ijaduola T.G. Correlating the site of tympanic membrane perforation with Hearing loss. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2009;9:1. doi: 10.1186/1472-6815-9-1.
- Preobrazhenskij N.A., Gold'man I.I., Shekhter A.B. The use of collagen in reconstructive middle ear surgery. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 1975;(6):57-62. (In Russ.).
- Borisenko O.N., Sushko YU.A., Srebnyak I.A., Serbii G.S. The Effect of volume changes cavities of the middle ear on sound transmission *Vserossiyskaya konferenciya «Problema reabilitacii v otorinolaringologii»*. 2003; 100-108. (In Russ.).
- Mingbolatova P.A., Kosyakov S. Ya. Etiology, pathogenesis and principles of treatment of chronic purulent otitis media. *Vestnik otorinolaringologii. Prilozhenie 5 = Bulletin of Otorhinolaryngology. Supple 5*. 2008;(2):299-305. (In Russ.).
- Pannu K.K. Evaluation of hearing loss in tympanic membrane perforation. *Indian J of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2011;63(3):208-213. doi: 10.1007/s12070-011-0129-6.
- Levin L.T., Temkin Ya.S. *Surgical diseases of the ear*. Moscow: Medical Literature; 2002. 432 с. (In Russ.).
- Pluzhnikov M.S., Shanturov A.G., Lavrenova G.V., Nosulya E.V. *The mucous membrane of the nose, the mechanisms of homeostasis and homeokineses*. St. Petersburg: Medicine; 1995. (Russ.).
- Alho O.P., Jokinen K., Laitakari K., Palokangas J. Chronic suppurative otitis media and cholesteatoma. Vanishing diseases among Western populations? *Clin Otolaryngol*. 1997;22:358-361. doi: 10.1046/j.1365-2273.1997.00027.x.
- Pluzhnikov V.V., Diskalenko M., Kurmashova M.T. Current state of the problem of surgical rehabilita-

- tion of patients with chronic inflammatory diseases of the middle ear *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2006;(5):63-66. (In Russ.)
17. Izvin, A.I. *Clinical lectures on otorhinolaryngology*. Tyumen: Academy; 2004. 239 c. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19524193>.
 18. Patyakina O.K., Ryabina V.P. Comparative evaluation of autografts in plastic closure of dry defects of the tympanic membrane. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 1975;(3):30-34. (In Russ.).
 19. Horov O.G., Rakova S.N., Logis O.V. Surgical treatment of chronic otitis media in children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2003;(3):191-192. (In Russ.).
 20. Tarasov D.I., Fedorova O.K., Bykova V.P. *Middle Ear Diseases: A Guide for Doctors*. Moscow: Medicine; 1988. 288 c. (In Russ.).
 21. Semenov F.V., Ridnenko V.A., Nemceva S.V. Analysis of some causes of recurrence of chronic purulent otitis media in the postoperative period. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2005;(3):48-49. (In Russ.).
 22. Astashchenko C.B. Povyshenie. Improving the effectiveness of tympanoplasty using ultra-thin cartilage grafts. *Abstract of the dissertation of the Cand. of Sci. (Med)*. St. Petersburg. 2005. 21 p. (In Russ.) Available at: <http://medical-diss.com/medicina/povyshenie-effektivnosti-timpanoplastiki-s-ispolzovaniem-ultratrankh-allohryaschevyh-transplantatov>.
 23. Krotov Yu.A. Miringoplast with extensive perforations of the eardrum. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2001;(5):57-59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29987753>.
 24. Onal K. A multivariate analysis of otological, surgical and patient-related factors in determining success in myringoplasty. *Clin Otolaryngol*. 2005;30(2):115-120. doi: 10.1111/j.1365-2273.2004.00947.x.
 25. Pomatilov A.A. Evaluation of the effectiveness of transplantation of cultured human fibroblasts in the treatment of perforation of the eardrum, depending on the age of the patient. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2006;(5):121. (In Russ.).
 26. Zadorozhnikov K.G. Method of closing perforations of the tympanic membrane. *Zhurnal ushnykh, nosovykh i gorlovykh bolezney = Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*. 1986;(6):71-72. (In Russ.).
 27. Bobrov V.M. Experience in the application of closing the perforation of the tympanic membrane with the amnion of a chicken egg. *Materials of the 17th Congress of Otorhinolaryngologists of Russia*. St. Petersburg: RIA-AMI; 2006:88-89. (In Russ.).
 28. Daykhes N.A., Nazhmudinov I.I., El'kun G.B., Bespalova D.V., Ryazanov V.B., Akopyan K.V., KHoranova M.YU. Acute traumas of the tympanic membrane and tactics of their treatment. B: *Materials of the XVII Congress of Otorhinolaryngologists of Russia: a collection of theses*. St. Petersburg: Galeya-Print; 2006. 96 c. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29776166>.
 29. Lou Z.C. A prospective study evaluating spontaneous healing of aetiology, size and type-different groups of traumatic tympanic membrane perforation. *Clin Otolaryngol*. 2011;36(5):450-460. doi: 10.1111/j.1749-4486.2011.02387.x.
 30. Semenov V.F. Otoendoscopy assessment of the long term results of tympanoplasty using platelet-rich plasma to support of tympanic membrane transplant. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2013;(3):132-135. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21056366>.
 31. Margolis D., Kantor J., Santanna J., Strom B., Berlin J.A. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2001;24(3):483-488. doi: 10.2337/diacare.24.3.483.
 32. Anita E., Aguirre J., Algorta J. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;84(2):415-421. doi: 10.1002/jbm.b.30886.
 33. Andia I., Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen Med*. 2013;8(5):645-658. doi: 10.2217/rme.13.59.
 34. Berchenko G.N., Kesyan G.A., Mikelaishvili D.S. The use of biocomposite nanostructured drug collagen and platelet-rich plasma in bone tissue engineering. *Trauma = Trauma*. 2010;11(1):7-14. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/19503>.
 35. Kim D., Je Y., Kim C., Lee Y. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011;23(4):424-431. doi: 10.5021/ad.2011.23.4.424.
 36. Zhou S., Estrera A., Miller C. Analysis of autologous platelet-rich plasma during ascending and transverse aortic arch surgery. *Ann Thorac Surg*. 2012;95(5):1525-1530. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.09.054.
 37. Tsepkoleno VA., Surowiak P. Type I collagen synthesis PRP-stimulation in human skin: placebo-controlled in vivo research. *Vestnik ehsteticheskoy mediciny = Journal of Aesthetic Medicine*. 2012;11:3:17-24. (In Russ.) Available at: [URL:https://elibrary.ru/item.asp?id=18079350](https://elibrary.ru/item.asp?id=18079350).
 38. Laver L., Carmont M.R., McConkey M.O., Palmanovich E. et al. Plasma rich in growth factors (PRGF) as a treatment for high ankle sprain in elite athletes: a randomized control trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(11):3383-3392. doi: 10.1007/s00167-014-3119-x.
 39. N.M. Khelminskaya, V.I. Kravets, A.V. Goncharova, N.M. Krasnov On efficiency and prospects of use of blood plasma in complex substitution and limitation of bone defects of jaws. *Medicinskij al'manah* 2015;(3):199-202. (In Russ.) Available at: <http://old.medalmanac.ru/r/archive/2015/3/122/pdf>.
 40. Serov V.V., Paukov V.S. (ed.) *Inflammation: manual for doctors*. Moscow: Medicine; 1995. 640 p. (In Russ.) Available at: <http://www.bookshare.net/index.php?author=serov-vv&book=1995&category=med&id1=4>.
 41. Pain S., Monstero-Lastres A., Falet H., Brohard-Bohn B., Fraiz N., Bachelot-Loza C., Cano E., Rendu F. Calpain controls the balance between protein tyrosine kinase and tyrosine phosphatase activities during platelet activation. *J Febs letters*. 1999;453(1):119-123. doi: 10.1016/s0014-5793(99)00698-5.
 42. Weyrich A.S., Schwartz H., Kraiss L.W., Zimmerman G.A. Protein synthesis by platelets: historical and new perspectives. *J Thromb Haemost*. 2009;7:241-246. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03211.x.
 43. Eppley B., Pietrzak W., Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(6):147-59. doi: 10.1097/01.prs.0000239606.92676.cf.
 44. Anita E., Andia I., Sanchez M., Azofra J., del Mar Zalduendo M., de la Fuente M., Nurden P., Nurden A.T. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res*. 2009;23(2):281-286. doi: 10.1016/j.orthres.2004.08.015.
 45. Mei-Dan O., Carmont M., Laver L., Nyska M. Standardization of the functional syndesmosis widening by dynamic US examination. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2013;5:9. doi: 10.1186/2052-1847-5-9.
 46. Kuznetsov S.L., Mushkambarov N.N. *Histology, cytology and embryology: short course*. M.: Medical Information Agency; 2007. (In Russ.) Available at: <http://biologo.ru/2963/2963.pdf>.
 47. Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A. Platelet-Rich Plasma from Basic Science to Clinical Applications. *The American Journal of Sports Medicine*. 2009;37(11):2259-2271. doi: 10.1177/0363546509349921.
 48. Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83:835-870. doi: 10.1152/physrev.2003.83.3.835.

