



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 16

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: Ирина Филиппова

Редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Юлия Чередниченко,
Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105005, Россия, г. Москва,
Наб. Академика Туполева, дом 15, корп. 2
e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(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.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции, исключительные (имущественные) права с
момента получения материалов принадлежат
редакции. Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 30 октября 2020 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 пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям 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 Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,
Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редак-
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-
куются 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:



НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2020
№2	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2020
№3	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.03.2020
№4	Терапия Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.05.2020
№5	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.05.2020
№6	Оториноларингология Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.05.2020
№7	Эндокринология Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна	30.05.2020
№8	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2020
№9	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2020
№10	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2020
№11	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.07.2020
№12	Дерматология Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	30.09.2020
№13	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2020
№14	Кардиология Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2020
№15	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2020
№16	Оториноларингология Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	30.10.2020
№17	Пульмонология Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.10.2020
№18	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.10.2020
№19	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2020
№20	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2020
№21	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2020

**Founder and publisher:**
Remedium Group LLC**Editor in Chief:**Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
Dr. of Sci. (Med.), Prof.**Editorial office:****Editor in Chief:** Aleksander Khitrov

e-mail: khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Irina Filippova**Editorial team:** Lyudmila Golovina,

Ksenia Kirillova, Yulia Cherednichenko,

Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina**Correctors:** Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
Svetlana Shvedova**Promotion and Distribution Department:**Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru**Cover Author:** Vladimir Tsesler©**Address of the founder and editorial office:**15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab.,
Moscow, 105005, Russia

e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (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.proThe 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.ФC77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.Russian Post Catalog – subscription
index П15802Included 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 mate-
rials. Any reproduction of materials is allowed
with reference to the magazine.The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.Any reproduction of materials is allowed with
reference to the magazinePrinting house "Graphica" Ltd.: 5 Novolesnaya,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on October 30, 2020.

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:**List of thematic issues of the journal**

№1	Pediatrics	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№2	Neurology/Rheumatology	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№3	Obstetrics and Gynecology	30.03.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№4	Therapy	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№5	Gastroenterology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	
№6	Otorhinolaryngology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
№7	Endocrinology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Marina V. Shestakova</i>	
№8	Neurology/Rheumatology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№9	Oncology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№10	Pediatrics	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№11	Polyclinic	30.07.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№12	Dermatology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	
№13	Obstetrics and Gynecology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№14	Cardiology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	
№15	Gastroenterology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
№16	Otorhinolaryngology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
№17	Pulmonology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	
№18	Pediatrics	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№19	Neurology/Rheumatology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№20	Oncology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№21	Polyclinic	30.12.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	

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 совет:

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*)

Гусаев 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*)

Мизерничский 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*)

Минушкин 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) (*эндо-кринология*)

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*)

Рязанцев С.В., 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) (*оториноларингология*)

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

Свиштукин 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*)

Шляхто 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, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St 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 Vandenplas, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vigel, 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., Sverzhetskiy 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 (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St 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. Mkrtumyan, 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 (St 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*)

V.V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St 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 (St 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 St Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St 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, Belarus) (*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, Dr. of Sci. (Med.), Prof., 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

Новости. Открытия и события.8

Актуальные вопросы оториноларингологии

- С.В. Рязанцев, А.А. Кривопапов, П.А. Шамкина, К.А. Лежнева**
Возможности назначения фитопрепаратов в комплексном лечении острых риносинуситов18
- Д.В. Шабанов, Ю.Е. Лутковская**
Актуальная антигистаминная терапия26
- Е.А. Кирасирова, А.В. Гуров, Е.В. Кулабухов, Н.В. Лафуткина, М.И. Усова**
Тактика консервативного ведения пациентов с хроническими стенозами гортани и трахеи36
- В.П. Соболев, В.М. Свистушкин, М.Г. Лейзерман, Х.Р. Магомедов, Д.Б. Биданова, Г.Н. Будагова**
Эффективность применения препарата протеината серебра в терапии острого назофарингита.43
- В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик, А.В. Золотова, А.А. Побиванцева**
Управление биоценозом в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки50
- А.И. Крюков, А.В. Гуров, А.А. Бахтин, З.В. Мурзаханова**
Гистологическая оценка влияния плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, на барабанную перепонку56
- С.В. Старостина, В.М. Махов, О.А. Сторонова, А.В. Большаков, И.В. Куприна, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин**
Возможности 24-часовой рН-импедансометрии пищевода в диагностике ГЭРБ-ассоциированных заболеваний гортани.62
- Е.Л. Савлевич, В.А. Черенкова, А.Ю. Молодницкая**
Принципы базисной терапии полипозного риносинусита73
- А.А. Кривопапов, П.А. Шамкина**
Роль деконгестантов в комплексной терапии острого инфекционного ринита.80
- Х.М. Диаб, О.С. Панина, О.А. Пашинина**
Модифицированная классификация инфралабиринтной холестеатомы пирамиды височной кости и шкала распространенности патологического процесса86
- С.В. Морозова, Л.С. Карапетян, А.М. Магомедова**
Острый вирусный средний отит: этиология, диагностика, лечение95
- А.Л. Гусева, М.Л. Дербенева**
Ринит: дифференциальная диагностика и принципы лечения.102
- А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко, Ю.О. Николаева, М.М. Васильев**
Несколько этюдов к проблеме лечения
больных хроническим тонзиллитом в периоды ремиссии и обострения109

Практика

- Ю.С. Преображенская, М.В. Дроздова, С.В. Рязанцев**
Дифференциальная диагностика хронического тонзиллита у часто болеющих детей116
- В.Т. Пальчун, А.Л. Гусева, Ю.В. Левина, М.Л. Дербенева**
Фармакотерапия аллергического ринита122

Школа оториноларинголога

- Т.И. Гаращенко, И.Ю. Серебрякова, Х.Ш. Давудов, А.С. Коробкин**
Оптимизация ведения курящих пациентов
с острым риносинуситом.128
- А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко, В.А. Рябинин, Ю.О. Николаева**
Топические деконгестанты длительного действия134

Диссертант

- Х.М. Диаб, О.С. Панина, О.А. Пашинина**
Инфралабиринтная холестеатома пирамиды височной кости (обзор литературы).140
- В.Т. Пальчун, А.И. Крюков, А.В. Гуров, Т.К. Дубовая, А.Г. Ермолаев**
Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита150

Content

News, discoveries and events8

Topical issues of otorhinolaryngology

S.V. Ryazantsev, A.A. Krivopalov, P.A. Shamkina, K.A. Lezhneva Highlights of prescribing herbal medicines in the complex therapy of acute rhinosinusitis	18
D.V. Shabanov, J.E. Lutkovskaya Actual antihistamine therapy	26
E.A. Kirasirova, A.V. Gurov, E.V. Kulabuhov, N.V. Lafutkina, M.I. Usova Therapeutic management of patients with chronic stenosis of the larynx and trachea	36
V.P. Sobolev, V.M. Svistushkin, M.G. Leyzerman, K.R. Magomedov, D.B. Bidanova, G.N. Budagova The efficacy of silver proteinate in the treatment of acute nasopharyngitis	43
V.M. Svistushkin, G.N. Nikiforova, E.A. Shevchik, A.V. Zolotova, A.A. Pobivantseva Biocenosis management in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the pharynx	50
A.I. Kriukov, A.V. Gurov, A.A. Bakhtin, Z.V. Murzakhanova Histological evaluation of effect of PDGF-rich plasma on the tympanic membrane	56
S.V. Starostina, V.M. Makhov, O.A. Storonova, A.V. Bolshakov, I.V. Kuprina, A.S. Trukhmanov, V.T. Ivashkin Capability of 24-hour esophageal pH-impedance monitoring in the diagnosis of GERD-associated laryngeal diseases ..	62
E.L. Savlevich, V.A. Cherenkova, A.Yu. Molodnitskaia Basic principles for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps	73
A.A. Krivopalov, P.A. Shamkina Role of decongestants in a complex therapy of acute infectious rhinitis	80
K.M. Diab, O.S. Panina, O.A. Pashchinina Modified classification of infralabyrinthine cholesteatoma and scale of cholesteatoma extension	86
S.V. Morozova, L.S. Karapetyan, A.M. Magomedova Acute viral otitis media: etiology, diagnosis, treatment	95
A.L. Guseva, M.L. Derbeneva Rhinitis: differential diagnosis and treatment principles	102
A.Yu. Ovchinnikov, N.A. Miroshnichenko, Y.O. Nikolaeva, M.M. Vasilyev Several studies on the problem of management patients with chronic tonsillitis during periods of remission and exacerbation	109

Practice

Y.S. Preobrazhenskaya, M.V. Drozdova, S.V. Ryazantsev Differential diagnosis of chronic tonsillitis in frequently ill children	116
V.T. Pal'chun, A.L. Guseva, Y.V. Levina, M.L. Derbeneva Pharmacotherapy of allergic rhinitis	122

The school's of otorhinolaryngologist

T.I. Garashchenko, I.U. Serebryakova, K.Sh. Davudov, A.S. Korobkin Optimizing the management of smoking patients with acute rhinosinusitis	128
A.Yu. Ovchinnikov, N.A. Miroshnichenko, V.A. Ryabinin, Y.O. Nikolaeva Long-acting topical decongestants	134

Dissertant

K.M. Diab, O.S. Panina, O.A. Pashchinina Infralabyrinthine petrous bone cholesteatoma (literature review)	140
V.T. Pal'chun, A.I. Kriukov, A.V. Gurov, T.K. Dubovaya, A.G. Ermolaev Morphofunctional condition of palatine tonsils in various forms of chronic tonsillitis	150

doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-18-25

Обзорная статья / Review article

Возможности назначения фитопрепаратов в комплексном лечении острых риносинуситов

С.В. Рязанцев, ORCID: 0000-0003-1710-3092, e-mail: spbniilor@gmail.com

А.А. Кривопапов, ORCID: 0000-0002-6047-4924, e-mail: spbniilor@gmail.com

П.А. Шамкина, ORCID: 0000-0003-4595-365X, e-mail: p.s.ent@bk.ru

К.А. Лежнева, ORCID: 0000-0002-2550-1632, e-mail: spbniilor@gmail.com

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

Резюме

На сегодняшний день острый риносинусит является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Обычно острый риносинусит развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции, вызванной вирусами гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусами или риновирусами. При этом в 1–2% случаев течение острой респираторной вирусной инфекции осложняется бактериальным синуситом. Учитывая стадийность процесса, крайне важным является адекватное назначение терапии в начале острой респираторной вирусной инфекции с проявлениями риносинусита, т. к. от ее эффективности во многом зависит дальнейший прогноз. Лечение острых риносинуситов направлено на облегчение симптомов заболевания, улучшение аэрации полости носа и околоносовых пазух, восстановление функций мукоцилиарного транспорта, а в случае присоединения бактериального агента – на эрадикацию возбудителя. Такие задачи решаются посредством комплексной терапии, включающей ирригационные процедуры, деконгестанты, топические глюкокортикостероиды, антибиотики по показаниям. Для улучшения функции мукоцилиарного клиренса в комбинации со стандартной терапией острого риносинусита назначают фитопрепараты, обладающие мукоактивным, секретомоторным, секретолитическим и противовоспалительным действием. В статье приводятся данные о свойствах препарата Синупрет, результаты экспериментальных работ и клинических исследований, доказывающих высокую эффективность и безопасность применения препарата в комплексном лечении острого риносинусита. Одним из важных плюсов применения растительного лекарственного препарата Синупрет является увеличение эффективности антибиотикотерапии, что позволяет в более быстрые сроки добиться полного выздоровления при бактериальных синуситах, а в случаях острого поствирусного синусита Синупрет может применяться в качестве монотерапии.

Ключевые слова: острый риносинусит, острый бактериальный риносинусит, комплексная терапия, секретолитическая терапия, фитопрепараты

Для цитирования: Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Шамкина П.А., Лежнева К.А. Возможности назначения фитопрепаратов в комплексном лечении острых риносинуситов. *Медицинский совет*. 2020;(16):18–25. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-18-25.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Highlights of prescribing herbal medicines in the complex therapy of acute rhinosinusitis

Sergey V. Ryazantsev, ORCID: 0000-0003-1710-3092, e-mail: spbniilor@gmail.com

Aleksandr A. Krivopalov, ORCID: 0000-0002-6047-4924, e-mail: spbniilor@gmail.com

Polina A. Shamkina, ORCID: 0000-0003-4595-365X, e-mail: p.s.ent@bk.ru

Ksenia A. Lezhneva, ORCID: 0000-0002-2550-1632, e-mail: spbniilor@gmail.com

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

Abstract

Today, acute rhinosinusitis is one of the most common infectious diseases in the world. Usually, acute rhinosinusitis develops against the background of acute respiratory viral infection caused by influenza viruses, parainfluenza, respiratory syncytial virus, adenoviruses, or rhinoviruses. At the same time, in 1–2% of cases, the course of acute respiratory viral infection is complicated by bacterial sinusitis. At the same time, in 1–2% of cases, the course of acute respiratory viral infection is complicated by bacterial sinusitis. Considering the stages of the process, it is extremely important to adequately prescribe therapy at the onset of acute respiratory viral infection before the development of symptoms of acute rhinosinusitis, since the prognosis largely depends on its effectiveness. Treatment of acute rhinosinusitis is aimed at relieving the symptoms of the disease, improving aeration of the nasal cavity and paranasal sinuses, restoring the functions of mucociliary transport, and in the case of bacterial agent attachment, at the eradication of the pathogen. Such problems are solved through complex therapy, including irrigation measures, decongestants, topical glucocorticosteroids, and antibiotics if indicated. To improve the function of mucociliary transport the standard therapy of acute rhinosinusitis is combined with herbal medicines, which have a mucoactive, secretomotor, secretolytic and anti-inflammatory effects. The article presents data on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug Sinupret, the results of experimental studies and clinical studies that prove the high effectiveness and safety of the drug in the complex treatment of acute rhinosinusitis. One of the important advantages of using the herbal drug Sinupret is an increase the effectiveness of antibiotic therapy, which allows for a faster recovery in bacterial sinusitis, and moreover in cases of acute post-viral sinusitis, Sinupret can be used as monotherapy.

Keywords: acute sinusitis, acute bacterial rhinosinusitis, complex therapy, secretolytic therapy, herbal drugs

For citation: Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Shamkina P.A., Lezhneva K.A. Highlights of prescribing herbal medicines in the complex therapy of acute rhinosinusitis. *Meditsinskyi sovet = Medical Council*. 2020;(16):18–25. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-18-25.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время острый риносинусит (ОРС) является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. В последние годы имеет место тенденция к увеличению числа больных с данной патологией, в особенности детского возраста [1]. Нужно подчеркнуть, что заболеваемость острым воспалением околоносовых пазух (ОНП) за последние 10 лет увеличилась в два раза, а удельный вес госпитализированных по этому поводу пациентов возрастает ежегодно на 1,5–2% [2]. В поликлинической практике риносинусит по-прежнему является одним из 10 наиболее частых диагнозов. В России данное заболевание ежегодно переносят около 10 млн человек, однако реальное количество больных в несколько раз выше, поскольку при относительно легких катаральных формах многие пациенты не обращаются к врачу и лечатся самостоятельно [3, 4].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

Обычно острый риносинусит развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), вызванной вирусами гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусами или риновирусами. Считается, что практически при любой ОРВИ воспалительный процесс захватывает околоносовые пазухи. При этом в 1–2% случаев течение ОРВИ осложняется бактериальным синуситом, причем микробный пейзаж носит относительно постоянный характер: наиболее часто встречаются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, реже – *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, анаэробные микроорганизмы [5, 6].

Вирусное поражение слизистых оболочек органов дыхания сопровождается каскадным образованием биологически активных веществ и медиаторов воспаления, обуславливающих стимуляцию клеточных и гуморальных факторов иммунной защиты. При этом вначале происходит активация неспецифического (врожденного), а затем и адаптивного (приобретенного) иммунитета. Продукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 и -6, фактор некроза опухолей α и др., а также непосредственное воздействие вирусных частиц приводят к развитию общих симптомов заболевания в виде озноба, недомогания, головной боли и повышения температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр. Местный инфекционно-воспалительный процесс, возникающий в результате вирусного поражения слизистых оболочек полости носа и ОНП, сопровождается вазодилатацией и увеличением проницаемости сосудов. Все это приводит к отеку слизистых оболочек, качественному и количественному изменению характера секрета, продуцируемого в респираторном тракте, к ухудшению saniрующей и эвакуационной функций мерцательного эпителия, в результате чего возникают заложенность носа, ринорея и кашель [7–9]. Снижение скорости мукоцилиарного транспорта способствует застою назального секрета и создает благоприятные условия для бактериального инфицирова-

ния околоносовых пазух с возникновением характерной клинической симптоматики [5, 6].

Говоря о течении заболевания, важно отметить, что оно проходит несколько стадий. Первая – ОРВИ, начинается с вирусного ринита/риносинусита в зависимости от типа вируса с преобладанием ринореи или заложенности, возможна комбинация симптомов (до 5–10 дней). При развитии следующей стадии – острого поствирусного риносинусита – симптомы заложенности носа и ринорея присутствуют, но бактериального воспаления нет, а сами симптомы риносинусита либо усиливаются после 5-го дня заболевания, либо сохраняются более 10 дней. Такое состояние может длиться до 3 мес. Затем процесс хронизируется в случае отсутствия полного разрешения синусита. На любой из этих стадий процесс может осложниться бактериальным воспалением. Таким образом, чрезвычайно ответственным является адекватное назначение терапии острого риносинусита с самого начала ОРВИ, т. к. от ее эффективности во многом зависит дальнейшее течение заболевания [5, 10].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Следует сказать, что лечение острых риносинуситов всегда направлено на облегчение симптомов, улучшение аэрации полости носа и околоносовых пазух, восстановление функций мукоцилиарного аппарата синусов и – в случае присоединения бактериального агента – на эрадикацию возбудителя [6, 7, 10].

Такая задача решается как применением комплексной терапии, включающей носовую душ/промывание носа физиологическим раствором, так и использованием местных сосудосуживающих препаратов (не более 3–5 дней) для снятия отека слизистой оболочки и улучшения функционирования соустьев синусов. Однако воспалительные явления в слизистой не проходят за этот короткий срок, а более длительное применение деконгестантов может привести к развитию медикаментозного ринита. В связи с этим рекомендуется назначение интраназальных топических стероидов, обладающих более выраженным противовоспалительным и противоотечным эффектом. Надо отметить, что назальные стероиды для лечения синусита рекомендуется назначать детям не ранее чем с 12 лет, в связи с чем в возрастной группе до 12 лет терапия растительными препаратами имеет особое значение. Говоря об эрадикации микробного агента, антибактериальными препаратами первой линии являются защищенные пенициллины (амоксикцилина клавуланат). Однако наличие у детей неразвитых полостей, затрудняющих отток экссудата из-за сопутствующего отека и инфильтрации слизистой, уменьшает вероятность выздоровления даже при адекватной антибактериальной терапии, обеспечивающей санацию секрета синусов. Велика вероятность повторного инфицирования и рецидива болезни. Поэтому такая терапия должна сочетаться с активным лечением, направленным на улучшение мукоцилиарного клиренса, что заключается в создании условий для оттока содержимого из околоносовых пазух путем промывания полости носа с применением активной аспирации, назначения фито-

препаратов с мукоактивным, секретомоторным, секретолитическим и противовоспалительным действием [1, 3, 5, 11].

Представителем данной группы является Синупрет, растительный лекарственный препарат, выпускаемый компанией «Бионорика СЕ» (Германия), в виде таблеток, покрытых оболочкой, и капель для приема внутрь. В состав Синупрета входят 5 компонентов: корень горечавки, цветки первоцвета, трава щавеля, цветки бузины и трава вербены.

Входящие в состав препарата вещества оказывают секретолитическое, секретомоторное, противовоспалительное, противоотечное, умеренное антибактериальное, а также противовирусное действие. Стимуляция флавоноидами и горечами секреторных клеток слизистой оболочки носа и ОНП приводит к снижению вязкости секрета, способствуя оттоку экссудата из ОНП и уменьшению отека слизистой оболочки [12, 13]. Также препарат способствует повышению активности мукоцилиарного клиренса (МЦК) и ускорению эвакуации секрета дыхательных путей, т. е. оказывает муколитическое и мукокинетическое действие. Экстракты растений, входящие в состав Синупрета, способны блокировать фазу экссудации и уменьшать проницаемость сосудистой стенки, тем самым снижая выраженность отека слизистой оболочки полости носа и облегчая эвакуацию секрета из ОНП, что, в свою очередь, восстанавливает дренаж и вентиляцию ОНП, устраняет заложенность носа [12].

СИНУПРЕТ – КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Препарат Синупрет отлично зарекомендовал себя во взрослой и детской практике и широко применяется на сегодняшний день для лечения и профилактики воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух.

Немецкие специалисты B. Glatthaar и V. Christoffel в 1998 г. одними из первых отметили противовирусный потенциал препарата Синупрет. На основании исследований *in vitro* было доказано, что экстракты травы вербены и цветка примулы, входящие в состав препарата, уменьшают распространение трех вирусов (гриппа А, респираторно-синцитиального вируса и парагриппа типа 1) [14].

B. Glatthaar-Saalmüller et al. в 2011 г. провели эксперимент *in vitro* по оценке противовирусной активности капель для приема внутрь и сухого экстракта Синупрет в отношении группы патогенных РНК- и ДНК-вирусов человека, вызывающих инфекции верхних дыхательных путей: вируса гриппа А, вируса парагриппа 3-го типа, респираторно-синцитиального вируса, риновируса человека 14-го типа, вируса Коксаки подтипа А9, аденовируса подтипа 5. Согласно результатам исследования противовирусная активность была продемонстрирована в отношении всех вирусных патогенов, для обеих лекарственных форм Синупрета. Следует сказать, что, несмотря на дозозависимость эффекта (доза пероральных капель составляла до 120 мг/мл), Синупрет отличался низким уровнем цитотоксичности [15].

В исследовании 2010 г. F. Virgin et al. оценивали молекулярные механизмы, лежащие в основе биофлавоноид-

ного стимулирующего воздействия Синупрета на трансэпителиальный транспорт ионов, и в первую очередь ионов хлора. В качестве экспериментальной модели была использована культура синоназального эпителия мышей, которую вначале промывали раствором Рингера, после чего – раствором с содержанием хлорида. Каналы ионов хлора (CFTR-канал) были активированы препаратом Синупрет, что позволило выявить устойчивый рост транспорта ионов на фоне контакта с препаратом. Было отмечено, что Синупрет способствует лучшему проникновению анионов в апикальные мембраны респираторного эпителия и стимулирует мукоцилиарный клиренс, при этом препарат обеспечивает дозозависимое увеличение секреции ионов хлора (максимальный эффект достигается при 2,5 мг/мл в культуре клеток носового эпителия) [16]. В 2014 г. та же группа авторов повторила эксперимент с оценкой молекулярного механизма препарата Синупрет на модели эпителия перегородки носа мышей и человеческого назального эпителия. Согласно результатам Синупрет стимулирует кровоток, активизирует трансэпителиальную секрецию ионов хлора, а также увеличивает глубину проникновения жидкости на поверхности дыхательного эпителия для улучшения функции МЦК [17].

Обзор швейцарских ученых, опубликованный в 2006 г., включал в себя анализ рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность препарата Синупрет в лечении ОРС в сочетании с антибиотикотерапией. В группе получавших фитопрепарат у 61,1% была отмечена более выраженная регрессия симптоматики и данных рентгенологического исследования спустя две недели лечения, в группе плацебо улучшение наступило лишь в 34,6% случаев [18].

В 2013 г. в Институте отоларингологии имени профессора А.С. Коломийченко было проведено экспериментальное исследование эффективности применения препарата Синупрет при остром рините путем исследования его влияния на клеточный состав слизистой оболочки носа. Для исследования действия препарата Синупрет на мерцательный эпителий была использована модель острого ринита у крыс, при этом 60 животных были разделены на три группы (контрольная, экспериментальная патология, экспериментальная патология с использованием препарата Синупрет). Синупрет использовали по 1 капле 1 раз в день в течение 14 дней на кусочке хлеба, после чего скармливали продукт животным. На основании результатов гистологических исследований было доказано, что Синупрет обладает эффектом, предупреждающим развитие атрофии и деструктивных изменений обонятельного эпителия и реснитчатых клеток, не изменяя при этом степень гипертрофии бокаловидных клеток [19].

Помимо экспериментальных работ, на сегодняшний день в мировой литературе можно найти большое количество клинических исследований как российских, так и зарубежных авторов, которые подтверждают эффективность и безопасность применения препарата Синупрет в терапии ОРС.

В 1994 г. было проведено оригинальное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценки

эффективности препарата Синупрет в качестве дополнения к антибиотикам и деконгестантам у пациентов с ОРС. В первой группе (80 человек) пациенты, помимо стандартной терапии, получали Синупрет 2 драже 3 раза в день, в контрольной (80 человек) – плацебо. В результате через 14 дней от начала лечения было выявлено статистически значимое различие в пользу препарата Синупрет. В первой группе отмечалось в более ранние сроки выздоровление и устранение клинической симптоматики [20].

Одно из самых первых исследований эффективности препарата Синупрет в лечении детей с заболеваниями ОНП было проведено на кафедре лор-болезней педиатрического факультета РГМУ в 2001 г. В исследовании принимали участие 30 детей от 2 до 12 лет, контрольная группа также составляла 30 человек. Всем пациентам было выполнено определение времени мукоцилиарного транспорта (МЦТ), при этом в начале лечения нормальные значения МЦТ не отмечались ни у одного пациента (0%). Через 7–10 дней лечения в основной группе восстановление функции МЦТ было отмечено у 91% пациентов, а нарушения первой степени имели 9% основной группы; в контрольной группе 30, 9, 60% пациентов характеризовались восстановлением функции МЦТ, нарушением первой и второй степеней соответственно. Также на фоне приема препарата Синупрет была отмечена более выраженная динамика при риноскопической картине (уменьшение отека полости носа, улучшение оттока отделяемого и нормализация его характера) [12].