Информация об авторах:

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии имени акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: alex9999@inbox.ru

Ельчанинов Андрей Владимирович, д.м.н., доцент, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: elchandrej@yandex.ru

Мурзаханова Зульфия Ваизовна, врач-аспирант, кафедра оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: z-u-l-4-i-k@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr V. Gurov, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. B.S. Preobrazhensky of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia; e-mail: alex9999@inbox.ru

Andrey V. El'chaninov, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Histology, Embryology and Cytology of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia; e-mail: elchandrej@yandex.ru

Zul'fiya V. Murzakhanova, postgraduate physician, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia; e-mail: elchandrej@yandex.ru; e-mail: z-u-l-4-i-k@mail.ru

Роль гомеостатических нарушений в развитии генерализованных воспалительных заболеваний пародонта у больных большой β -талассемией

Р.В. Шадлинская✉, ORCID: 0000-0002-8296-1280, e-mail: r.shadlinskaya@yahoo.com

Азербайджанский медицинский университет; AZ1078, Азербайджан, Баку, ул. Самеда Вургун, д. 175

Резюме

Пародонтальный синдром как элемент симптомокомплекса системных заболеваний в современной классификации заболеваний пародонта выделен в отдельную группу и имеет собственные отличительные черты, обусловленные особенностями системной патологии. Влияние на состояние тканей пародонта при большой β -талассемии, особенно в старших возрастных группах, можно расценивать как формирование пародонтального синдрома, обусловленного как опосредованным влиянием через формирование травмирующей патологии прикуса, так и непосредственным включением в классическую модель иммунопатогенеза воспалительных заболеваний пародонта, степень выраженности которых зависит от уровня компенсации системной патологии.

Ключевые слова: талассемия, воспалительные заболевания пародонта, гомеостатические нарушения

Для цитирования: Шадлинская Р.В. Роль гомеостатических нарушений в развитии генерализованных воспалительных заболеваний пародонта у больных большой β -талассемией. *Медицинский совет*. 2019;(20):115-120. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-115-120.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The role of homeostatic disorders in development of periodontal generalized inflammatory diseases in patients with β -thalassemia major

Ramida Vaqif Shadlinskaya✉, ORCID: 0000-0002-8296-1280, e-mail: r.shadlinskaya@yahoo.com

Azerbaijan Medical University; 175, S. Vurgun st., Baku, AZE1078, Azerbaijan

Abstract

Periodontitis as a manifestation of the systemic diseases was placed in separated part in the contemporary periodontal diseases classification. It has its own specific traits caused by features of the common pathology. The way as β -thalassemia major is impacting to periodontium could be recognized as the indirect acting out of the side of dental and occlusal anomalies or direct acting of β -thalassemia major to the periodontium. The range of the influence on periodontium depends on the degree of intensity of the systemic diseases.

Keywords: thalassemia, periodontal diseases, homeostatic disorders

For citation: Shadlinskaya R.V. The role of homeostatic disorders in development of periodontal generalized inflammatory diseases in patients with β -thalassemia major. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):115-120. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-115-120.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лечение и профилактика генерализованных воспалительных заболеваний пародонта (ГВЗП) остаются одной из наиболее актуальных проблем современной стоматологии. Многолетний опыт изучения этой проблемы убеждает в том, что эта патология является манифестацией неблагополучия внутренней среды организма в полости рта и в своем решении требует междисциплинарного подхода [1].

Соматическая патология может являться этиологическим фактором и приводить к развитию так называемого пародонтального синдрома, поражение пародонта может

рассматриваться в качестве симптомов заболевания [2]. Заболевания внутренних органов могут выступать как негативно коморбидный фон для развития ГВЗП, отягчающая его течение и снижая уровень резистентности пародонта к патогенным факторам. Возможен и третий путь реализации пародонтопатогенного действия соматической патологии, связанный с формированием условий, способствующих возникновению генерализованного пародонтита [3, 4]. Очевидным примером такого влияния является повышение интенсивности кариеса, нарушение развития зубов, аномалии развития лицевого скелета, которые в свою очередь являются прямыми этиологическими факторами в отношении заболеваний пародонта [5].

С этой точки зрения большая β -талассемия может рассматриваться как соматическая патология, при которой возможны все три пути реализации пародонтопатогенного действия. Механизм развития данного заболевания тесно взаимосвязан с дефектом гена, ответственного за синтез β -цепи гемоглобина, приводящего к внутриклеточному гемолизу эритроцитов с последствиями возникновения тяжелой гемолитической анемии. Единственным способом спасения жизни больных являются регулярные переливания крови, что в свою очередь приводит к избыточному накоплению железа в организме. Первично, в раннем возрасте, развитие заболеваний пародонта у этого контингента больных, вероятно, определяется двумя системными синдромами: выраженной анемией (гемолитической) и тяжелым нарушением обмена железа. В доступной нам литературе фрагментарно описаны более высокие уровни индекса РМА у детей с диагнозом «большая β -талассемия» [6, 7]. Однако в приведенных исследованиях не определено влияние уровня гематологических и метаболических нарушений на показатели активности воспалительных заболеваний пародонта. В другой группе научных работ подчеркивается значительно более высокий уровень индекса КПУ у детей этой группы, однако не определена степень опосредованного влияния высокой интенсивности кариеса на состояние пародонта [8, 9]. Другая широко описываемая причина связана с системным нарушением развития костного скелета у детей данной группы, что связано с компенсаторным увеличением объема костного мозга. В области лицевого скелета наиболее частым проявлением становится увеличение размеров верхней челюсти, недоразвитие ветвей нижней челюсти, протрузия фронтальных зубов с формированием травмирующей аномалии прикуса [10, 11]. В старшем возрасте определенное значение как фактор риска могут иметь побочные эффекты проводимой терапии и системная иммуносупрессия (чаще как результат спленэктомии). Кроме того, эти пациенты всегда имеют выраженный риск осложнений, связанных с необходимостью постоянной гемотрансфузии. Таким образом, большая β -талассемия может служить высокоинформативной клинической моделью для изучения роли гомеостатических нарушений в развитии и прогрессировании ГВЗП.

Цель исследования: установить связь развития и прогрессирования ГВЗП с гомеостатическими нарушениями у больных большой β -талассемией для обоснования альтернативных подходов к разработке целевых стоматологических лечебно-профилактических программ в диспансерном наблюдении пациентов разных возрастных групп.

Задачи:

1. Оценка степени влияния гематологических и метаболических нарушений при различных типах талассемии на состояние пародонта.
2. Оценка степени опосредованного влияния системной патологии на состояние пародонта через повышение интенсивности кариеса и формирование травмирующей аномалии прикуса.

3. Разделение пациентов на группы риска по уровню пародонтологической патологии и формирование групп диспансерного учета.
4. Обоснование альтернативных направлений в комплексной профилактике развития и прогрессирования ГВЗП у больных большой β -талассемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводилось в стоматологической клинике Азербайджанского государственного медицинского университета и в специализированном центре талассемии г. Баку. В исследовании приняли участие 321 пациент с большой β -талассемией и 382 стоматологических пациента без соматических заболеваний. Обследуемые были сформированы в две группы исследования: основная и контрольная. Методом простой рандомизации группы исследования были распределены по возрастам: 1-я группа в возрасте от 3 до 5 лет; 2-я группа в возрасте от 6 до 12 лет; 3-я группа в возрасте от 13 до 17 лет и 4-я группа в возрасте 18 лет и выше. В биохимические исследования крови были включены 58 человек основной группы и 16 практически здоровых людей из контрольной группы. Исследуемые основной группы были поделены в те же возрастные группы, что и стоматологические пациенты. Ввиду незначительной разницы в лабораторных показателях, в контрольной группе возрастные категории не учитывались. У наблюдающихся пациентов оценивали гигиенические индексы: упрощенный индекс гигиены Грина – Вермильона (ОНИ-s), пародонтальные индексы: РМА (Parma S., 1960) с оценкой уровня воспаления; индекс кровоточивости по Мюллеман (Muhlemann H.R., Cowell I., 1975). Для выявления кариесологического статуса использовался уровень индекса интенсивности кариеса КПУ (кп, кп \pm КПУ), который определялся у всех пациентов до начала обследования. Индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта определяли с помощью индекса SPITN, используя стандартный пародонтальный зонд, рекомендуемый ВОЗ (пуговчатый зонд толщиной 3,5 и 5,5 мм). Дополнительно изучали ортопантограммы челюстей. Пародонтологический статус для каждого пациента вносился в индивидуальную карту пародонтологического больного (пародонтограмма, приложение 1), разработанную школой стоматологии (ZMK) Бернского университета [13].

Содержание белков крови определяли методом иммуноферментного анализа. Определение ферритина проводили с помощью наборов фирмы Pishtaz Teb diagnostik (Иран), определение гепсидина – с помощью тестов фирмы Cloud-Clone Corp (США). Показатели метаболизма железа в сыворотке крови определяли колориметрическим методом с использованием в качестве хромогена NitroPAPS.

Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами вариационного (*W-Wilkokson*, *KU-Kruskal-Wallis*), корреляционного (*ρ-Spearman*) и дискриминантного (*Chi-Square*) анализов на электронной таблице EXCEL-2010 и SPSS-20.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В *таблице 1* представлены результаты оценки пародонтального статуса у пациентов основной и контрольной групп, полученные в процессе скринингового обследования. При оценке пародонтального статуса пациентов первой возрастной группы обращает на себя внимание статистически значимое отличие гигиенического статуса $1,80 \pm 0,04$ для основной группы и $1,12 \pm 0,09$ для контрольной ($p < 0,01$). Этот факт частично может быть связан с недостаточным вниманием со стороны родителей к обучению больных детей навыкам индивидуальной гигиены полости рта в связи с отвлечением на лечение основного заболевания. При оценке активности воспаления в пародонте с помощью индекса РМА среднее значение было незначительно выше в 1-й основной группе: $M = 13,97 \pm 0,41$

● **Таблица 1.** Индексная оценка состояния пародонта у пациентов различных возрастных групп в основной и контрольной группах

● **Table 1.** Index assessment of periodontal status in patients of various age groups in the main and control groups

Возраст группы		Индекс гигиены ОНI-S	Индекс РМА, %	Индекс кровоточивости
11	Основная группа (n = 59)	$1,80 \pm 0,04$	$13,97 \pm 0,41^{***}$	
	Контрольная группа (n = 33)	$1,12 \pm 0,09$	$10,45 \pm 0,63$	
22	Основная группа (n = 140)	$2,98 \pm 0,07^{***}$	$30,67 \pm 0,5^{***}$	$1,76 \pm 0,05^{***}$
	Контрольная группа (n = 179)	$2,56 \pm 0,07$	$22,61 \pm 0,70$	$1,05 \pm 0,05$
33	Основная группа (n = 57)	$3,11 \pm 0,15^{***}$	$32,35 \pm 1,09^{***}$	$2,26 \pm 0,07^{***}$
	Контрольная группа (n = 85)	$1,62 \pm 0,09$	$18,84 \pm 1,15$	$0,87 \pm 0,06$
44	Основная группа (n = 65)	$3,60 \pm 0,11^{***}$	$36,09 \pm 1,03^{***}$	$2,30 \pm 0,05^{***}$
	Контрольная группа (n = 85)	$2,13 \pm 0,10$	$26,59 \pm 1,12$	$1,45 \pm 0,08$

Примечание. Статистическая значимость результатов: – от контрольной группы: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

● **Таблица 2.** Показатели железного обмена у больных β -талассемией

● **Table 2.** Iron metabolism levels in patients with β -thalassemia

Железный обмен	Основная группа				Контрольная группа
	1	2	3	4	
Сывороточное железо	$29,4 \pm 1,6 (22,9-34,4)^{***}$	$36,8 \pm 1,3 (27,7-49,4)^{***}$	$42,2 \pm 1,6 (31,8-54,5)^{***}$	$40,5 \pm 2,1 (28,4-51)^{***}$	$17,8 \pm 0,6 (14,4-21,3)$
ОЖСС	$40,7 \pm 2,7 (29,2-48,1)^{***}$	$39,5 \pm 1,3 (27,7-49,4)^{***}$	$36,4 \pm 1,7 (26,1-46,2)^{***}$	$35,2 \pm 1,8 (26,9-44)^{***}$	$61,4 \pm 2,6 (44-79,1)$
ЛЖСС	$11,3 \pm 1,2 (6,3-14,3)^{***}$	$2,7 \pm 0,3 (0,1-4,5)^{***}$			$43,6 \pm 2,0 (29,6-57,8)$
% НТЖ	$72,8 \pm 1,7 (66,3-78,4)^{***}$	$93,2 \pm 0,7 (88,0-99,7)^{***}$	$116,8 \pm 1,2 (103,9-133,3)^{***}$	$114,9 \pm 1,4 (105,6-125,4)^{***}$	$29,1 \pm 0,4 (26,9-32,7)$
Ферритин	$734,9 \pm 69,2 (412,8-970)^{***}$	$967,5 \pm 42,8 (678,6-1290)^{***}$	$1077,7 \pm 62,6 (650,8-1505,4)^{***}$	$1062,7 \pm 100,7 (634,6-2200)^{***}$	$57,5 \pm 4,1 (29,3-83,5)$
Гепсидин	$18,5 \pm 1,3 (14,4-23,5)^{***}$	$26,4 \pm 1,4 (27-36,8)^{***}$	$32,3 \pm 2,0 (22,2-44,2)^{***}$	$40,1 \pm 2,1 (27,4-51,7)^{***}$	$11,8 \pm 0,6 (8,1-16,2)$

Примечание. Статистическая значимость результатов: – от контрольной группы: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

против $M = 10,45 \pm 0,63$ ($p < 0,5$). Однако отмечалось выраженное увеличение уровня интенсивности кариозной болезни (индекса кп) в основной группе. Так, среднее значение индекса кп в основной группе составляло ($9,41 \pm 0,62$) против $6,82 \pm 0,75$ в контрольной группе. В данной возрастной группе в пародонтальной зоне, вероятно, отсутствует выраженное влияние системной гематологической (анемия) и метаболической (гемохроматоз) патологии, что связано с сохранением компенсаторных возможностей.

Средние значения интенсивности кариозного поражения зубов менялись в зависимости от возраста обследуемых. Так, с увеличением возраста разница показателей индекса КПУ возрастала. Причем у пациентов с большой β -талассемией в первой возрастной группе индекс кп составил $9,41 \pm 0,62$. В группе 6–12 лет индекс КПУ \pm кп составлял уже $9,75 \pm 0,35$ в основной группе и $4,84 \pm 0,25$ в контрольной ($p < 0,001$), а у детей и подростков 13–17 лет – $6,84 \pm 0,25$ и $3,91 \pm 0,30$ ($p < 0,001$) соответственно. Были получены закономерные корреляции между гигиеническими показателями и уровнем воспаления (коэффициент корреляции $r_1 = 0,93$, $r_2 = 0,90$) внутри каждой из групп. Наиболее четкие корреляционные связи выявлены между такими локальными показателями, как уровень индекса гигиены с системными показателями обмена железа, уровень ОЖСС и ферритина, который в норме связывается транспортным белком трансферрином, предотвращая отложение железа в тканях и способствуя переносу железа в красный костный мозг или в органы – депо (например, печень). При хронически избыточной концентрации железа в сыворотке и полном насыщении трансферрина железо начинает депонироваться в тканях и оказывать токсическое действие [14]. При этом уровень ферритина в 1-й основной группе более чем в 10 раз отличался от уровня в контрольной группе, что составило $734,9 \pm 69,2$ против $57,5 \pm 4,1$ (в 10 раз) при меньшей ОЖСС: $40,7 \pm 2,0$ против $61,4 \pm 2,6$ в контрольной группе (*табл. 2*).

Таким образом, очевидно, что в раннем детском возрасте при β -талассемии в 1-й основной группе наблюдения степень вовлечения тканей пародонта в патологический процесс подчиняется общим

закономерностям развития воспалительных заболеваний пародонта с преимущественно локальными экологическими механизмами, в первую очередь гигиеническими условиями полости рта. Несмотря на это, необходимо подчеркнуть, что у большинства пациентов с диагнозом «β-талассемия» в этот период формируется этиологическая база как со стороны локальных факторов – неудовлетворительная гигиена полости рта, высокая интенсивность кариеса, так и системных – перегрузка тканей железом (гемохроматоз), нарушение работы парацитовидных желез и, как следствие, нарушение обмена кальция и фосфора. В том случае если все эти этиологические факторы не подвергаются коррекции, возникает пародонтопатогенная ситуация, в которой развитие хронического генерализованного пародонтита неизбежно. Этот вывод находит диалектическое подтверждение при оценке состояния тканей пародонта во второй возрастной группе. При оценке индекса CPITN в 2-й основной группе количество интактных секстантов было более чем вдвое меньше, чем в контрольной группе ($1,45 \pm 0,22$ и $3,23 \pm 0,23$ соответственно).

Кроме того, обращает на себя внимание прогрессирование воспалительных заболеваний пародонта с конверсией хронического катарального гингивита в хронический генерализованный пародонтит. При осмотре десны во 2-й возрастной группе основной группы в 16% случаев определялись карманы, что однозначно говорит о прогрессировании заболевания (табл. 3). При анализе ортопантограмм рентгенологические признаки, соответствующие диагнозу «пародонтит» (исчезновение тени кортикальный пластинки альвеолярного гребня челюстей, отсутствие тени вершин межзубных перегородок и рентгенологическая картина краевой резорбции костной ткани альвеолярного гребня), определялись у 42% пациентов 2-й основной группы и не встречались у пациентов контрольной группы. Средние показатели PMA, определяющие степень воспаления пародонта для 2-й основной группы, составили $30,67 \pm 0,5$, а для контрольной – менее чем $22,61 \pm 0,7$ ($p < 0,001$).