Открытое проспективное исследование по оценке эффективности препарата Синупрет у детей с острым респираторным заболеванием (ОРЗ) проводилось на базе кафедры оториноларингологии Волгоградского государственного медицинского университета с 2008 по 2010 г. Основная группа и группа сравнения включали по 30 детей в возрасте от 3 до 15 лет, при этом пациентам основной группы назначали Синупрет в возрастной дозировке, а пациентам второй группы – симптоматическое лечение (НПВС и деконгестанты). Согласно оценке динамики жалоб (температуры тела, заложенность носа и выделения из носа) регресс симптоматики отмечался в значительно более быстрые сроки в группе пациентов, принимавших Синупрет. Таким образом, средняя продолжительность течения ОРЗ по сравнению с группой сравнения уменьшилась в два раза (с 11,7 до 5,8 дня). Кроме того, по результатам импедансометрии у пациентов основной группы было отмечено более выраженное улучшение состояния среднего уха, уменьшение проявлений клинических симптомов тугоухости, на втором визите у пациентов основной группы тимпанограмма типа С (68 ± 9 даПа) отмечалась в 23% случаев, типа А – в 77%, у группы сравнения тимпанограмма типа С (144 ± 18 даПа) – в 40%, типа В – в 13% случаев. Эпизодов нежелательных побочных явлений при использовании Синупрета не было зарегистрировано, что охарактеризовало препарат как эффективный и безопасный для его использования в детской профилактике [21]. Кроме того, в 2009 г. на базе этого же университета проводилось исследование по оценке эффективности препарата Синупрет в комплексе лечения с системными антибиотиками больных острым гнойным риносинуситом. Было

обследовано и пролечено 60 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет. Лечение основной группы включало антибиотик пенициллиновой группы, Синупрет по схеме, в группе сравнения пациенты получали только антибиотикотерапию. На фоне лечения в основной группе пациенты отмечали менее выраженную интенсивность симптомов на 8-й и 15-й день лечения по сравнению с группой контроля. К 3-му визиту полное излечение, улучшение состояния и отсутствие динамики наблюдались у пациентов основной группы в 80, 17 и 3% случаев, а в группе сравнения – в 70, 20 и 10% случаев соответственно. Исследование показало более быстрое улучшение качества жизни пациентов с ОРС в группе получавших Синупрет. Также на основании оценки обонятельной функции восстановление anosмии и гипосмии у пациентов происходило с 3-го дня от начала лечения в основной группе, а в группе сравнения – только с 5-го дня [22].

В 2009 г. на кафедре оториноларингологии Амурской государственной медицинской академии было проведено клиническое исследование эффективности применения препарата Синупрет у больных с различными формами синусита. Группы наблюдения составляли по 50 взрослых пациентов, из которых в основной группе у 19 человек (38%) определялся острый гнойный синусит, у 18 человек (36%) – острый катаральный синусит, у 13 человек (26%) – обострение хронического экссудативного синусита. Помимо назначения антибактериальных препаратов, деконгестантов, десенсибилизирующей терапии, к лечению в основной группе был добавлен Синупрет по 2 драже 3 раза в сутки. Согласно учету динамики клинических симптомов было определено, что в основной группе регресс симптоматики происходил быстрее, чем у пациентов контрольной группы, при этом максимальная разница между показателями в двух группах составила более 70%. По данным эндоскопии, явления отека и гиперемии слизистой оболочки полностью купировались у пациентов основной группы на 3–4 дня быстрее, чем в группе контроля. По данным рентген-контроля в группе пациентов, принимавших Синупрет, отмечалась полная пневматизация пазух к концу 2-й нед., тогда как в контрольной группе сохранялись изменения воздушности пазух. Таким образом, применение препарата Синупрет способствовало более быстрому выздоровлению и улучшению качества жизни пациентов с острым синуситом и обострением хронического по сравнению с пациентами, получавшими только базовую терапию [23].

Исследование по оценке течения острого бактериального риносинусита (ОБР) на фоне применения препарата Синупрет производилось в 2011 г. на базе кафедры оториноларингологии медицинского факультета в ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов». Пациентам первой группы (110 человек) назначалась базовая терапия (дексаметазон, антибиотикотерапия), пациенты второй группы (109 человек) помимо базовой терапии получали Синупрет форте¹ по 1 драже 3 раза в сутки в течение 10 дней. У пациентов второй группы отмечалось значи-

¹ Синупрет форте – лекарственная форма препарата Синупрет, содержащая в одной таблетке количество активных веществ, равное двум таблеткам (разовая доза Синупрета для взрослых).

тельно более быстрое восстановление носового дыхания, устранение гнойного отделяемого и купирование болей в проекции ОНП по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). К 10-му дню наблюдения у пациентов второй группы не было отмечено никаких жалоб со стороны ЛОР-органов. Кроме того, 83,4% пациентов, принимавших Синупрет, прекратили прием антибактериального препарата в связи с регрессом жалоб в срок до 5 дней, тогда как длительность приема антибиотиков в первой группе варьировала от 5 (13,6%) до 7 (58,2%) дней [24]. В 2016 г. в этом университете проводилось другое исследование оценки применения препарата Синупрет в комплексном лечении острого поствирусного риносинусита. Под наблюдением находились 210 взрослых пациентов, из которых 110 пациентов первой группы получали только базовую терапию (деконгестанты, противовирусные, антибиотики при осложненном течении), а 110 пациентов второй группы помимо базовой терапии применяли Синупрет в виде драже по стандартной схеме. Положительный результат в уменьшении жалоб и регресса воспалительных явлений слизистой полости носа был зарегистрирован с 5-го дня лечения. У пациентов второй группы, применявших препарат Синупрет, отмечалась более выраженная динамика в восстановлении носового дыхания и устранении гнойного отделяемого и болевого синдрома по сравнению с группой контроля. В отношении длительности базовой терапии было отмечено укорочение длительности приема антибиотика у пациентов второй группы на фоне купирования клинической картины ОРС (5 дней во второй группе против 5–7 дней в первой) [25].

В 2013 г. в Белорусской медицинской академии последипломного образования проводилось исследование эффективности Синупрета в лечении ОРС. Под наблюдением находилось 56 пациентов 3–12 лет с острым поствирусным и бактериальным синуситом, при этом у 48% детей бактериальный синусит сочетался с острым секреторным отитом. Стандартная терапия заключалась в применении назального душа, деконгестантов, антибактериального препарата в случае осложненного синусита. Пациенты основной группы также получали Синупрет в возрастных дозировках. Выраженность симптомов заболевания при поствирусном синусите у пациентов основной группы составила 2 балла, на 10-й день – 0 баллов, в случае бактериального синусита – 3 и 1 балл соответственно, что являлось статистически значимым ($p < 0,001$). В случае присоединения секреторного отита на фоне применения Синупрета к 10-му дню лечения отмечалось восстановление тимпанограммы до типа А в 56% случаев, типа С – в 20% случаев, типа В – в 24% случаев. В контрольной группе детей с острым бактериальным синуситом динамика регресса симптомов в среднем отставала на 2–3 дня [26].

В 2014 г. на кафедре оториноларингологии ПСБПГМУ им. акад. И.П. Павлова было проведено сравнительное исследование двух групп больных острым риносинуситом. Лечение первой группы (20 взрослых пациентов) заключалось в применении деконгестантов и орошении полости носа солевыми растворами, к лечению второй

группы (21 взрослый пациент) был добавлен Синупрет по стандартной схеме. Согласно результатам проведенной доплерографии слизистой оболочки полости носа в 1-й день заболевания значимых отличий в вазодилаторном ответе слизистой носа между пациентами обеих групп отмечено не было. На 5-е сут. вазодилаторный ответ на функциональную пробу оставался высоким у больных обеих групп по сравнению со здоровыми лицами, но несколько ниже у пациентов второй группы. К 10-му дню сосудистая реакция слизистой оболочки полости носа на вазоактивное вещество соответствовала нормальным значениям во второй группе, без нормализации кровотока слизистой оболочки полости носа у пациентов первой группы. По данным объективного осмотра пациентов обеих групп на 5-й день болезни значимых различий в динамике состояния не отмечалось, однако на 10-й день болезни пациенты второй группы не предъявляли никаких жалоб, тогда как у нескольких пациентов первой группы сохранялась заложенность носа. Полный регресс клинической симптоматики и нормализация сосудистой реактивности слизистой носа отмечались у пациентов группы сравнения только на 15-й день от начала заболевания [27].

Исследование D. Passali et al. 2015 г. было посвящено изучению клинической эффективности препарата Синупрет в лечении пациентов с ОРС. Из 60 наблюдаемых 30 пациентов первой группы получали препарат Синупрет форте – одна таблетка 3 раза в день в течение 2 нед., 30 пациентов второй группы получали флутиказон фуруат интраназально – по два впрыскивания 1 раз в день 2 нед. однократно в течение 14 дней. Пациенты каждой группы были поделены на две группы в зависимости от среднего значения выраженности симптомов по опроснику Major Symptom Score (MSS). В 1-й группе на 14-й день у 66,7% пациентов определялось значение $MSS \leq 1$, у 33,3% $MSS > 1$, во второй группе у 50% показатель $MSS \leq 1$, у 50% $MSS > 1$. В группе больных, получавших флутиказон фуруат, у одного пациента было отмечено носовое кровотечение, а два пациента отмечали жалобы на чиханье, тогда как в группе пациентов, получавших Синупрет, не было отмечено никаких побочных эффектов [28].

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование было проведено в 2015 г. R. Jund et al. В него были включены 386 пациентов с острым вирусным риносинуситом, которые получали терапию препаратом Синупрет в форме экстракта или плацебо в течение 15 дней. Было доказано, что лечение препаратом привело к статистически и клинически значимому улучшению показателя по шкале MSS ($2,07 \pm 0,18$ против $3,47 \pm 0,28$ балла в группе плацебо, $p = 0,0001$). Слабовыраженные побочные эффекты отмечались у 9,8% пациентов, получавших лекарственный препарат, и у 14,1% пациентов, получавших плацебо. Переносимость комбинированного лекарственного препарата Синупрет в данном исследовании составила 96,4% [29].

Исследования, проведенные в Ростовском государственном медицинском университете в 2016 г., изучали

клиническую эффективность препарата Синупрет в лечении острого риносинусита (ОРС) у детей различных возрастных групп. В исследовании участвовали 127 детей в возрасте от 2 до 14 лет с давностью ОРС на фоне ОРЗ не более двух дней. Все пациенты получали в качестве терапии деконгестанты, растворы морской воды для промывания носа, антигистаминные и противовирусные препараты, к тому же дети основной группы применяли Синупрет в возрастной дозировке. У пациентов основной группы был получен более значимый терапевтический эффект уже через 6 дней от начала лечения, что отразилось в выраженном уменьшении жалоб и устранении клинической картины ОРС по сравнению с пациентами контрольной группы. При сравнении результатов лечения в основной группе у детей 2–6 и 7–14 лет была отмечена более высокая терапевтическая эффективность проводимого лечения у детей школьного возраста по сравнению со школьниками, что может быть связано с возрастными особенностями формирования иммунитета [30].

В феврале 2020 г. Европейское общество ринологов выпустило новую версию рекомендаций по лечению острых/хронических риносинуситов и назальных полипов (EPOS-2020), согласно которым назначение фитопре-

паратов, в частности и лекарственной формулы Синупрета (в форме экстракта), при острой патологии целесообразно и эффективно. Однако безопасность и рациональность применения фитотерапии в случае хронического процесса в настоящее время необоснованна, и, основываясь на низком качестве доказательств в представленных исследованиях, группа EPOS-2020 не советует применять фитопрепараты при лечении ХРС [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор представленных исследований наглядно показывает и доказывает эффективность и безопасность применения препарата Синупрет в лечении острых воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. Комбинированный препарат Синупрет за счет своего противоотечного, противовоспалительного и мукоактивного действия способствует более раннему выздоровлению и восстановлению трудоспособности. Следовательно, препарат может быть рекомендован к широкому применению в оториноларингологической взрослой и детской практике.