Однако уровень активности воспаления не может служить надежным маркером действия именно системных факторов (талассемия), так как в 3-й возрастной группе пациентов симультанно повышаются показатели гигиенических индексов (ОИ-S = $3,0 \pm 0,15$), что в свою очередь может сопровождаться повышением уровней воспаления

(табл. 1). Необходимо отметить, что в контрольной группе также наблюдается схожая тенденция, но при сохранении неудовлетворительных уровней гигиены ОИ-S = $1,62 \pm 0,09$ и достаточно высокой активности воспаления PMA = $18,84\% \pm 1,15$ отсутствуют клинические и рентгенологические признаки хронического пародонтита. В этом случае прогрессирование заболевания пародонта невозможно интерпретировать как только результат действия локальных факторов. Помимо того, в этой группе отмечается четкая корреляция нарастания уровня ферритина до $1077,7 \pm 62,6$ и снижения общей железосвязывающей способности крови до $36,4 \pm 1,7$ с частотой выявления хронического пародонтита (коэффициент корреляции $r = 89$). Оценивая степень влияния большой β-талассемии на течение заболеваний пародонта в этой возрастной группе, необходимо отметить, что большинство пациентов в этом возрасте получает активную терапию, а также подвергается частым гемотрансфузиям и некоторые из больных перенесли спленэктомия. Таким образом, этиологический механизм в данном случае может носить полиморфный характер, варьируя от/до отягощающего фактора риска явных признаков коморбидности.

Установленные тенденции выражено нарастают с переходом пациентов в 4-ю возрастную группу. При анализе клинических проявлений генерализованного пародонтита по основным параметрам индекса CPITN обращает на себя внимание определение клинических карманов, соответствующих пародонтиту средней степени тяжести у более чем 86% пациентов 3-й и 4-й возрастных групп при наличии большой β-талассемии, тогда как в контрольной группе этот показатель не превышает 20% от общего числа исследуемых (табл. 3). Дивергенция между группами более чем в 4 раза не может быть отнесена за счет действия местных факторов, более того, интенсивность этих факторов в обеих группах отличается не более чем на 27% ($36,09 \pm 1,03$ для основной и $26,59 \pm 1,12$ для контрольной соответственно). Обращает на себя внимание тот факт, что уровень воспаления в разных возрастных группах (со 2-й по 4-ю) в 3-й основной группе значительно не меняется, динамика индекса PMA варьирует от $30,67 \pm 0,5$, $32,35 \pm 1,09$ до $36,09 \pm 1,03$, при этом отклонение в 6% не может считаться статистически значимым ($p = 0,3$, t test).

Рентгенологические признаки, которые могут быть интерпретированы как проявление генерализованного

● **Таблица 3.** Сравнительный анализ выраженности основных клинических параметров патологии пародонта у контрольной и основной групп по индексу CPITN

● **Table 3.** Comparative analysis of the main clinical scores severity of periodontal pathology in the control and main groups according to the CPITN index

Возрастные группы	Индекс CPITN (секстанты) M ± m									
	Интактные секстанты		Кровоточивость		Зубной камень		Карман 4–5 мм		Карман 6 мм и более	
	Основная	Контроль	Основная	Контроль	Основная	Контроль	Основная	Контроль	Основная	Контроль
6–12	$2,70 \pm 0,14$	$2,87 \pm 0,13$	$2,96 \pm 0,13$	$2,60 \pm 0,13$	$0,33 \pm 0,08$	$0,48 \pm 0,07$	-	-	-	-
13–17	$1,45 \pm 0,22$	$3,23 \pm 0,23$	$2,71 \pm 0,26$	$2,19 \pm 0,23$	$1,67 \pm 0,21$	$0,53 \pm 0,10$	$0,16 \pm 0,07$	$0,04 \pm 0,03$	-	-
18–35	$1,00 \pm 0,15$	$2,73 \pm 0,18$	$1,46 \pm 0,17$	$1,95 \pm 0,14$	$2,66 \pm 0,17$	$1,03 \pm 0,14$	$0,86 \pm 0,10$	$0,29 \pm 0,07$	$0,02 \pm 0,02$	-

пародонтита, у пациентов 4-й основной группы определялись в 91% случаев против 21% случаев в контрольной группе, что коррелирует с данными клинического обследования. Со стороны системных гематологических показателей у большинства пациентов с большой β -талассемией также наблюдался дисбаланс кальций-фосфорного обмена с увеличением содержания в крови остеоопонтин и остеокальцина (табл. 4). При этом нарастающее с возрастом содержание в крови остеообразующих факторов имеет, очевидно, компенсаторный характер. Однако эта активация оказывается явно недостаточной для нейтрализации развивающихся метаболических сдвигов, учитывая кристаллопатический характер полиморбидной заболеваемости больных большой β -талассемией [15].

На этом этапе расхождение между выраженностью и интенсивностью действия локальных этиологических факторов и клиническими проявлениями пародонтита однозначно можно интерпретировать как выраженное влияние системной патологии. Отсутствие статистически значимого нарастания уровня активности воспалительного процесса в различных возрастных группах при постоянном нарастании степени тяжести пародонтита, очевидно, свидетельствует об инверсии этиологической парадигмы при увеличении возраста больного талассемией. Так, в первой возрастной группе преимущественно реализуются локальные этиологические факторы, общие для всех воспалительных заболеваний пародонта согласно упрощенной концепции Гликмана [16]. Основным следствием действия этих этиологических факторов для обеих групп является хронический катаральный гингивит. С переходом пациентов в следующую возрастную группу увеличивается удельная доля системных этиологических факторов при сохранении или умеренном увеличении степени влияния локальных факторов. В старших возрастных группах значимость системной патологии для течения воспалительных заболеваний пародонта резко увеличивается, что связано, вероятно, не только с основными последствиями талассемии (сидероз, анемия и гемодинамические нарушения) но и с активной медикацией и общей иммуносупрессией, связанной со спленэктомией.

Значимость талассемии для развития и течения заболеваний пародонта может варьировать от фактора риска до

отягощающего фактора и максимально до пародонтального синдрома. Степень этого влияния в первую очередь зависит от возраста пациента и адекватности заместительной терапии. Однако этиологическое действие талассемии частично, особенно на ранних стадиях, реализуется через создание в полости рта неблагоприятной с пародонтологической точки зрения обстановки [17]. В первую очередь это высокая частота травмирующих аномалий прикуса в данной группе, связанных с присущей заболеванию деформацией лицевого скелета. Большая интенсивность кариеса и ранняя потеря временных и постоянных зубов также являются значимыми этиологическими причинами. Отсутствие адекватной гигиенической поддержки со стороны полости рта также является выраженным фактором инициации воспалительных заболеваний пародонта. При отсутствии достаточной коррекции всех этих факторов на этапе первой возрастной группы создается ситуация, в которой легко реализуется отягощающее действие соматической патологии в полости рта. При этом этиологическая модель и степень интенсивности действия локальных причин формируются в раннем возрасте, сохраняя свою активность (уровень гигиены полости рта, интенсивность воспаления) на протяжении всей жизни пациента¹. При этом степень влияния системной патологии значительно нарастает при переходе из одной возрастной группы в другую. Меняется не только интенсивность, но и механизмы влияния на течение воспалительных заболеваний пародонта. Так, в первой возрастной группе талассемия по отношению к заболеваниям пародонта носит характер фактора риска и требует переводение пациента в группу диспансерного учета с обязательным пародонтологическим, ортодонтическим и гигиеническим контролем. В зависимости от исходных данных, тяжести общей патологии и уровня гигиенических навыков частота диспансерных осмотров может варьировать от 3 месяцев до полугода. Во второй возрастной группе талассемия по отношению к заболеваниям пародонта чаще носит уже характер отягощающего фактора, что требует обязательной постановки на диспансерный учет с проведением полноценной пародонтологической терапии с коррекцией ортодонтиче-

¹ EGOHID. Health Surveillance in Europe (2005). A Selection of Essential Oral Health Indicators.

● **Таблица 4.** Показатели кальций-фосфорного обмена у больных β -талассемией

● **Table 4.** Calcium-phosphorus metabolism levels in patients with β -thalassemia

Показатели	Группы наблюдения				Контрольная группа
	1	2	3	4	
Кальций, мг %	7,79 ± 0,15 (7,4–8,5)*	7,53 ± 0,10 (6,8–8,2)***	6,96 ± 0,11 (6,4–7,6)***	7,25 ± 0,13 (6,6–7,9)***	8,42 ± 0,16 (7,7–9,9)
Фосфор, мг %	5,09 ± 0,17 (4,4–5,7)**	4,90 ± 0,11 (4,0–5,8)***	4,38 ± 0,11 (3,6–5,2)***	4,22 ± 0,16 (3,2–5,2)***	3,33 ± 0,18 (2,2–4,3)
Остеопонтин, пг/мл	267,4 ± 18,8 (209,6–332,5)***	335,2 ± 12,3 (244,2–428,3)***	390,2 ± 14,9 (281,4–440,9)***	385,4 ± 19,2 (294,0–495,3)***	159,4 ± 7,5 (107,0–205,3)
Остеокальцин, нг/мл	28,6 ± 1,1 (24,0–31,7)***	29,5 ± 0,9 (22,5–37,5)***	31,4 ± 1,6 (22,6–39,7)***	30,7 ± 1,5 (21,6–38,0)***	17,4 ± 0,9 (10,2–22,0)
Кальцитонин, нг/мл	10,6 ± 2,2 (4,1–17,6)**	13,6 ± 1,2 (4,2–22,8)***	16,2 ± 1,9 (6,7–27,5)***	16,8 ± 2,2 (7,5–28,3)***	3,2 ± 0,3 (1,4–5,1)
Паратгормон, пг/мл	29,6 ± 2,3 (22,0–37,1)***	30,2 ± 1,2 (22,3–39,1)***	28,6 ± 1,1 (20,1–34,8)***	27,5 ± 1,5 (19,8–35,1)***	39,3 ± 1,4 (31,1–48,0)

Примечание. Статистическая значимость результатов: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

ских деформаций и обязательной санации полости рта. В старших возрастных группах влияние талассемии можно рассценивать как формирование пародонтального синдрома, степень выраженности которого зависит от уровня компенсации системной патологии. При этом механизмы реализации пародонтального синдрома, вероятно, выходят за рамки обычных осложнений талассемии. Сохраняется определенная значимость и локальные факторы, которые должны быть учтены и скомпенсированы. Эта группа пациентов нуждается в постоянном наблюдении и диспансеризации и составляет отдельную когорту пациентов высокого риска с точки зрения осложнений заболеваний пародонта. Важнейшим элементом диспансеризации является устранение высоких уровней активности (интенсивности) воспаления тканей пародонта, проведение соответствующих гигиенической поддержки и консервативной терапии. Данная необходимость определяется также вероятностью влияния любой хронической воспалительной патологии на такой важнейшей для этой группы пациентов параметр, как общая железосвязывающая способность крови.

ВЫВОДЫ

1. Ассоциированность ГВЗП с внутренней патологией опосредуется системными гомеостатическими нару-

шениями, такими как тканевая гипоксия вследствие гипоксемии, нарушение распределений макро- и микроэлементов в биологических средах, окислительный стресс, что в совокупности представлено у больных большой β -талассемией.

2. Патогенетические механизмы большой β -талассемии формируют травмирующие аномалии прикуса, меняют минеральный состав твердых тканей, зубов, вызывают иммуносупрессию, предрасполагая к развитию множественного кариеса, что дает эффект патогенетического резонанса с системно действующими механизмами повреждения и модификации пародонта.
3. Для повышения эффективности диспансеризации больных с большой β -талассемией целесообразно формирование возрастных групп диспансерного учета, принимая во внимание динамику приоритетов этиологических факторов и патогенетических механизмов ГВЗП.
4. Влияние метаболических нарушений и гомеостатических сдвигов у больных с ГВЗП является основанием назначения целевой корректирующей терапии системного действия.



Поступила / Received 07.09.2019
Отрецензирована / Review 21.09.2019
Принята в печать / Accepted 10.10.2019

Список литературы / References

1. Орехова Л.Ю., Кирсанов А.И., Горбачева И.А. Перекисное окисление липидов у больных генерализованным пародонтитом в сочетании с хроническими заболеваниями внутренних органов. *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии: материалы Всероссийской научной конференции.* СПб., 2–5 июня, 1999: 197–198. Orekhova L.Yu., Kirsanov A.I., Gorbacheva I.A. Lipid peroxidation in patients with generalized periodontitis combined with chronic diseases of internal organs. *Actual problems of experimental and clinical pharmacology: proceedings of the All-Russian Scientific Conference.* SPb., June 2–5, 1999:197–198. (In Russ.)
2. Albandar J.M., Susin C., Hughes F.J. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* 2018;45(20):171–189. doi: 10.1111/jcpe.12947.
3. Carranza F.A., Newman M.G. Irving Glickman's Clinical Periodontology Glickman. Published by W.B. Saunders Co, 1996.
4. Fine D.H., Patil A.G., Loos B.G. Classification and diagnosis of aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2018;45(20):95–111. doi: 10.1111/jcpe.12942.
5. Рыбаков А.И., Базиян Г.В. *Эпидемиология стоматологических заболеваний.* М., 1973. 318 с. Rybakov A.I., Baziyon G.V. *Epidemiology of dental diseases.* Moscow, 1973. (In Russ.)
6. Pedullà E., Scibilia M., Saladdino G., Colletta G., Rapisarda S., Terranova M., Spampinato R. Dental and Periodontal Condition in Patients affected by β -Thalassemia Major and β -Thalassemia Intermedia: A Study among Adults in Sicily, Italy. *J Dent Health Oral Disord Ther.* 2015;3(1):00081. doi: 10.15406/jdhodt.2015.03.00081.
7. Akcalı A., Kahraman Çeneli S., Gümüş P., Buduneli N., Lappin D.F., Özçaka Ö. The Association Between Thalassemia Major and Periodontal Health. *J Periodontol.* 2015;86(9):1047–1057. doi: 10.1902/jop.2015.140639.
8. Al-Wahadni A.M., Taani D.Q., Al-Omari M.O. Dental diseases in subjects with β -thalassemia major. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002;30(6):418–422. doi:10.1034/j.1600-0528.2002.00012.x.
9. Hattab F.N., Hazza'ala A.M., Yassin O.M., al-Rimawi H.S. Caries risk in patients with thalassaemia major. *Int Dent J.* 2001 Feb;51(1):35–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11326447>.
10. Bassimitçi S., Yücel-Eroglu E., Akalar M. Effects of thalassaemia major on components of the craniofacial complex. *Br J Orthod.* 1996;23(2):157–62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8771341>.
11. Amini F., Jafari A., Eslamian L., Sharifzadeh S. A cephalometric study on craniofacial morphology of Iranian children with beta thalassaemia major. *Orthod Craniofac Res.* 2007;10(1):36–44. doi: 10.1111/j.1601-6343.2007.00380.x.
12. Gupta D.K., Singh S.P., Utreja A., Verma S. Prevalence of malocclusion and assessment of treatment needs in β -thalassaemia major children. *Prog Orthod.* 2016;(17):7. doi: 10.1186/s40510-016-0120-6.
13. Ramseier C.A. Periodontal chart. Available at: <http://www.periodontalchart-online.com/uk/index.asp>.
14. Iancu T.C. Ultrastructural aspects of iron storage, transport and metabolism. *J Neural Transm (Vienna).* 2011;118(3):329–335. doi: 10.1007/s00702-011-0588-7.
15. Shadlinskaya R.V., Aliyev A.N., Qamidova Q.E. The metabolic disturbance of iron and calcium – characteristic metabolic factor of the pathogenesis of dental and general somatic comorbid pathology in patients with β -thalassaemia major. *East European Scientific Journal.* 2018;5(3):4–9. Available at: https://eesa-journal.com/wp-content/uploads/EESA_%D0%B8%CC%86_%D0%B6%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB_2_%D1%87%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C-19.pdf.
16. Amirabadi F., Saravani Sh., Miri-Aliabad Gh., Khorashadi-zadeh M. The Association between Dental Health Status and Oral Health-Related Quality of Life of Children Diagnosed with Thalassemia Major in Zahedan City, Iran. *Int J Pediatr.* 2019;7(2):8985–8991. doi: 10.22038/ijp.2018.34517.3034.
17. Caton J.G., Armitage G., Berglund T., Chapple I.L.C., Jepsen S., Kornman K.S., Mealey B.L., Papapanou P.N., Sanz M., Tonetti M.S. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018;45(20):1–8. doi: 10.1111/jcpe.12935.

Информация об авторе:

Шадлинская Рамида Вагиф-кызы, доцент кафедры детской стоматологии, стоматологическая клиника, Азербайджанский медицинский университет; AZ1078, Азербайджан, Баку, ул. Самеда Вургунга, д. 175; e-mail: r.shadlinskaya@yahoo.com

Information about the author:

Ramida Vaqif Shadlinskaya, Associate Professor, Chair for Pediatric Dentistry, Dental Clinic, Azerbaijan Medical University; 175, S. Vurgun st., Baku, AZE1078, Azerbaijan; e-mail: r.shadlinskaya@yahoo.com

Воспалительные заболевания лор-органов и ассоциированные с ними гнойно-септические внутричерепные осложнения в Кабардино-Балкарской Республике

З.Н. Шарданов¹, ORCID: 0000-0003-4576-9692, e-mail: shardan83@mail.ru
С.А. Артюшкин¹, ORCID: 0000-0003-4482-6157, e-mail: Sergei.Artyushkin@szgmu.ru
А.А. Кривоपालов², ORCID: 0000-0002-6047-4924, e-mail: krivopalov@list.ru
Н.А. Шнайдер³, ORCID: 0000-0002-2840-837X, e-mail: spbinb@bekhterev.ru
А.Ю. Щербук⁴, ORCID: 0000-0003-3049-1552, e-mail: endos@rambler.ru
Ю.А. Щербук⁴, ORCID: 0000-0003-1945-6959, e-mail: 9361661@gmail.com
А.И. Красикова², ORCID: 0000-0003-4371-8832, e-mail: a.krasickowa@yandex.ru

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

³ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Резюме

Актуальность. Рост воспалительных заболеваний лор-органов и ассоциированных с ними гнойно-септических внутричерепных осложнений – актуальная проблема современной оториноларингологии. Тяжелые осложнения, связанные с сепсисом и воспалительным поражением оболочек и вещества головного мозга, являются угрожающими состояниями для жизни пациентов оториноларингологического профиля.