Поступила / Received 07.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 21.09.2020

Принята в печать / Accepted 22.09.2020

Список литературы

1. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Изотова Г.Н., Гуров А.В., Юшкина М.А., Соколов С.А. Подходы к терапии острого ринита. *Медицинский совет*. 2016;(9):45–47. doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-45-47.
2. Асманов А.И., Пивнева Н.Д. Острые синуситы: современные подходы к диагностике и лечению. *Практика педиатра*. 2016;(4):28–37. Режим доступа: <https://medi.ru/pp/2016/09/4244/>.
3. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(2):100–108. doi: 10.15690/pf.v14i2.1724.
4. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. *Медицинский совет*. 2014;(15):13–17. doi: 10.21518/2079-701X-2014-15-13-17.
5. Лопатин А.С. (ред.). *Острый риносинусит: клинические рекомендации*. М.: Российское общество ринологов; 2017. 36 с. Режим доступа: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2017/09/%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9-%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%83%D1%81%D0%B8%D1%82-21.09.pdf>.
6. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. Возбудители острого бактериального риносинусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005;7(4):337–349. Режим доступа: <https://rumedo.ru/uploads/sites/5/2018/09/1-Vozbuditeli-ostrogo-bakterialnogo-sinusita.pdf>.
7. Van Gerven L., Steelant B., Hellings P.W. Nasal hyperreactivity in rhinitis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Allergy*. 2018;73(9):1784–1791. doi: 10.1111/all.13453.
8. Пивнева Н.Д., Котова Е.Н., Радчик Е.Ю. Терапия острого ринита у грудных детей. *Практика педиатра*. 2013;(6):43–47. Режим доступа: <https://medi.ru/docplus/j01131243.pdf>.
9. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Шамкина П.А. Секретолитическая терапия острых синуситов. *Медицинский совет*. 2017;(16):78–83. doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-78-83.
10. Карпищенко С.А., Болознева Е.В. Актуальная антибактериальная терапия при воспалительных заболеваниях носа и околоносовых пазух. *Consilium Medicum*. 2019;21(11):50–56. doi: 10.26442/20751753.2019.11.190678.
11. Киселев В.В., Золотова Т.В., Волков А.Г. Роль и место низкодозированных защищенных аминопенициллинов в лечении острых максиллярных синуситов. *Российская оториноларингология*. 2016;(1):24–31. doi: 10.18692/1810-4800-2016-1-24-31.
12. Гаращенко Т.И., Кириченко И.М. Синупрет в лечении острого синусита у детей на фоне вирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2017;(1):108–114. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-108-114.
13. Guo R., Canter P.H., Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: A systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(4):496–506. doi: 10.1016/j.otohns.2006.06.1254.
14. Glatthaar B., Christoffel V. Antiviral activity in vitro of Sinupret® drops and its components. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*. 2010;3(4):183–184. doi: 10.1111/j.2042-7166.1998.tb00917.x.
15. Glatthaar-Saalmüller B., Rauchhaus U., Rode S., Haunschild J., Saalmüller A. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine*. 2011;19(1):1–7. doi: 10.1016/j.phymed.2011.10.010.
16. Virgin F., Zhang S., Schuster D., Azbell C., Fortenberry J., Sorscher E.J., Woodworth B. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *Laryngoscope*. 2010;120(5):1051–1056. doi: 10.1002/lary.20871.
17. Zhang S., Skinner D., Hicks S.B., Bevensee M.O., Sorscher E.J., Lazrak A. et al. Sinupret activates CFTR and TMEM16A-dependent transepithelial chloride transport and improves indicators of mucociliary clearance. *PLoS One*. 2014;9(8):e104090. doi: 10.1371/journal.pone.0104090.
18. Melzer J., Saller R., Schapowal A., Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2006;13(2):78–87. doi: 10.1159/000091969.
19. Яремчук С.Э., Варенюк И.Н., Пустовалов А.С., Дзержинский Н.Э., Рослова Н.М., Ткаченко А.В. Экспериментальное обоснование протективного влияния препарата «Синупрет®» на клетки слизистой оболочки полости носа. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2013;(1):39–46. Режим доступа: <https://rucont.ru/efd/495168>.
20. Neubauer N., März R.W. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine*. 1994;1(3):177–181. doi: 10.1016/S0944-7113(11)80061-9.
21. Шахова Е.Г. Препарат Синупрет в лечении и профилактике осложнений острой респираторной инфекции у детей. *РМЖ*. 2011;19(6):429–432. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Preparat_Sinupret_v_lichenii_i_profilaktike_oslozhneniy_ostroy_respiratornoy_infekcii_u_detey/.
22. Шахова Е.Г. Сравнительная эффективность комбинированной терапии антибиотиком и секретолитиком у пациентов с острым гнойным риносинуситом. *Российская оториноларингология*. 2010;(2):170–175. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14568303>.
23. Блоцкий А.А., Цепляев М.Ю. Оценка эффективности применения препарата Синупрет в комплексной терапии острого и хронического синусита. *РМЖ*. 2009;17(23):1570–1573. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ocenka_effektivnosti_primeneniya_preparata_Sinupret_v_kompleksnoy_terapii_ostrogo_i_hronicheskogo_sinusita/.

24. Попадюк В.И., Кастыро И.В. Синупрет как препарат выбора в лечении острого бактериального риносинусита. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(36–1):16–18. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sinupret_kak_preparat_vybora_v_lechenii_ostrogo_bakterialnogo_rinosinusita.html.
 25. Попадюк В.И., Коршунова И.А., Черноев А.И. Синупрет в комплексной терапии острых поствирусных риносинуситов. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(14):4–6. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/f1c/sinupret.pdf>.
 26. Петрова Л.Г. Современные принципы лечения острых риносинуситов у детей. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2013;(2):97–102.
 27. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Оценка эффективности Синупрета в лечении острого риносинусита. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(18):6–10. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/otsenka_effektivnosti_sinupreta_v_lechenii_ostrogo_rinosinusita.html.
 28. Passali D., Loglisci M., Passali G.C., Cassano P., Rodriguez H.A., Bellussi L.M. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77(1):27–32. doi: 10.1159/000370123.
 29. Jund R., Mondigler M., Steindl H., Stammer H., Stierna P., Bachert C. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW Fortschr Med*. 2015;157(157 Suppl 4):6–11. doi: 10.1007/s15006-015-2934-4.
 30. Бойко Н.В., Быкова В.В., Губарева Г.А., Гудкова Л.Н. Использование препарата Синупрет в лечении острого риносинусита у детей. В: Шлык С.В., Шавкута Г.В. (ред.) *Улучшение качества первичной медицинской помощи через призму подготовки высокопрофессиональных врачебных кадров: акценты на профилактику, раннюю диагностику и рациональную лекарственную терапию: сборник статей V конгресса врачей первичного звена здравоохранения Юга России, XI конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России. Ростов-на-Дону, 18–19 ноября 2016 г.* Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет; 2016. С. 64–70. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29242151>.
 31. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;(Suppl. 29):1. doi: 10.4193/Rhin20.600.
-
- ## References
1. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Izotova G.N., Gurov A.V., Yushkina M.A., Sokolov S.A. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(9):45–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-45-47.
 2. Asmanov A.I., Pivneva N.D. *Acute sinusitis: modern approaches to diagnosis and treatment. Praktika pediatria = Paediatric Practice*. 2016;(4):28–37. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/pp/2016/09/4244/>.
 3. Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. Acute respiratory viral infection in children: modern approaches to diagnosis and treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2017;(14):100–108. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v14i2.1724.
 4. Ryazansev S.V. The principles of etiopathogenetic treatment of acute sinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(15):13–17. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2014-15-13-17.
 5. Lopatin A.S. (ed.). *Acute rhinosinusitis: clinical recommendations*. Moscow: Russian Society of Rhinologists; 2017. 36 p. (In Russ.) Available at: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2017/09/%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9-%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%83%D1%81%D0%B8%D1%82-21.09.pdf>.
 6. Strachunskiy L.S., Tarasov A.A., Kryukov A.I. The Etiology of Acute Bacterial Sinusitis. Results of SSSR Multicenter Microbiological Study. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;(7):337–349. (In Russ.) Available at: <https://rumed.ru/uploads/sites/5/2018/09/1-Vozbuditeli-ostrogo-bakterialnogo-sinusita.pdf>.
 7. Van Gerven L., Steelant B., Hellings P.W. Nasal hyperreactivity in rhinitis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Allergy*. 2018;73(9):1784–1791. doi: 10.1111/all.13453.
 8. Pivneva N.D., Kotova E.N., Radzig E.Y. Therapy of acute rhinitis in infants. *Praktika pediatria = Paediatric Practice*. 2013;(6):43–47. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/docplus/j01131243.pdf>.
 9. Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Shamkina P.A. Secretolytic therapy of acute sinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(16):78–83. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-78-83.
 10. Karpishchenko S.A., Bolozneva E.V. Actual antibacterial therapy for inflammatory diseases of nose and paranasal sinuses. *Consilium Medicum*. 2019;21(11):50–56. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.11.190678.
 11. Kiselev V.V., Zolotova T.V., Volkov A.G. The role and place of the low dosage protected aminopenicillins in acute maxillary sinusitis treatment. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2016;(1):24–31. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2016-1-24-31.
 12. Garashchenko T.I., Kirichenko I.M. Mucolytics in the treatment of acute and chronic diseases of the nose and paranasal sinuses and nonpurulent middle ear disease in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1):108–114. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-108-114.
 13. Guo R., Canter P.H., Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: A systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(4):496–506. doi: 10.1016/j.otohns.2006.06.1254.
 14. Glatthaar B., Christoffel V. Antiviral activity in vitro of Sinupret® drops and its components. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*. 2010;3(4):183–184. doi: 10.1111/j.2042-7166.1998.tb00917.x.
 15. Glatthaar-Saalmüller B., Rauchhaus U., Rode S., Haunschild J., Saalmüller A. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine*. 2011;19(1):1–7. doi: 10.1016/j.phymed.2011.10.010.
 16. Virgin F., Zhang S., Schuster D., Azbell C., Fortenberry J., Sorscher E.J., Woodworth B. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *Laryngoscope*. 2010;120(5):1051–1056. doi: 10.1002/lary.20871.
 17. Zhang S., Skinner D., Hicks S.B., Bevensee M.O., Sorscher E.J., Lazrak A. et al. Sinupret activates CFTR and TMEM16A-dependent transepithelial chloride transport and improves indicators of mucociliary clearance. *PLoS One*. 2014;9(8):e104090. doi: 10.1371/journal.pone.0104090.
 18. Melzer J., Saller R., Schapowal A., Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2006;13(2):78–87. doi: 10.1159/000091969.
 19. Yaremchuk S.E., Varenik I.M., Pustovalov A.S., Dzerzhynsky M.E., Roslova N.M., Tkachenko O.V. Experimental substantiation report of protective influence of "Sinupret®" on nasal mucosa cells. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2013;(1):39–46. (In Russ.) Available at: <https://rucont.ru/efd/495168>.
 20. Neubauer N., März R.W. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine*. 1994;1(3):177–181. doi: 10.1016/S0944-7113(11)80061-9.
 21. Shakhova E.G. Sinupret drug in the treatment and prevention of complications of acute respiratory infection in children. *RMZH = RMJ*. 2011;19(6):429–432. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Preparat_Sinupret_v_lechenii_i_profilaktike_oslozhneniy_ostroy_respiratornoy_infekcii_u_detey/.
 22. Shakhova E.G. Comparative effectiveness of the combined treatment with antibiotic and secretolytic at patients with acute purulent rhinosinusitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2010;(2):170–175. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14568303>.
 23. Blotsky A.A., Tsepelyaev M.Yu. Evaluation of the effectiveness of the use of Sinupret in the complex therapy of acute and chronic sinusitis. *RMZH = RMJ*. 2009;17(23):1570–1573. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ocenka_effektivnosti_primeneniya_preparata_Sinupret_v_kompleksnoy_terapii_ostrogo_i_hronicheskogo_sinusita/.
 24. Popadyuk V.I., Kastyro I.V. Synupret as a drug of choice in treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2012;(36–1):16–18. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/sinupret_kak_preparat_vybora_v_lechenii_ostrogo_bakterialnogo_rinosinusita.html.
 25. Popadyuk V.I., Korshunova I.A., Chernolev A.I. Sinupret in a combination therapy of acute post-viral rhinosinusitis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2017;(14):4–6. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/f1c/sinupret.pdf>.
 26. Petrova L.G. The modern guidelines of treatment of acute rhinosinusitis in children. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2013;(2):97–102. (In Russ.)
 27. Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. Evaluating efficacy of sinupret in treatment of acute rhinosinusitis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2014;(18):6–10. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/otsenka_effektivnosti_sinupreta_v_lechenii_ostrogo_rinosinusita.html.
 28. Passali D., Loglisci M., Passali G.C., Cassano P., Rodriguez H.A., Bellussi L.M. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77(1):27–32. doi: 10.1159/000370123.

29. Jund R., Mondigler M., Steindl H., Stammer H., Stierna P., Bachert C. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW Fortschr Med.* 2015;157(157 Suppl 4):6–11. doi: 10.1007/s15006-015-2934-4.
30. Boyko N.V., Bykova V.V., Gubareva G.A., Gudkova L.N. Use of Sinupret in the treatment of acute rhinosinusitis in children. In: Shlyk S.V., Shavkuta G.V. (eds.) *Improving the quality of primary health care from the perspective of training highly professional medical personnel: emphasis on prevention, early diagnosis and rational drug therapy: collected papers of the 5th Congress of Primary Health Care Physicians of the South of Russia, the 11th Conference of General Practitioners (Family Physicians) in the South of Russia. Rostov-on-Don, November 18–19, 2016.* Rostov-on-Don: Rostov State Medical University; 2016, pp. 64–70. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29242151>.
31. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings PW., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;(Suppl. 29):1. doi: 10.4193/Rhin20.600.

Информация об авторах:

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., 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: spbniilor@gmail.com

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: spbniilor@gmail.com

Шамкина Полина Александровна, 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: p.s.ent@bk.ru

Лежнева Ксения Александровна, клинический 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: spbniilor@gmail.com

Information about the authors:

Sergey V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Coordination Activity, 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: spbniilor@gmail.com

Aleksandr A. Krivopalov, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, 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: spbniilor@gmail.com

Polina A. Shamkina, Postgraduate Student, 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: p.s.ent@bk.ru

Ksenia A. Lezhneva, Resident Physician, 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: spbniilor@gmail.com

Актуальная антигистаминная терапия

Д.В. Шабанов^{1,2✉}, ORCID: 0000-0003-2342-8678, e-mail: dr.shabanov@gmail.com

Ю.Е. Лутковская², ORCID: 0000-0001-8167-9681, e-mail: lutkovskaya_je@mail.ru

¹ Институт иммунологии; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Значимость вопросов аллергических заболеваний не вызывает сомнения. Трудно найти человека, не перенесшего хоть какой-нибудь симптом аллергии, не у всех развиваются заболевания, но с симптомами аллергии сталкивается большинство. Распространенность различных аллергических заболеваний увеличивается ежегодно, в настоящее время достигает 30% населения и, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, достигнет 50% в ближайшие несколько десятилетий. Наиболее распространенными нозологиями являются аллергический ринит, бронхиальная астма, atopический дерматит, крапивница, однако существует и много других состояний гиперчувствительности. В данной статье затронуты вопросы воспалительных реакций в целом и аллергического воспаления в частности, рассмотрены основные аспекты патогенеза аллергического ринита и крапивницы, вопросы медикаментозной терапии этих заболеваний.