Цель исследования. Изучить эпидемиологическую обстановку по воспалительным заболеваниям лор-органов и ассоциированным с ними гнойно-септическим внутричерепным осложнениям в Кабардино-Балкарской Республике.

Материалы и методы. Данные официальной статистики, электронные базы данных, статистическая отчетность Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, данные амбулаторных карт и карт стационарного больного многопрофильных лечебно-профилактических учреждений, данные о распространенности заболеваний лор-органов в Кабардино-Балкарской Республике с 2011 по 2018 г. среди взрослого и детского населения.

Результаты и выводы. Полученные результаты отражают существенный рост воспалительных заболеваний лор-органов в Кабардино-Балкарской Республике за период с 2011 по 2018 г. как по числу зарегистрированных случаев, так и по первичной заболеваемости.

Несмотря на уменьшение количества стационарных оториноларингологических коек в Республике в 2013 г., количество пролеченных больных увеличилось. Сокращение лор-коек повлекло за собой рост госпитальной летальности, которая представлена исключительно лор-ассоциированными внутричерепными осложнениями.

На сегодняшний день в республике отмечается достаточно высокий уровень лор-ассоциированных внутричерепных осложнений, связанный с низкой профилактикой и диагностикой воспалительных лор-заболеваний, что диктует важность применения мультидисциплинарного подхода (лор-врач, невролог, офтальмолог, реаниматолог, терапевт, нейрохирург), необходимость пересмотра тактики ведения, разработки алгоритмов к диагностике и оптимальному лечению пациентов с лор-ассоциированными ВЧО.

Ключевые слова: специализированная помощь, оториноларингология, воспалительные заболевания лор-органов, лор-ассоциированные внутричерепные осложнения, уровень заболеваемости

Для цитирования: Шарданов З.Н., Артюшкин С.А., Кривоपालов А.А., Шнайдер Н.А., Щербук А.Ю., Щербук Ю.А., Красикова А.И. Воспалительные заболевания лор-органов и ассоциированные с ними гнойно-септические внутричерепные осложнения в Кабардино-Балкарской Республике. *Медицинский совет.* 2019;(20):121-126. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-121-126.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inflammatory diseases of ENT organs and purulent-septic intracranial complications associated with them in the Kabardino-Balkarian Republic

Zurab N. Shardanov¹, ORCID: 0000-0003-4576-9692, e-mail: shardan83@mail.ru
Sergey A. Artjushkin², ORCID: 0000-0003-4482-6157, e-mail: Sergei.Artyushkin@szgmu.ru
Aleksandr A. Krivopalov², ORCID: 0000-0002-6047-4924, e-mail: krivopalov@list.ru
Natal'ya A. Shnyder³, ORCID: 0000-0002-2840-837X, e-mail: spbinb@bekhterev.ru
Aleksandr Yu. Shcherbuk⁴, ORCID: 0000-0003-3049-1552, e-mail: endos@rambler.ru

Yuriy A. Shcherbuk⁴, ORCID: 0000-0003-1945-6959, e-mail: 9361661@gmail.com

Aleksandra I. Krasikova², ORCID: 0000-0003-4371-8832, e-mail: a.krasickowa@yandex.ru

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya street, St. Petersburg, 191015, Russia

² St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose, and Speech; 9, Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia

³ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., St. Petersburg, 192019, Russia

⁴ Saint-Petersburg State University; 7-9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

Actuality. The growth of inflammatory diseases of ENT organs and associated purulent-septic intracranial complications is an urgent problem of modern otorhinolaryngology. Severe complications associated with sepsis and inflammatory lesions of the membranes and brain matter are life-threatening conditions for otorhinolaryngological patients.

Objective. To study the epidemiological situation of inflammatory diseases of the ENT organs and associated purulent-septic intracranial complications in the Kabardino-Balkarian Republic.

Materials and methods. Data of official statistics, electronic databases, statistical reports of the Ministry of Health of the Kabardino-Balkan Republic, data of outpatient's medical records and hospital medical records of multidisciplinary medical and preventive institutions, data on the prevalence of diseases of ENT organs in the Kabardino-Balkarian Republic from 2011 to 2018 among adults and children.

Results and conclusions. The results obtained reflect a significant increase in inflammatory diseases of the ENT organs in the Kabardino-Balkarian Republic from 2011 to 2018, both in the number of reported cases and in the primary incidence.

Despite the decrease in the number of inpatient ENT beds in the Republic in 2013, the number of patients treated increased. The reduction of ENT beds entailed an increase in hospital mortality, which is represented exclusively by ENT-associated intracranial complications.

Today, the Republic has a rather high level of ENT-associated intracranial complications associated with low prevention and diagnosis of inflammatory ENT diseases, which dictates the importance of using a multidisciplinary approach (ENT doctor, neurologist, ophthalmologist, resuscitator, therapist, neurosurgeon), the need for review management tactics, development of algorithms for the diagnosis and optimal treatment of patients with ENT-associated HFD.

Keywords: specialized care, otorhinolaryngology, inflammatory diseases of the ENT organs, ENT-associated intracranial complications; incidence rate

For citation: Shardanov Z.N., Artjushkin S.A., Krivopalov A.A., Shnayder N.A., Shcherbuk A.Y., Shcherbuk Y.A., Krasikova A.I. Inflammatory diseases of ENT organs and purulent-septic intracranial complications associated with them in the Kabardino-Balkarian Republic. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):121-126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-121-126.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рост воспалительных заболеваний лор-органов и ассоциированных с ними гнойно-септических внутричерепных осложнений (ВЧО) – актуальная проблема современной оториноларингологии. Тяжелые осложнения, связанные с сепсисом и воспалительным поражением оболочек и вещества головного мозга, являются угрожающими состояниями для жизни пациентов оториноларингологического профиля [1–3].

Существенный темп роста воспалительных заболеваний лор-органов и ассоциированных с ними гнойно-септических осложнений отмечается в Кабардино-Балкарской Республике.

Кабардино-Балкария – республика с большим разнообразием геосистем, которые представлены особенностями географического расположения, а именно удаленностью от теплых океанов и морей, наличием горных хребтов с большой амплитудой высот и резкой сменой климатических поясов.

Республика является геохимической территорией с пониженным содержанием селена во всех компонентах биогеоценоза и дефицитом микронутриентов, в частности йода, основным следствием которого является развитие заболеваний щитовидной железы. Также отмечается повышенный естественный радиационный фон, который более выражен в высокогорной местности [4, 5].

Все вышеперечисленные факторы определяют существенный рост количества воспалительных заболеваний лор-органов, первичной заболеваемости среди детей и взрослых, а также тяжелых осложнений [6].

Цель исследования. Изучить эпидемиологическую обстановку по воспалительным заболеваниям лор-органов и ассоциированным с ними гнойно-септическим внутричерепным осложнениям в Кабардино-Балкарской Республике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были рассмотрены данные официальной статистики, электронные базы данных, статистическая отчетность Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, данные амбулаторных карт и карт стационарного больного многопрофильных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), данные о распространенности заболеваний лор-органов в Кабардино-Балкарской Республике с 2011 по 2018 г. среди взрослого и детского населения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего исследования отмечается значительный рост болезней среднего уха и сосцевидного отростка среди детей – 9,95–49,2% (в т. ч. первичной заболеваемости 13,3–64,7%); среди подростков – 2,18–

18,8% (в т. ч. первичной заболеваемости 5,38–15,0%); среди взрослых – 6,59–21,1% (в т. ч. первичной заболеваемости 2,85–37,0%) (табл. 1).

Также возрос уровень общей и первичной заболеваемости острой и хронической инфекционно-воспалительной патологией верхних дыхательных путей, который составил среди детей 1,23–53,9% (в т. ч. первичной заболеваемости 3,4–20,1%); среди подростков – 0,92–46,0% (в т. ч. первичной заболеваемости 1,1–51,2%); среди взрослых – 0,44–3,66% (в т. ч. первичной заболеваемости 0,99–5,27%) (табл. 1).

Общая и первичная заболеваемость воспалительными процессами лор-органов среди подростков увеличилась на 20,9 и 17,9% соответственно, среди детей – 16,9 и 8,13%. Прирост общей и первичной заболеваемости всего населения Кабардино-Балкарской Республики: 14,7 и 11,0% соответственно (табл. 1).