Большинство людей уверены, что от аллергии можно принимать противоаллергические препараты, и чаще всего имеются в виду антигистаминные лекарственные препараты. К сожалению, понимания особенностей терапии антигистаминными препаратами не хватает даже некоторым медицинским специалистам, до сих пор некоторые уверены в существовании трех или четырех поколений антигистаминных лекарств, а пациенты используют лекарства не по назначению врачей, а по рекомендации знакомых или просто провизоров аптек. Нерациональное использование антигистаминных препаратов приводит к снижению эффективности, и нередко происходит дискредитирование конкретных лекарств и группы препаратов в целом. В настоящей статье продемонстрированы результаты различных европейских и азиатских исследований по эффективности и безопасности антигистаминных препаратов, в частности биластина, а также собственный опыт использования антигистаминных препаратов в практике.

Ключевые слова: аллергия, аллергическое воспаление, гиперчувствительность, гистамин, аллергический ринит, крапивница, антигистаминные препараты, биластин

Для цитирования: Шабанов Д.В., Лутковская Ю.Е. Актуальная антигистаминная терапия. *Медицинский совет*. 2020;(16):26–35. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-26-35.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Actual antihistamine therapy

Dmitry V. Shabanov^{1,2✉}, ORCID: 0000-0003-2342-8678, e-mail: dr.shabanov@gmail.com

Julia E. Lutkovskaya², ORCID: 0000-0001-8167-9681, e-mail: lutkovskaya_je@mail.ru

¹ National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

The significance of the issues of allergic diseases is not in doubt. It is difficult to find a person who has not suffered at least some Allergy symptom, not everyone develops diseases, but most people face Allergy symptoms. The prevalence of various allergic diseases is increasing every year, currently reaching 30% of the population, and the world health organization predicts it will reach 50% in the next few decades. The most common nosologies are allergic rhinitis, bronchial asthma, atopical dermatitis, urticaria, but there are many other conditions of hypersensitivity. This article addresses the issues of inflammatory reactions in General and specifically allergic inflammation, discusses the main aspects of the pathogenesis of allergic rhinitis and urticaria, and questions of drug therapy for these diseases.

Most people are sure that they can take anti-allergic medications for allergies, and most often they are referring to antihistamines. Unfortunately, even some medical specialists lack an understanding of the specifics of antihistamine therapy. Some people still believe that there are three or four generations of antihistamines, and patients use drugs not as prescribed by doctors, but on the recommendation of friends or pharmacists. Irrational use of antihistamines leads to a decrease in effectiveness, and it is not uncommon to discredit specific drugs and groups of drugs in General. This article demonstrates the results of various European and Asian studies on the effectiveness and safety of antihistamines and bilastin in particular, as well as their own experience of using antihistamines in practice.

Keywords: allergy, allergic inflammation, hypersensitivity, histamine, allergic rhinitis, urticaria, antihistamines, bilastin

For citation: Shabanov D.V., Lutkovskaya Ju.E. Actual Antihistamine Therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):26–35. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-26-35.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания (АЗ) – актуальная проблема современной медицины. Распространенность АЗ постоянно увеличивается во всем мире. По данным эпидемиологических исследований, в Европе и США симптомы аллергии регистрируются у 40–50% населения, причем в некоторых экологически неблагоприятных районах их распространенность достигает 60% [1]. При этом распространенность АЗ в странах Европы достигает 30% среди городского и сельского населения [2, 3]. По данным Института иммунологии ФМБА России, распространенность АЗ в разных регионах России составляет 19–40% среди взрослого населения и свыше 27% среди детей и подростков [4].

Анализируя эпидемиологические данные, важность проблемы аллергии не вызывает сомнения, однако стоит отметить, что в основе лежит воспалительный процесс.

ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление – это патологический процесс, возникающий в ответ на действие разнообразных факторов экзогенной или эндогенной природы. Этиологические факторы воспаления могут иметь как инфекционный, так и неинфекционный характер, также индукторами воспаления являются механические, физические и химические воздействия. Морфологически, независимо от причин, воспалительная реакция характеризуется развитием стандартного комплекса сосудистых и тканевых изменений. Классически это гиперемия, гипертермия, отек, боль

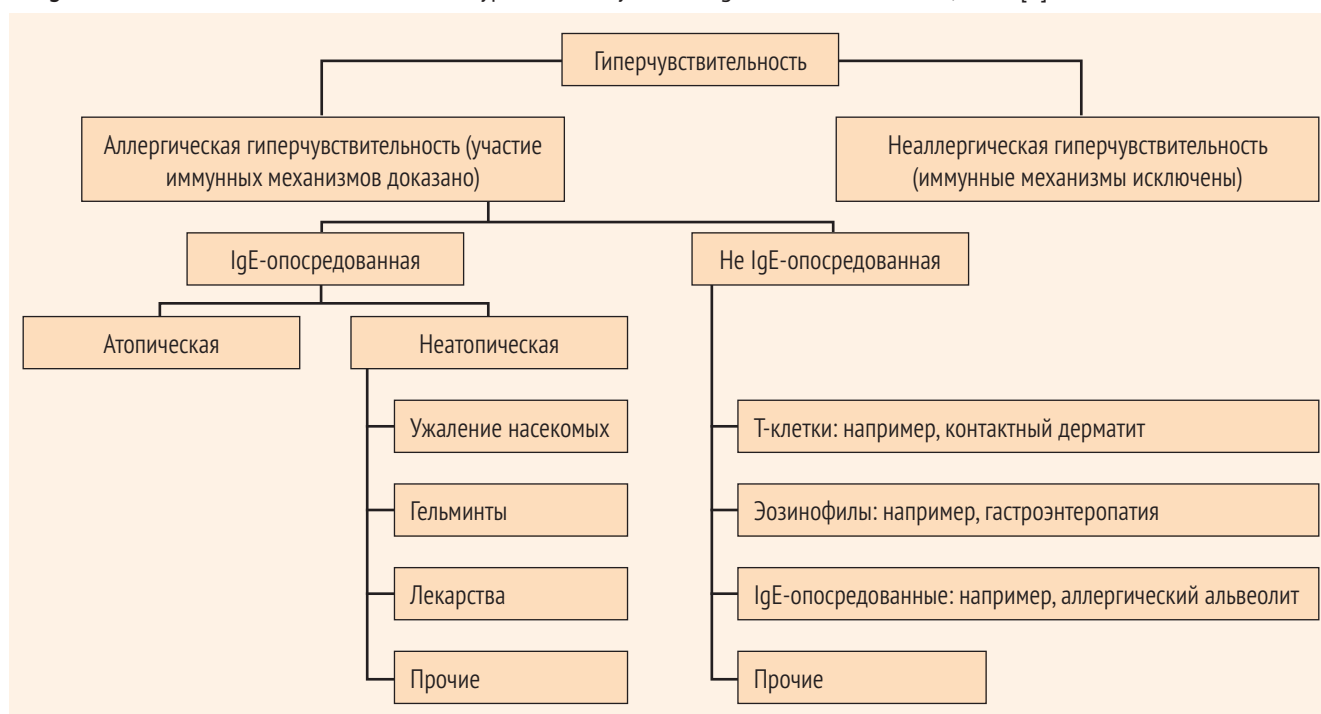
и иногда нарушение функции пораженной области. Ни один из перечисленных симптомов не является специфичным для какого-либо заболевания. Проблема воспаления достаточно объемна, и в рамках настоящей статьи будет затронуты лишь аспекты аллергического воспаления. Но важно, что клинические симптомы различных видов воспалительных реакций весьма сходны, это значит, что в патогенезе их развития принимают участие одни и те же клетки и медиаторы.

Аллергическое воспаление – это иммунопатологический процесс, обусловленный гиперреактивностью иммунной системы при взаимодействии с различными экзогенными или эндогенными антигенами.

Современная классификация и номенклатура аллергических заболеваний разработана группой ученых по заданию Европейской академии аллергии и клинической иммунологии [5] и позднее доработана при участии Всемирной организации аллергии (WAO) [6]. По предложению экспертов важным критерием аллергических состояний принято считать состояние гиперчувствительности, т. е. объективно воспроизводимые проявления и симптомы, развивающиеся при воздействии определенных факторов окружающей среды в дозах, не вызывающих этих проявлений у нормальных индивидуумов. Понятие гиперчувствительности объединяет все виды проявлений гиперреактивности организма, в т. ч. опосредованной синтезом IgE-антител (*пс.*) [7].

Из всех видов гиперчувствительности наиболее значимы IgE-опосредованные аллергические реакции и заболевания. IgE-опосредованная гиперчувствительность (гиперчувствительность немедленного типа – ГНТ) – это

- **Рисунок.** Номенклатура и классификация гиперчувствительности по S. Johansson et al., 2001 [5]
- **Figure.** Nomenclature and classification of hypersensitivity according to S. Johansson et al., 2001 [5]



процесс, протекающий с активацией эффекторных клеток (базофилов и тучных клеток) и последующим повреждением тканей в несколько стадий: контакт клетки с антигеном; синтез IgE; фиксация IgE на поверхности эффекторных клеток; повторный контакт с тем же антигеном; связывание антигена с IgE на поверхности эффекторных клеток; высвобождение медиаторов из эффекторных клеток; действие медиаторов на органы и ткани: вазодилатация/вазоконстрикция, повышение проницаемости, секреция ферментов, цитолиз, усиление хемотаксиса.

Наиболее известным медиатором аллергического воспаления является гистамин. Гистамин – важнейший биогенный амин с молекулярной массой 111 D, являющийся физиологическим регулятором деятельности многих клеток и систем организма, в т. ч. иммунной. Гистамин является не только важным нейромедиатором, но и медиатором реакций гиперчувствительности. Он образуется в организме при декарбоксилировании аминокислоты гистидина, катализируемого гистидиндекарбоксилазой. Накапливается в гранулах тучных клеток и базофилов в виде комплекса с гепарином. Свободный гистамин быстро деактивируется окислением (30%), катализируемым диаминооксидазой, либо метилируется (70%) гистамин-N-метилтрансферазой. Конечные метаболиты гистамина – имидазолилуксусная кислота и N-метилгистамин выводятся с мочой [8].

В обычном состоянии гистамин находится в организме преимущественно в связанной, неактивной форме. Однако при различных патологических процессах (анафилактический шок, аллергические реакции, крапивница, ожоги, обморожения), а также при воздействии на организм некоторых химических веществ эффекторные клетки выделяют гистамин, и он переходит в свободную активную форму. Либераторами гиста-

мина являются многие лекарственные вещества (морфин, йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты, никотиновая кислота и другие лекарственные средства) и некоторые продукты питания (цитрусовые, шоколад, клубника, помидоры, моллюски и другие продукты), нередко в пищевых продуктах содержится непосредственно гистамин или его аналоги (бананы, вино, квашенная капуста).

Свободный гистамин обладает высокой активностью, он вызывает спазм гладких мышц (включая мышцы бронхов), расширение капилляров и понижение артериального давления; застой крови в капиллярах и увеличение проницаемости их стенок; вызывает отек окружающих тканей и сгущение крови. В связи с рефлекторным возбуждением мозгового вещества надпочечников выделяется адреналин, суживаются артериолы и учащаются сердечные сокращения. Гистамин вызывает усиление секреции желудочного сока.

Спектр биологических эффектов гистамина достаточно широк, что обусловлено наличием не менее четырех типов гистаминовых рецепторов: H1; H2; H3; H4. В табл. представлены основные эффекты при стимуляции различных рецепторов. Гистаминовые рецепторы представляют собой трансмембранные белки, имеющие семь трансмембранных доменов, внеклеточный N-конец и внутриклеточный C-конец. Гистаминовые рецепторы сопряжены с G-белком, связывают гистамин в качестве основного эндогенного лиганда.

Гистамину отводится ведущая роль в развитии симптомов при аллергических заболеваниях. При аллергических реакциях, опосредуемых через IgE, из тучных клеток в ткани поступает большое количество гистамина, вызывающего возникновение вышеперечисленных эффектов посредством воздействия на H1-рецепторы [11].

● **Таблица.** Характеристика различных гистаминовых рецепторов [9, 10]

● **Table.** Characterization of various histamine receptors [9, 10]

	Локализация	Эффекты стимуляции	Роль в аллергическом воспалении и регуляции иммунной системы
H1	Представлены широко, включая гладкие мышцы бронхов и пищеварительной системы, сердце, сосуды, головной мозг	Сокращение гладких мышц, повышение сосудистой проницаемости, кожный зуд. Снижение атриовентрикулярной проводимости. Ирритация афферентных волокон блуждающего нерва. Стимуляция кашлевых рецепторов. Усиление гипотензии. Гиперемия. Усиление головной боли. Стимуляция тахикардии	Повышение высвобождения гистамина и других медиаторов, повышение экспрессии адгезивных молекул, хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, активация антиген-презентирующих клеток, ко-стимуляция В-лимфоцитов, индукция Th1-иммунитета, повышение продукции ИНФ-гамма, торможение гуморального иммунитета и продукции IgE
H2	Представлены широко, включая слизистую желудка, матки, головной мозг	Усиление сосудистой проницаемости. Стимуляция желудочной секреции. Повышение сократимости миокарда. Расслабление гладких мышц бронхов. Усиление секреции слизи. Усиление гипотензии. Стимуляция тахикардии. Усиление головной боли	Торможение хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, индукция ИЛ-10, торможение продукции ИЛ12, высвобождение гистамина из базофилов, активация гуморального и подавление клеточного иммунитета, торможение Th2-клеток и цитокинов, непрямая роль в развитии аллергии, аутоиммунных реакций, опухолевых заболеваний, реакциях отторжения трансплантата
H3	Преимущественно гистаминергические нейроны	Предупреждение избыточной вазоконстрикции, зуд (без участия тучных клеток)	Возможная роль в развитии нейрогенного воспаления, провоспалительная активность, повышение антиген-презентирующей активности
H4	Преимущественно костный мозг и клетки периферической крови	Дифференцировка миелобластов и промиелоцитов	Повышение концентрации цитозольного кальция, хемотаксиса эозинофилов, продукции ИЛ-16

Наиболее часто встречающимися АЗ являются аллергический ринит (АР), atopическая бронхиальная астма и atopический дерматит. Крапивницу принято считать алергодерматозом, который представляет собой полиэтиологический симптомокомплекс, в то же время истинная алергическая крапивница встречается нечасто.

Ниже рассмотрим аспекты течения и лечения АР и крапивницы как наиболее часто встречающиеся в практике алергических заболеваний, а также значимость антигистаминных препаратов в составе комплексной терапии.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

АР – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (развивается под действием алергенов) и наличием ежедневно проявляющихся в течение 1 ч и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенности (обструкция) носа, выделений из носа (ринорея), чиханья, зуда в полости носа. АР часто сочетается с другими АЗ, такими как алергический конъюнктивит, АтД, БА. АР рассматривается как фактор риска развития БА. Неконтролируемый АР среднетяжелого течения приводит к снижению контроля над симптомами БА [12, 13].

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

Попадая в организм, алерген фрагментируется в антиген-презентирующих клетках до упрощенных пептидов, которые затем представляются этими клетками Th2-клеткам. Th2-клетки, в свою очередь, активизируясь, продуцируют ряд лимфокинов, в частности интерлейкины IL-4, -5, -6, -10, а также экспрессируют на своей поверхности лиганды для CD40 (CD40L или CD154), что обеспечивает необходимый сигнал для В-клетки к индукции синтеза IgE. Образовавшиеся алерген-специфические IgE фиксируются на имеющих к ним очень высокое сродство специализированных рецепторах FcεRI, расположенных на тучных клетках слизистой оболочки и соединительной ткани, базофилах, а также низкоаффинных FcεRII, экспрессирующихся на поверхности В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и Т-лимфоцитов. Таким образом, завершается процесс сенсибилизации организма к конкретному алергену.

При повторном поступлении алерген связывается с IgE, что вызывает цепь биохимических превращений мембранных липидов, следствием которых является секреция медиаторов, таких как гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландин D2, сульфидопептидные лейкотриены C4, D4, E4), фактор активации тромбоцитов, активация плазменных кининов. Медиаторы оказывают сосудорасширяющее действие и повышают проницаемость сосудов, что приводит к блокаде полости носа.

Повышенная секреция сопровождается появлением слизистых выделений из носа. Стимуляция афферентных нервных волокон вызывает зуд и чиханье. Кроме того, афферентная стимуляция, особенно под влиянием гистамина, может усилить аксонный рефлекс с местным высвобождением нейропептидов (субстанция Р, тахикинины), которые, в свою очередь, вызывают дальнейшую дегрануляцию тучных клеток.

В течение нескольких минут после контакта с алергеном появляются зуд, чиханье и ринорея. В зависимости от дозы алергена и индивидуальной чувствительности к нему у части больных через 6–12 ч развиваются проявления поздней фазы алергической реакции [14]. Последняя характеризуется еще большей гиперреактивностью слизистой оболочки носа, которая может быть специфической (по отношению к определенному алергену) или неспецифической (повышенная чувствительность к раздражающим стимулам, таким как табачный дым или бытовые аэрозоли). Исследование смывов из полости носа подтвердило наличие повышенного числа медиаторов гиперчувствительности как в раннюю, так и в позднюю фазу алергической реакции. В смывах было обнаружено увеличение числа эозинофилов, особенно в позднюю фазу, а также базофилов.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Терапия АР, как и любого алергоза, подразделяется на три основных направления: элиминационные мероприятия, алерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) и медикаментозная симптоматическая терапия.

Задача элиминационной терапии состоит в устранении алергенов (пыльцевых, пылевых и т. д.) и в контроле за состоянием окружающей среды.

Алерген-специфическая терапия является патогенетическим способом лечения. Результаты многочисленных исследований убедительно доказали эффективность алерген-специфической иммунотерапии алергенами пыльцы трав, деревьев, клещей домашней пыли и др. Однако для проведения данного вида лечения необходимо выполнение ряда важных условий, таких как доподлинное выявление причинного алергена, точное установление IgE-опосредованной природы воспаления, хорошей комплаентности пациента.

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

Новое поколение антигистаминных препаратов представлено разнообразными агентами: цетиризин, астемизол, азеластин, акривастин, лоратадин, эбастин, биластин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин. Современные международные рекомендации выделяют антигистаминные препараты второго поколения в качестве лечения первой линии для АР [15]. Они так же активны, как и антигистаминные препараты 1-го поколения, но у них практически нет седативного действия, снижен

антихолинергический и антисеротониновый эффект. Препараты данной группы предпочтительны у пациентов с тенденцией к синуситам, т. к. не вызывают чрезмерного снижения назальной секреции. Одной из последних современных разработок фармацевтического рынка является оригинальный антигистаминный препарат второго поколения биластин.

КРАПИВНИЦА

Крапивница – группа заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотеков. Единой общепринятой классификации крапивницы не существует. Один из вариантов классифицировать крапивницу – по течению заболевания. Различают острую и хроническую персистирующую крапивницу, для которой характерно постоянное «обновление» уртикарной сыпи, и хроническую рецидивирующую, протекающую в виде обострений, чередующихся со светлыми промежутками, длящимися несколько дней.

Острая крапивница развивается вследствие аллергической реакции на пищевые продукты (орехи, яйца, рыба, морепродукты) или медикаменты (пенициллин, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты). У детей острая крапивница может быть связана с вирусной инфекцией. Для нее характерны острое начало, появление зудящих волдырей. Волдыри имеют бледно-розовую окраску, округлую или удлиненную форму, склонны к слиянию и образованию обширных очагов с неровными полициклическими краями. Они могут появляться на любом участке тела, включая слизистые оболочки полости рта. У отдельных больных, особенно при развитии гигантской крапивницы, нарушается общее состояние (озноб, недомогание, повышение температуры тела), возможны боли в суставах – это т. н. крапивная лихорадка. При острой крапивнице волдыри существуют несколько часов и исчезают бесследно, а общая длительность острой крапивницы составляет несколько дней. В 90% случаев она спонтанно исчезает в течение 4–6 нед. [16].

Хроническая крапивница у большинства больных является идиопатической, т. е. причина заболевания остается неизвестной, поражает до 1,8% взрослого и 0,1–3% детского населения. Продолжительность заболевания у взрослых достигает 6–12 нед. у 52,8%, 3–6 мес. – у 18,5%, 7–12 мес. – у 9,4%, от 1 года до 5 лет – у 8,7%, более 5 лет – у 11,3%. Взрослые болеют чаще детей, женщины – чаще мужчин [17; 18, с. 249–254].

Патогенез крапивницы является сложным, и в различных типах крапивницы может быть задействован ряд основных механизмов. К ним относятся аутоантитела к рецепторам IgE, хронические инфекции и неаллергическая непереносимость пищи [19]. Нередки случаи псевдоаллергической реактивности. Существует несколько механизмов реализации псевдоаллергических реакций: механизм прямой активации комплемента, прямого высвобождения медиаторов, повреждения фермента, реакция Яриша – Герксгеймера, нейропсихогенный механизм. В качестве лабораторного теста при подозрении на

псевдоаллергическую реакцию используют клеточные тесты антигенной стимуляции. Для подтверждения диагноза назначают также провокационную диету, богатую биогенными аминами [16].

Однако в конечном счете симптомы крапивницы возникают в результате высвобождения медиаторов тучных клеток и базофилов, в частности гистамина, вызывающего повышенную проницаемость капилляров и расширение сосудов, что приводит к образованию волдырей, характерных для крапивницы [20]. Экспериментально значение гистамина в патогенезе крапивницы подтверждается при внутрикожном введении гистамина, когда формируется кожная реакция, аналогичная высыпаниям, наблюдаемым при крапивнице. Хорошая клиническая эффективность антигистаминных препаратов у больных крапивницей также свидетельствует о патогенетической значимости гистамина. Наиболее часто встречаются идиопатические формы крапивницы: исследования, проведенные в Европе, показывают, что у половины пациентов с идиопатической крапивницей обнаруживаются аутоантитела против высокоаффинного рецептора FcεRI или против самого IgE, а их взаимодействие вызывает дегрануляцию тучных клеток [21].

ЛЕЧЕНИЕ КРАПИВНИЦЫ

Так же как и при лечении АР, при лечении крапивницы новые антигистаминные препараты 2-го поколения рассматриваются как препараты первой линии. Эти лекарственные средства (лоратадин, цетиризин, эбастин, биластин, фексофенадин, дезлоратадин) имеют значительные преимущества по сравнению с антигистаминными препаратами первого поколения, т. к. они, в отличие от последних, не оказывают нежелательного воздействия на центральную нервную систему. Поскольку новые антигистаминные препараты не обладают множеством побочных эффектов, характерных для препаратов 1-го поколения, они могут применяться в более высоких дозах, что чрезвычайно важно при хронических формах течения крапивницы.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ/БИЛАСТИН

Биластин является обратным агонистом H1-рецептора, и с молекулярной точки зрения представляет собой 2-[4-(2-(4-(1-(2-этоксипропил)-1H-бензимидазол-2-ил) пиперидин-1-ил) этил) фенил]-2-метилпропионатовую кислоту. Относится к производным пиперидина и структурно не является производным от других доступных в настоящее время антигистаминных препаратов. Биластин проявляет сильную и специфическую H1-антигистаминную активность [22]. Сродство к рецептору H1 в 3 и 6 раз выше, чем у цетиризина и фексофенадина соответственно [23].

Данные *in vitro* показали, что биластин также оказывает противовоспалительное действие, ингибируя высвобождение гистамина, IL-4 и фактора некроза опухоли (TNF) альфа из тучных клеток человека и гранулоцитов [24].

Биластин не подвергается значительному метаболизму в печени, и приблизительно 95% препарата из организма выводится в неизмененном виде: с фекалиями около 67% и с мочой примерно 33%. Биластин является субстратом для Р-гликопротеина, который ограничивает его прохождение через гематоэнцефалический барьер [25].

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИЛАСТИНА ПРИ АР

Эффективность биластина доказана как при сезонном, так и при круглогодичном АР. Было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое сбалансированное четырехпериодное перекрестное исследование II фазы с участием пациентов, страдающих САР, чтобы сравнить эффективность применения биластина, цетиризина и фексофенадина в качестве симптоматической терапии [26, 27]. Исследование проводилось у взрослых пациентов с подтвержденной аллергией на пыльцу травы, вне сезона пыления, в период ремиссии. В течение первых четырех часов после введения препаратов все лечение было значительно более эффективным, чем плацебо. Все исследуемые препараты показали хорошую эффективность, однако биластин, в отличие от других антигистаминных препаратов, продолжал свое действие и через 26 ч после приема.

Эффективность биластина у пациентов с САР также оценивалась в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с одинаковым дизайном, в которых оценивались параметры эффективности и безопасности, включая оценку качества жизни, сравнивая биластин 20 мг один раз в день с плацебо, дезлоратадином 5 мг и цетиризином 10 мг в течение двух недель [28, 29]. В этих двух исследованиях приняли участие 1 404 пациента в возрасте от 12 до 70 лет с диагностированным САР и сенсibilизацией к аллергенам пыльцы. В обоих исследованиях показатель первичного исхода оценки назальных симптомов был значительно снижен в группе биластина, дезлоратадина и цетиризина, чем в группе плацебо. Кроме того, биластин улучшил качество жизни, измеренное с помощью «Опросника качества жизни риноконъюнктивита» (RQLQ), в той же степени, что и дезлоратадин. При лечении АР эффективность биластина была задокументирована в нескольких крупных контролируемых клинических исследованиях [30]. J. Bousquet et al. в 2012 г. проанализировали доступную литературу и обнаружили, что биластин по 20 мг один раз в день уменьшал все носовые и глазные симптомы АР и улучшал качество жизни, что является важным результатом при лечении аллергических заболеваний. Таким образом, авторы пришли к выводу, что биластин соответствует современным критериям EAACI/WAO ARIA для лекарств, используемых при лечении АР [31]. Что касается безопасности и переносимости, профиль биластина очень похож на плацебо во всех фазах клинических испытаний. В отличие от большинства антигистаминных препаратов биластин не усиливает депрессивное действие лоразепама на ЦНС и, в отличие от других антигистаминных препаратов второго поколения, влияние алкоголя на ЦНС [32].