В стационарах за период с 2009 по 2018 г. было пролечено 83 613 пациентов с воспалительными заболеваниями лор-органов. Несмотря на существенное сокращение количества лор-коек в круглосуточных стационарах на 40,29% в 2013 г., количество пролеченных больных возросло на 1,30%. Структура диагностированных инфекционных поражений лор-органов в стационарах республики:

- гнойно-воспалительные заболевания носа, лица – 253,3 ± 50,84 (3,03%) клинических случая;
- гнойно-воспалительные заболевания околоносовых пазух (ОНП) – 6091,0 ± 155,6 (72,85%) клинических случая;
- гнойно-воспалительные заболевания уха – 1171,4 ± 58,04 (14,01%) клинических случая;
- гнойно-воспалительные заболевания глотки и гортани – 845,6 ± 47,96 (10,11%) клинических случая.

По результатам исследования лор- и неврологической службами Кабардино-Балкарской Республики было зарегистрировано 68 случаев лор-ассоциированных ВЧО за период с 2009 по 2018 г. Пациентов, проживающих в городе (Нальчик), – 13 (19,1%), в сельских населенных пунктах районов республики – 55 (80,9%).

Уровень заболеваемости лор-ассоциированных ВЧО меняется в зависимости от региона: от 0,06‰ (Нальчик) до 0,32‰ (Черекский район), по республике в целом – 0,01‰. Отмечается рост количества пациентов в период с 2013 по 2015 г. с последующим снижением первичной заболеваемости к 2018 г. (табл. 2).

За период с 2009 по 2018 г. выявлено 68 пациентов с лор-ассоциированными гнойно-воспалительными внутричерепными осложнениями в ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» (39 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 18 до 90 лет (43,1 ± 14,1 года в среднем). Из них жителями города были 29 (42,6%) человек, сельской местности – 39 (57,4%). Трудоспособное население составляло 60 (88,2%) пациентов. Среднее расстояние от сельского населенного пункта до ближайшего многопрофильного стационара составляло 39,2 ± 16,3 км. Низкий уровень жизни (инвалиды, пенсионеры, неработающие) имели 6 (8,8%) пациентов.

К развитию внутричерепных осложнений привели: заболевания уха (отогенные осложнения) – у 53 пациентов

(77,9%), острые и хронические воспалительные процессы околоносовых пазух (риносинусогенные осложнения) [6, 7] – у 10 (14,7%), сочетание отогенной и риносинусогенной этиологии – у 1 (1,5%), поражения органов лимфооточного кольца Пирогова – Вальдейера – у 4 (5,9%) пациентов.

Структура лор-ассоциированных ВЧО была представлена различными гнойно-воспалительными поражениями головного мозга:

- ВЧО без остеомиелитического поражения костной ткани лор-органов – у 4 (5,9%) пациентов;
- менингит – у 52 (76%) пациентов;
- сочетание менингита и менингоэнцефалита – у 16 (23,5%) больных, которое включало такие нозологические формы, как энцефалит (10 пациентов), эпидуральные абсцессы (5 пациентов), внутримозговые абсцессы (7 пациентов), тромбоз венозных синусов (5 пациентов);
- множественные гнойно-воспалительные поражения головного мозга – у 5 пациентов, сочетанные – у 6 пациентов;
- по отношению к намету мозжечка супратенториальными диагностированы ВЧО у 15 пациентов, субтенториальными – 1 случай.

Средняя длительность заболевания у пациентов с момента появления у них клинических симптомов внутричерепных осложнений до первичного врачебного обследования составила $7,8 \pm 3,8$ сут., до поступления в стационар – $10,7 \pm 5,3$ сут.

У 53 (77,9%) больных с ото- и риносинусогенными ВЧО присутствовала сопутствующая патология, в структуре которой первое место занимали фоновые инфекции – 33 (48,5%) пациента, из них ОРВИ – у 25 (36,8%) человек, второе место – последствия травм головы – 10 (14,7%), хронические вирусные гепатиты выявлены у 5 (7,4%) больных, также имелись психические расстройства, характеризующиеся социальной взаимосвязью: алкоголизм – у 4 (5,9%) больных. У 14 (20,6%) пациентов коморбидный фон был представлен сочетанием двух нозологических форм и более.

Всем 68 (100,0%) пациентам с лор-ассоциированными ВЧО было проведено хирургическое лечение, в 65 (95,6%) случаях выполнено два оперативных вмешательства и более, общее количество операций составило 145. Операции на лор-органах проведены всем 68 (100,0%) пациентам: на ухе – 54 (79,4%) пациентам, на ОНП – 11 (16,2%), вскрытие паратонзиллярного абсцесса, флегмоны шеи, медиастинита – у 4 (5,9%) пациентов, вскрытие абсцесса, флегмоны орбиты – у 4 (5,9%).

Транскраниальный оперативный доступ для санации внутричерепного гнойного очага был использован у 14 (20,6%) больных, технологии нейронавигации и стереотаксиса – у 4 (5,9%).

Лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) было необходимо 41 (60,3%) пациенту. Средний срок пребывания в ОРИТ составил $2,7 \pm 2,5$ сут. Остальные 27 пациентов (39,7%) после хирургического лечения были переведены из ОРИТ в профильные отделения с продолжением консервативной терапии.

Реабилитация проводилась 53 (77,9%) пациентам в виде лечебного массажа, гимнастики, физиотерапии, рефлексотерапии и мануальной терапии.

● **Таблица 1.** Динамика заболеваемости воспалительной лор-патологией в Кабардино-Балкарской Республике
 ● **Table 1.** Dynamics of inflammatory ENT pathology in the Kabardino-Balkarian Republic

Наименование классов и отдельных болезней	Код по МКБ-10	2011 г.		2018 г.		Темп прироста (%)
		Всего больных	Первичная заболеваемость	Всего больных	Первичная заболеваемость	Всего больных
Дети до 14 лет включительно						
Болезни среднего уха и сосцевидного отростка	H65-H75	3 318	2 904	3 685	3 352	9,95
в т. ч.: острый отит	H65.0, H65.1, H66.0	2 381	2 373	2 208	2 208	7,83
хронический отит	H65.2-4, H66.1-3	268	51	400	84	49,2
Хронические болезни миндалин и аденоидов, перитонзиллярный абсцесс	J35-J36	2 551	822	2 583	851	1,23
Острый назофарингит	J00-J02	18 321	9 071	22 166	9 883	17,3
Острый синусит	J01	52 760	1 388	77 452	1 571	31,8
Острый тонзиллит	J03	12 301	860	18 941	999	53,9
Множественные инфекции дыхательных путей	J06	407	99	716	124	43,1
Хронический синусит	J32	12 234	920	12 659	1 123	3,35
Итого		111 313	18 521	134 038	20 162	16,9
Дети 15–17 лет включительно						
Болезни среднего уха и сосцевидного отростка	H65-H75	672	474	687	501	2,18
в т. ч.: острый отит	H65.0, H65.1, H66.0	324	324	396	364	18,8
хронический отит	H65.2-4, H66.1-3	85	45	104	53	18,2
Хронические болезни миндалин и аденоидов, перитонзиллярный абсцесс	J35-J36	645	234	651	241	0,92
Острый назофарингит	J00-J02	6 757	6 754	7 236	7 236	7,13
Острый синусит	J01	5 623	5 623	9 432	9 432	40,4
Острый тонзиллит	J03	1 762	1 762	2 998	2 998	41,2
Множественные инфекции дыхательных путей	J06	76	76	141	156	46,0
Хронический синусит	J32	2 348	1 856	3 207	1 877	26,7
Итого		18 771	17 630	24 370	22 379	20,9
Взрослые 18 лет и старше						
Болезни среднего уха и сосцевидного отростка	H65-H75	5 704	3 608	6 107	3 714	6,59
в т. ч.: острый отит	H65.0, H65.1, H66.0	2 131	2 131	2 532	2 383	15,8
хронический отит	H65.2-4, H66.1-3	1 444	443	1 830	703	21,1
Хронические болезни миндалин и аденоидов, перитонзиллярный абсцесс	J35-J36	2 699	735	2 711	742	0,44
Острый назофарингит	J00-J02	5 211	2 171	5 347	2 211	2,54
Острый синусит	J01	8 246	1 254	8 432	1 278	2,20
Острый тонзиллит	J03	3 051	1 560	3 101	1 599	1,61
Множественные инфекции дыхательных путей	J06	342	199	355	201	3,66
Хронический синусит	J32	3 117	1 420	3 212	1 499	2,95
Итого		31 945	13 521	33 627	14 330	6,32
Итого всего населения		162 029	49 672	192 035	56 871	14,7

● **Таблица 2.** Уровень первичной заболеваемости лор-ассоциированными гнойно-воспалительными ВЧО взрослого населения в Кабардино-Балкарской Республике

● **Table 2.** Primary morbidity rate of ENT-associated purulent-inflammatory ICC among adults in the Kabardino-Balkarian Republic

Столица и районы республики	Количество пациентов с ВЧО по годам									
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Нальчик	1	2	1	2	1	3	1	1	1	
Баксанский	1		2		2	2	1	1		1
Зольский		1			1					
Майский		1		1		1			1	
Прохладненский	1				1	1				
Терский			1	1	2	1	1	1		
Урванский		1				2	4	1	1	
Черекский	1		1	1	1	1	2	1		1
Чегемский		1		1	1		2	2	1	
Эльбрусский					1	1				1
Всего пациентов в республике по годам	4	6	5	6	10	12	11	7	4	3

Выздоровление без остаточных явлений в соматическом и неврологическом статусе (9 баллов по расширенной шкале Глазго) отмечено у 9 (11,8%) пациентов. Легкие и умеренные остаточные явления перенесенного заболевания имели (6–8 баллов) 53 (77,9%) пациента. Все они нуждались в продолжении амбулаторного лечения у оториноларинголога, офтальмолога, невролога, а также в специальном трудоустройстве в связи с двигательными нарушениями (парезы), нарушениями движений мимических мышц, головокружением, нейросенсорной тугоухостью, астеническим синдромом.