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИЛАСТИНА ПРИ КРАПИВНИЦЕ

Рассмотрим открытое многоцентровое исследование III фазы, чтобы оценить долгосрочную безопасность и эффективность биластина для пациентов с хронической спонтанной крапивницей или зудом, связанным с кожными заболеваниями. Пациенты в возрасте 18–74 лет получали биластин 20 мг 1 раз в сутки в течение до 52 нед. В исследование было включено 118 пациентов, 122 из которых (61,6%) завершили 52-недельный период лечения. Нежелательные явления были зарегистрированы у 64,5%, а связанные с биластином нежелательные явления – у 2,5% пациентов в течение 52-недельного периода лечения. Все нежелательные явления были от легкой до средней степени тяжести. Нежелательные явления, связанные с нервной системой, возникли у 10 пациентов (5,1%), в т.ч. у 7 пациентов (3,6%) с головной болью. У двоих из этих пациентов (1,0%) сонливость была связана с биластином. В заключение отметим, что длительное лечение биластином 20 мг один раз в день в течение 52 нед. безопасно и хорошо переносится пациентами. Биластин улучшал симптомы состояний на ранней стадии лечения, и его эффективность сохранялась на протяжении всего лечения [33].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании сравнивали эффективность и безопасность биластина 20 мг и левоцетиризина 5 мг для лечения хронической идиопатической крапивницы у 525 взрослых пациентов [34]. Показатель общих симптомов прогрессивно снижался при всех курсах лечения по сравнению с исходным уровнем в течение 28-дневного периода лечения, со значительными различиями, отмеченными между группами, получавшими антигистаминные препараты, и группой плацебо начиная со второго дня и далее в течение всего периода лечения.

Холодовая крапивница – довольно редкая форма индуцибельной крапивницы, характеризующаяся зудящими волдырями и/или ангионевротическим отеком из-за активации кожных тучных клеток и высвобождения провоспалительных медиаторов после воздействия холода [35]. Уменьшение симптомов у многих пациентов с холодовой крапивницей требует высоких доз антигистаминных препаратов, до четырех раз превышающих рекомендованную суточную дозу [36]. K. Krause et al. в рандомизированном перекрестном двойном слепом плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании оценивали эффекты стандартной дозы 20 мг и повышения дозировки до 40 и 80 мг биластина на уменьшение кожных симптомов и высвобождения медиатора воспаления после холодовой провокации [37]. В этом исследовании пациенты, страдающие холодовой крапивницей, подтвержденной специальным провокационным тестом, получали плацебо, 20, 40 или 80 мг биластина ежедневно в течение 7 дней. Биластин был эффективен уже в обычных дозах: у пациентов, получавших 20 мг, критический температурный порог (ССТ, самая высокая температура, вызывающая положительный ответ на волдыри) значительно отличался от плацебо (среднее значение ССТ составляло 6 °C в груп-

пе биластина и 18 °С в группе плацебо; $p < 0,0001$), а также различным было количество пациентов, у которых симптомы исчезли ($p = 0,044$). Повышение дозировки было полезным, поскольку медиана СТТ для биластина 80 мг была значительно ниже, чем у 20 мг ($p = 0,003$) и 40 мг ($p = 0,04$). Более того, медиаторы воспаления были значительно уменьшены при приеме 80 мг биластина.

Биластин продемонстрировал эффективность, аналогичную левоцетиризину, у пациентов с хронической спонтанной крапивницей, и его можно безопасно применять в дозах, в четыре раза превышающих стандартную дозу (80 мг один раз в сутки). В международных рекомендациях доза, в четыре раза превышающая стандартную, указывается как приемлемый вариант лечения крапивницы второй линии. Биластин обычно хорошо переносится как в стандартных, так и в сверхтерапевтических дозах, имеет меньший седативный потенциал, чем другие антигистаминные препараты второго поколения, и не имеет кардиотоксичности [38].

I. Jauregui et al. пришли к выводу, что ежедневное лечение биластином в дозе 20 мг было эффективным для купирования симптомов и улучшения качества жизни пациентов с хронической крапивницей [39]. Баланс эффективности и безопасности биластина особенно полезен, когда для контроля симптомов необходимы дозы выше стандартных. Это особенно важно, когда дозы намного выше, как это часто бывает у пациентов с крапивницей, когда вводятся дозы антигистаминных препаратов, которые в четыре раза превышают стандартную, а безопасность пациента является ключевым требованием при выборе конкретного антигистаминного препарата [40].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Для иллюстрации практического использования биластина в клинической практике ниже представлены два клинических случая.

Пример 1

В 2019 г. в аллергологический кабинет обратилась пациентка М. 32 лет с жалобами на периодические высыпания на коже живота, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся зудом. Они сохранялись от нескольких часов до 3–4 дней. Данное состояние ее беспокоит в течение 1,5–2 лет, в последние несколько месяцев частота обострений значительно увеличилась. Из анамнеза, со слов пациентки, хронических заболеваний нет. Аллергические заболевания отрицает. Наследственность не отягощена. Несколько раз обращалась к терапевтам и дерматологам. По ее словам, врачи диагностировали крапивницу, рекомендовали различные антигистаминные препараты, некоторые советовали ГКС-терапию короткими курсами. Антигистаминные препараты пациентка принимала по 3–7 дней с положительным, но не продолжительным эффектом. Последнее время отмечает отсутствие эффектов от лечения. Также при осмотре пациентки обращает внимание эмоциональная лабильность и негативное отношение к медикаментозному лечению.

Ранее проходила обследование, в анализах без значимых отклонений, уровень общего IgE 67 МЕ/мл (N до 100 МЕ/мл), в клиническом анализе крови без отклонений. После осмотра врачом-дерматовенерологом пациентка была направлена к аллергологу.

Аллергологом проведено лабораторное тестирование-скрининг на основные пыльцевые и бытовые аллергены, в результате PhadiaTop — отрицательно. Уровень сывороточной триптазы и с-реактивный протеин в пределах нормы. Выявлено незначительное увеличение эозинофильного катионного протеина при нормальном уровне эозинофилов в периферической крови.

Выставлен предварительный клинический диагноз «идиопатическая крапивница».

Проведена подробная беседа, разъяснены особенности течения заболевания и основные провоцирующие факторы. Рекомендовано дообследование у эндокринолога по поводу эмоциональной лабильности, при необходимости — обращение к клиническому психологу. Разъяснена необходимость воздерживаться от употребления продуктов с гистаминлиберирующими свойствами.

Ввиду настороженного отношения пациентки к антигистаминным препаратам, с ней проведена разъяснительная беседа об особенностях и механизмах действия этих лекарств. Назначен оригинальный препарат биластин (Никсар) в дозе 20 мг ежедневно в течение месяца.

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

На очередном повторном приеме через 3 мес. пациентка отмечает улучшение состояния, рецидивы крапивницы сократились, в течение 2 мес. не возникали. Основной причиной явились стрессовые ситуации на фоне эмоциональной лабильности вследствие небольших нейроэндокринных нарушений.

Таким образом, препарат Никсар в дозировке 20 мг показал хорошую эффективность и отсутствие нежелательных эффектов.

Пример 2

Во втором случае пациент К., мужчина 38 лет. С его слов, более десяти лет страдает различными респираторными симптомами. Вначале пациент отмечал сезонность, однако около 2–3 лет симптомы ринита, конъюнктивита и подкашливание стали беспокоить намного чаще и не связаны с временем года. По представленным данным обследования у пациента выявлена полисенсibilизация к пыльцевым, бытовым и эпидермальным аллергенам. Ранее наблюдался в аллергологическом кабинете медицинского центра. Пациенту проводилась аллерген-специфическая иммунотерапия с пыльцевыми аллергенами, на фоне лечения отмечалось значительное улучшение, однако полностью симптомы не прекращались. Мужчина регулярно использовал препараты для купирования симптомов, в основном сосудосуживающие, иногда местные глюкокортикостероиды и редко антигистаминные препараты. Постепенно он перестал наблюдаться у врачей, и к настоящему времени более года не обращался за медицинской помощью.

Ввиду усиления симптомов вновь обратился за помощью в клинику. Был осмотрен врачами: терапевтом, оториноларингологом, пульмонологом. Проведено обследование для исключения острых бактериальных и вирусных инфекций. Проведено исследование функции внешнего дыхания, по результатам которой obstructивных и рестриктивных нарушений не выявлено. После осмотра лора подтвержден ринит (на цитогамме преимущественно эозинофильные клетки), также диагностирован постназальный синдром. Учитывая данные анамнеза, жалобы и результаты обследования, пациент передан под наблюдение аллерголога. На приеме основные жалобы пациента: выраженная ринорея и слезотечение, першение в горле, кашель. При повторном аллергологическом обследовании у пациента отмечена поливалентная сенсibilизация, однако в наибольших концентрациях выявлены специфические иммуноглобулины класса Е к бытовым аллергенам.

Клинический диагноз «круглогодичный аллергический ринит, среднетяжелого течения. Поливалентная сенсibilизация».

Учитывая характер заболевания, пациенту объяснена необходимость соблюдения гипоаллергенного быта, выданы подробные письменные рекомендации по соблюдению гипоаллергенного быта. Предложено проведение АСИТ с бытовыми аллергенами. Для купирования симптомов назначена комплексная медикаментозная терапия, включающая топические ГКС и системные антигистаминные препараты. Однако пациент высказал серьезные опасения по поводу использования антигистаминных лекарств ввиду своей профессии. Мужчина работает водителем и не может их использовать, т. к., по инструкции, они могут влиять на активность и внимательность. При более подробном расспросе пациента выяснилось, что ранее он принимал различные препараты, в т. ч. и антигистаминные первого поколения. Ему объяснили, что на данный момент на рынке представлено большое количество различных антигистаминных лекарств, что все они имеют различия и их использование весьма индивидуально. Предложено проведение курса антигистаминными препаратами 2-го поколения, а именно препаратом

биластин (Никсар) в дозе 20 мг ежедневно перед сном в течение 14 дней. Для демонстрации безопасности лечения биластином у водителей пациенту показаны результаты европейского исследования, в котором пациенты на длительной терапии проходили симуляционный экзамен по вождению автомобиля на высоких скоростях (до 250 км/ч). В результате биластин не оказал отрицательного влияния на способность поддерживать заданную траекторию и скорость, а также на уровень внимания и реактивности даже в экстремальных условиях вождения [41].

Таким образом, после разъяснения особенностей назначенной терапии, персонифицированного подхода пациент согласился принимать назначенное лечение. При последующих контрольных визитах нежелательные эффекты не фиксировались. Соблюдение принципов гипоаллергенного быта, максимальное купирование респираторных симптомов позволили начать данному пациенту проведение специфической иммунотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор лекарственной терапии должен проводиться с учетом потребностей и возможностей пациента, а также на основании доказательной базы конкретного препарата. Диагностика и лечение АР и крапивницы любого генеза с использованием современных препаратов позволяют добиваться быстрого купирования симптомов, улучшать качество жизни пациентов, что значительно уменьшает риск развития осложнений. Оригинальный неседативный, длительно действующий антигистаминный препарат биластин (Никсар) обладает высокой степенью аффинности к H1-рецепторам. На основании данных ряда исследований показано, что биластин (Никсар) характеризуется высокой эффективностью купирования симптомов гиперреактивности при различных патологических состояниях, хорошо переносится пациентами и улучшает качество их жизни.



Поступила / Received 16.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2020

Принята в печать / Accepted 02.10.2020

Список литературы

1. Yukse H., Dinc G., Sakar A., Yilmaz O., Yorgancioglu A., Celik P. et al. Prevalence and comorbidity of Allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in Western Turkey. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008;18(1):31–35. Available at: <http://www.jiaci.org/issues/vol18issue1/vol18issue01-5.htm>.
2. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2 Suppl):S1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
3. Orhan F., Karakas T., Cakir M., Aksoy A., Baki A., Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6–9-year-old urban Schoolchildren in the eastern Sea region of Turkey. *J Clin Exp Allergy*. 2009;39(7):1027–1035. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03263.x.
4. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. *Российский аллергологический журнал*. 2008;5(6):3–14. doi: 10.36691/RJA1111.
5. Johansson S.G.O., Hourihane J.O'B., Busquet J., Brujinzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahela T. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813–824. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x.
6. Johansson S.G.O., Bieber N., Dahl R., Friedmann P.S., Lanier B.Q., Lockey R.F. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organisation, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832–836. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
7. Shabanov D.V., Martynov A.I., Fedoskova T.G., Fedoseeva V.N., Grishina T.I. Modern aspects of hypersensitivity to stinging insects. *Biology Bulletin Reviews*. 2016;6(4):355–363. doi: 10.1134/S207908641604006X.
8. Черешнев В.А., Шмагель К.В. *Иммунология*. М.: Магистр-Пресс; 2013. 448 с.
9. Емельянов А.В. Клиническое применение H1-антигистаминных препаратов. *Медицинский Совет*. 2016;4(4):74–81. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-74-81.
10. Simons F.E.R., Simons K.J. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1139–1150.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.005.
11. Кукес В.Г. *Клиническая фармакология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1056 с.
12. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. (ред.). *Аллергология: федеральные клинические рекомендации*. М.: Фармарус Принт Медиа; 2014. 126 с. Режим доступа: http://nrci.ru/docs/allerg_klinrek.pdf.
13. Brozek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines-2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.