Госпитальная летальность в изучаемой когорте больных составила 7,4% (5 клинических случаев).

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные результаты отражают существенный рост воспалительных заболеваний лор-органов в Кабардино-Балкарской Республике за период

с 2011 по 2018 г. как по числу зарегистрированных случаев, так и по первичной заболеваемости.

Несмотря на уменьшение количества стационарных оториноларингологических коек в республике в 2013 г., количество пролеченных больных увеличилось. Сокращение лор-коек повлекло за собой рост госпитальной летальности, которая представлена исключительно лор-ассоциированными внутричерепными осложнениями.

На сегодняшний день в республике отмечается достаточно высокий уровень лор-ассоциированных внутричерепных осложнений, связанный с низкой профилактикой и диагностикой воспалительных лор-заболеваний, что диктует важность применения мультидисциплинарного подхода (лор-врач, невролог, офтальмолог, реаниматолог, терапевт, нейрохирург), необходимость пересмотра тактики ведения, разработки алгоритмов к диагностике и оптимальному лечению пациентов с лор-ассоциированными ВЧО.

Поступила / Received 15.09.2019
Отрецензирована / Review 03.10.2019
Принята в печать / Accepted 07.10.2019

Список литературы

- Кривопапов А.А., Артюшкин С.А., Тузиков Н.А., Демиденко А.Н., Пискунов В.С. Особенности риносинусогенных внутричерепных осложнений. *Российская ринология*. 2014;22(3):4-11. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2014/3/030869-5474201432>.
- Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Щербук А.Ю., Рубин А.Н., Тузиков Н.А. Концепция комплексного подхода к диагностике и лечению больных с оториносинусогенными гнойно-воспалительными внутричерепными осложнениями в современных условиях. *РМЖ*. 2016;(21):1447-1455. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Koncepciya_kompleksnogo_podhoda_k_diagnostike_i_lecheniyu_bolnyh_s_otorinosinusogennymi_gnoyno-vospalitelnyimi_vnutricherepnymi_oslozhnjeniyami_v_sovremennyh_usloviyah/.
- Кривопапов 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 клиничко-эпидемиологические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. *Российская оториноларингология*. 2016;(1):48-60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25440060>.
- Кривопапов А.А., Вахрушев С.Г. Система специализированной оториноларингологической помощи в Красноярском крае. *Российская оториноларингология*. 2013;(4):50-54. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_21056390_84675118.pdf.
- Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Тузиков Н.А., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф., Щербук А.Ю., Щербук Ю.А., Шарданов З.Н., Артюшкин С.А. Оценка качества специализированной оториноларингологической помощи. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):103-115. doi: 10.18692/1810-4800-2019-1-103-115.
- Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Щербук А.Ю., Щербук Ю.А., Рубин А.Н., Артюшкин С.А., Шарданов З.Н. Предикторы неблагоприятного исхода лечения больных с гнойно-воспалительными отогенными и риносинусогенными внутричерепными осложнениями. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2017;176(3):14-20. doi: 10.24884/0042-4625-2017-176-3-14-20.
- Patel N.A., Garber D., Hu S., Kamat A. Systematic review and case report: Intracranial complications of pediatric sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;(86):200-212. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.05.009.
- DelGaudio J.M., Evans S.H., Sobol S.E., Parikh S.L. Intracranial complications of sinusitis: what is the role of endoscopic sinus surgery in the acute setting. *Am J Otolaryngol*. 2010;31(1):25-28. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.09.009.

References

1. Krivopalov A.A., Artyushkin S.A., Tuzikov N.A., Demidenko A.N., Piskunov V.S. The specific features of rhinosinusogenic intracranial complications. *Rossiyskaya Rinologiya = Russian Rhinology*. 2014;22(3):4-11. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2014/3/030869-5474201432>.
2. Yanov Y.K., Krivopalov A.A., Shcherbuk A.Y., Rubin A.N., Tuzikov N.A. Complex approach to the diagnosis and treatment of otorhinosinusogenic pyoinflammatory intracranial complications: state-of-the-art. *RMGH = RMI*. 2016;(21):1447-1455. (In Russ.) https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Konceptiya_kompleksnogo_podhoda_k_diagnostike_i_lecheniyu_bolnyh_s_otorinosinogennymi_gnoyno-vospalitelnyimi_vnutricherepnymi_oslozhneniyami_v_sovremennyh_usloviyah/
3. Krivopalov A.A., Yanov Y.K., Astaschenko S.V., Shcherbuk A.Y., Artyushkin S.A., Vahrushev S.G., Piskunov I.S., Piskunov V.S., Tuzikov N.A. Demographic, clinical and epidemiological features of otogenic intracranial complications at the present stage. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2016;(1):48-60. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25440060>.
4. Krivopalov A.A., Vahrushev S.G. The system of specialized otorhinolaryngological service in Krasnoyarsk region. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2013;(4):50-54. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_21056390_84675118.pdf.
5. Yanov Yu.K., Krivopalov A.A., Tuzikov N.A., Shnaider N.A., Nasyrova R.F., Shcherbuk A.Yu., Shcherbuk Yu.A., Shardanov Z.N., Artyushkin S.A. The assessment of specialized otorhinolaryngological care quality. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(1):103-115. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2019-1-103-115.
6. Krivopalov A.A., Janov Y.K., Shcherbuk A.Y., Shcherbuk Y.A., Rubin A.N., Artyushkin S.A., Shardanov Z.N. Predictors of poor outcome in treatment of patients with pyoinflammatory otogenic and rhinosinusogenic intracranial complications. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;176(3):14-20. (In Russ.) doi: 10.24884/0042-4625-2017-176-3-14-20.
7. Patel N.A., Garber D., Hu S., Kamat A. Intracranial complications of pediatric sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;(86):200-212. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.05.009.
8. DelGaudio J.M., Evans S.H., Sobol S.E., Parikh S.L. Intracranial complications of sinusitis: what is the role of endoscopic sinus surgery in the acute setting. *Am J Otolaryngol*. 2010;31(1):25-28. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.09.009.

Информация об авторах:

Шарданов Зураб Нажмуудинович, аспирант кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: shardan83@mail.ru

Артюшкин Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: Sergei.Artyushkin@szgmu.ru

Кривопалов Александр Александрович, д.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: krivopalov@list.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Щербук Александр Юрьевич, д.м.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 94; заместитель директора по научной и клинической работе, профессор кафедры хирургии и неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: endos@rambler.ru

Щербук Юрий Александрович, академик РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой нейрохирургии и неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: 9361661@gmail.com

Красикова Александра Игоревна, ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: a.krasickowa@yandex.ru

Information about the authors:

Zurab N. Shardanov, postgraduate student of the Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya street, St. Petersburg, 191015, Russia; e-mail: shardan83@mail.ru

Sergey A. Artyushkin, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Federal State Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya street, St. Petersburg, 191015, Russia; e-mail: Sergei.Artyushkin@szgmu.ru

Aleksandr A. Krivopalov, Dr. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9, Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: krivopalov@list.ru

Natal'ya A. SHnyder, Dr. of Sci. (Med), Professor, Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, Bekhterev St., St. Petersburg, 192019, Russia; e-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Aleksandr Yu. Shcherbuk, Dr. of Sci. (Med), Professor, Federal State Budgetary Institution of Science «N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain» of the Russian Academy of Sciences; 9, Pavlova str., St. Petersburg, 197376, Russia; Deputy Director for Scientific and Clinical Work, Professor of the Department of Surgery and Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University»; 7-9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; e-mail: endos@rambler.ru

Yuriy A. Shcherbuk, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Neurosurgery and Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University»; 7-9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; e-mail: 9361661@gmail.com

Aleksandra I. Krasikova, resident, Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 190013, Russia, Saint-Petersburg, Bronnitskaya Street, 9; e-mail: a.krasickowa@yandex.ru