14. Rossenwasser L. New insights into the pathophysiology of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(1):10–15. doi: 10.2500/aap.2007.28.2977.
15. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W. et al. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313.
16. Кубанова А.А. (ред.). *Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии.* М.: ГЭОТАР-Мед; 2003. 1248 с.
17. Greenberger P.A. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):1–6. doi: 10.1186/1939-4551-7-31.
18. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. (ред.). *Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний.* М.: МЕДпресс-информ; 2008. 736 с.
19. Zuberbier T., Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(3):196–205. doi: 10.2340/00015555-0240.
20. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B. et al. EAACI/GA2LEN guideline definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2006;61:316–320.
21. Hein R. Chronic urticaria: impact of allergic inflammation. *Allergy.* 2002;57(Suppl 75):19–24. doi: 10.1034/j.1398-9995.57.s75.4.x.
22. Radolo E., Montagni M., Bonzano L., Incorvaia C., Canonica G.W. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):1. doi: 10.1186/s12948-015-0008-x.
23. Corcóstegui R., Labega L., Innerarity A., Berisa A., Orjales A. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. *Drugs in R & D.* 2006;7(4):219–231. doi: 10.2165/00126839-200607040-00002.
24. Alvarez-Mon M., San Antonio E., Lucero M., Sanz E., Ledo F., De la Hera A. Bilastine, a novel antihistamine that preferentially inhibits histamine and interleukin-4 release from human mast cells and granulocytes. *Allergy.* 2009;64(Suppl 90):555.
25. Lucero M.L., Gonzalo A., Ganza A., Leal N., Soengas I., Iloja E. et al. Interactions of bilastine, a new oral H (1) antihistamine, with human transporter systems. *Drug Chem Toxicol.* 2012;35(Suppl. 1):8–17. doi: 10.3109/01480545.2012.682653.
26. Stubner P., Ziegelmayer R., Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR: randomised, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit – the Vienna challenge chamber (VCC). *Curr Med Res Opin.* 2004;20(6):891–902. doi: 10.1185/030079904125003700.
27. Horak F., Ziegelmayer P., Ziegelmayer R., Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna challenge chamber. *Inflamm Res.* 2010;59(5):391–398. doi: 10.1007/s00011-009-0117-4.
28. Bachert C., Kuna P., Sanquer F., Ivan P., Dimitrov V., Gorina M.M. et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy.* 2009;64(1):158–165. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x.
29. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., van Cauwenberge P., Agache I., Fouquet L. et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, parallelgroup study. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(9):1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x.
30. Kowal K., DuBuske L. Bilastine as a potential treatment in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(4):312–316. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4049.
31. Bousquet J., Ansótegui I., Canonica G.W., Zuberbier T., Baena-Cagnani C.E., Bachert C. et al. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):131–139. doi: 10.1185/03007995.2011.648263.
32. Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(14):1999–2005. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/2722>.
33. Yagami A., Furue M., Togawa M., Saito A., Hide M. One-year safety and efficacy study of bilastine treatment in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria or pruritus associated with skin diseases. *J Dermatol.* 2017;44(4):375–385. doi: 10.1111/1346-8138.13644.
34. Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E., Medina I., Wesel F., Uhl P. et al. 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(4):516–518. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02217.x.
35. Siebenhaar F., Weller K., Mlynec A., Magerl M., Altrichter S., Vieira Dos Santos R. et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(3):241–245. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02376.x.
36. Magerl M., Pisarevskaja D., Staubach P., Martus P., Church M.K., Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H (1)-antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1095–1099. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10822.x.
37. Krause K., Spohr A., Zuberbier T., Church M.K., Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy.* 2013;68(7):921–928. doi: 10.1111/all.12171.
38. Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepagaran N., Tantilipikorn P., Wang de Y. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:585–597. doi: 10.2147/TCRM.S105189.
39. Jáuregui I., Ferrer M., Bartra J., del Cuvillo A., Dávila I., Montoro J. et al. Bilastine for the treatment of urticaria. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(11):1537–1544. doi: 10.1517/14656566.2013.800044.
40. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher than standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(1):9–18. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04185.x.
41. Demonte A., Guanti M.B., Liberati S., Biffi A., Fernando F., Fainello M., Pepe P. Bilastine safety in drivers who need antihistamines: new evidence from high-speed simulator driving test on allergic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(3):820–828. doi: 10.26355/eurev_201802_14318.

References

1. Yukse H., Dinc G., Sakar A., Yilmaz O., Yorgancioglu A., Celik P. et al. Prevalence and comorbidity of Allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in Western Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(1):31–35. Available at: <http://www.jiaci.org/issues/vol18issue1/vol18issue01-5.htm>.
2. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.J., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2 Suppl):S1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
3. Orhan F., Karakas T., Cakir M., Aksoy A., Baki A., Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6–9-year-old urban Schoolchildren in the eastern Sea region of Turkey. *J Clin Exp Allergy.* 2009;39(7):1027–1035. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03263.x.
4. Bogova A.V., Ilina N.I., Luss L.V. Trends in the epidemiological research of allergic diseases prevalence in Russia for the past 10 years. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy.* 2008;5(6):3–14. (In Russ.) doi: 10.36691/RIA1111.
5. Johansson S.G.O., Hourihane J.O'B., Busquet J., Bruijnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56(9):813–824. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x.
6. Johansson S.G.O., Bieber N., Dahl R., Friedmann P.S., Lanier B.Q., Lockey R.F. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organisation, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832–836. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
7. Shabanov D.V., Martynov A.I., Fedoskova T.G., Fedoseeva V.N., Grishina T.I. Modern aspects of hypersensitivity to stinging insects. *Biology Bulletin Reviews.* 2016;6(4):355–363. doi: 10.1134/S207908641604006X.
8. Chereshev V.A., Shmagel K.V. *Immunology. Textbook for universities.* Moscow: Magistr-Press; 2013. 448 p. (In Russ.)
9. Emelyanov A.V. Clinical use of H1-antihistamines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;4(74):74–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-74-81.
10. Simons F.E.R., Simons K.J. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1139–1150.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.005.
11. Kukes V.G. *Clinical pharmacology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1056 p. (In Russ.)
12. Khaitov R.M., Ilina N.I. (eds.). *Allergology: Federal Clinical Guidelines.* Moscow: Farmarus Print Media; 2014. 126 p. (In Russ.) Available at: http://nrcii.ru/docs/allerg_klinrek.pdf.
13. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines-2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
14. Rossenwasser L. New insights into the pathophysiology of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(1):10–15. doi: 10.2500/aap.2007.28.2977.
15. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W. et al. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313.
16. Kubanovoy A.A. (ed.). *Therapeutic guide to dermatology and allergology.* Moscow: GEOTAR-Med; 2003. 1248 p. (In Russ.)
17. Greenberger P.A. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):1–6. doi: 10.1186/1939-4551-7-31.
18. Katsambas A.D., Lotti T.M. (eds.). *European Handbook of Dermatological Treatments.* 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2003. 804 p.

19. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(3):196–205. doi: 10.2340/00015555-0240.
20. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B. et al. EAACI/GA2LEN guideline definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2006;61:316–320.
21. Hein R. Chronic urticaria: impact of allergic inflammation. *Allergy.* 2002;57(Suppl 75):19–24. doi: 10.1034/j.1398-9995.57.s75.4.x.
22. Radolo E., Montagni M., Bonzano L., Incorvaia C., Canonica G.W. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):1. doi: 10.1186/s12948-015-0008-x.
23. 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 in R & D.* 2006;7(4):219–231. doi: 10.2165/00126839-200607040-00002.
24. Alvarez-Mon M., San Antonio E., Lucero M., Sanz E., Ledo F., De la Herra A. Bilastine, a novel antihistamine that preferentially inhibits histamine and interleukin-4 release from human mast cells and granulocytes. *Allergy.* 2009;64(Suppl 90):S55.
25. Lucero M.L., Gonzalo A., Ganza A., Leal N., Soengas I., Iloja E. et al. Interactions of bilastine, a new oral H (1) antihistamine, with human transporter systems. *Drug Chem Toxicol.* 2012;35(Suppl. 1):8–17. doi: 10.3109/01480545.2012.682653.
26. Stubner P., Zieglmayer R., Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR: randomised, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit – the Vienna challenge chamber (VCC). *Curr Med Res Opin.* 2004;20(6):891–902. doi: 10.1185/030079904125003700.
27. Horak F., Zieglmayer P., Zieglmayer R., Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna challenge chamber. *Inflamm Res.* 2010;59(5):391–398. doi: 10.1007/s00011-009-0117-4.
28. Bachert C., Kuna P., Sanquer F., Ivan P., Dimitrov V., Gorina M.M. et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy.* 2009;64:158–165. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x.
29. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., van Cauwenberge P., Agache I., Fouquet L. et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, parallel group study. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(9):1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x.
30. Kowal K., DuBuske L. Bilastine as a potential treatment in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(4):312–316. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4049.
31. Bousquet J., Ansótegui I., Canonica G.W., Zuberbier T., Baena-Cagnani C.E., Bachert C. et al. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):131–139. doi: 10.1185/03007995.2011.648263.
32. Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(14):1999–2005. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/2722>.
33. Yagami A., Furue M., Togawa M., Saito A., Hide M. One-year safety and efficacy study of bilastine treatment in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria or pruritus associated with skin diseases. *J Dermatol.* 2017;44(4):375–385. doi: 10.1111/1346-8138.13644.
34. Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E., Medina I., Wesel F., Uhl P. et al. 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(4):516–518. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02217.x.
35. Siebenhaar F., Weller K., Mlynsek A., Magerl M., Altrichter S., Vieira Dos Santos R. et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(3):241–245. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02376.x.
36. Magerl M., Pisarevskaja D., Staubach P., Martus P., Church M.K., Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H (1)-antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1095–1099. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10822.x.
37. Krause K., Spohr A., Zuberbier T., Church M.K., Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy.* 2013;68(7):921–928. doi: 10.1111/all.12171.
38. Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepageran N., Tantilipikorn P., Wang de Y. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:585–597. doi: 10.2147/TCRM.S105189.
39. Jáuregui I., Ferrer M., Bartra J., del Cuvillo A., Dávila I., Montoro J. et al. Bilastine for the treatment of urticaria. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(11):1537–1544. doi: 10.1517/14656566.2013.800044.
40. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher than standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(1):9–18. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04185.x.
41. Demonte A., Guanti M.B., Liberati S., Biffi A., Fernando F., Fainello M., Pepe P. Bilastine safety in drivers who need antihistamines: new evidence from high-speed simulator driving test on allergic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(3):820–828. doi: 10.26355/eurrev_201802_14318.

Информация об авторах:

Шабанов Дмитрий Владимирович, врач аллерголог-иммунолог, врач клинической лабораторной диагностики, научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов аллергии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; сотрудник кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: dr.shabanov@gmail.com

Лутковская Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: lutkovskaya_je@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry V. Shabanov, Allergist-Immunologist, Clinical Laboratory Diagnostic Specialist, Research associate at the Laboratory of molecular mechanisms of Allergy, Federal State Budgetary Institute “National Research Center – Institute of Immunology” Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; senior laboratory assistant of the Department of Clinical Allergy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: dr.shabanov@gmail.com

Julia E. Lutkovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Allergist Immunologist, assistant of the Department of Clinical Allergy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: lutkovskaya_je@mail.ru

Тактика консервативного ведения пациентов с хроническими стенозами гортани и трахеи

Е.А. Кирасирова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4795-4445, e-mail: 43lor@mail.ru

А.В. Гуров^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9811-8397, e-mail: alex9999@inbox.ru

Е.В. Кулабухов¹, ORCID: 0000-0003-1446-5346, e-mail: kulabukhov93@gmail.com

Н.В. Лафуткина², ORCID: 0000-0002-2919-2304, e-mail: 43lor@mail.ru

М.И. Усова², ORCID: 0000-0003-1516-6794, e-mail: mariausv@mail.ru

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

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

Резюме

Лечение больных хроническим стенозом гортани и трахеи – трудоемкий длительный процесс, требующий особого внимания к выбору хирургической тактики и проводимой консервативной терапии. Эффективность проведенного хирургического лечения во многом зависит от течения послеоперационного раневого процесса, что объясняет необходимость индивидуального подхода к ведению больного с целью профилактики развития гнойных осложнений.

Одним из факторов, способствующих возникновению данных осложнений, являются транзиторные микроорганизмы, колонизирующие слизистую оболочку респираторного тракта, представленные в основном стрептококками, стафилококками и нейссериями, а также микроорганизмами родов *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Corynebacterium*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Candida*. С целью профилактики послеоперационных осложнений необходимо проведение антибактериальной профилактики цефалоспорины I–II поколения (цефазолин, цефуроксим) или ингибиторозащищенными аминопеницилинами (амоксиклав/клавуланат, ампициллин/сульбактам) при проведении чистых хирургических вмешательств. В случаях когда при бактериологическом исследовании обнаруживаются госпитальные штаммы микроорганизмов, необходимо проведение антибактериальной терапии, направленной на эрадикацию бактериального патогена. При «грязных» хирургических вмешательствах у пациентов, при обследовании которых патогенные микроорганизмы не выделяются, рекомендуется проведение антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия в течение 7–10 дней после перенесенного хирургического вмешательства. Особое место в лечении больных хроническим стенозом гортани и трахеи занимает ирригационная и ингаляционная терапия. На заключительных этапах операции применяются ирригации области хирургического вмешательства растворами глюкокортикостероидов и анестетиков, а ингаляционную терапию применяют с раннего послеоперационного периода, продолжая в течение всего срока стационарного лечения, а также на амбулаторном этапе. Среди ингаляционных препаратов наиболее часто применяются противомикробные средства, глюкокортикостероиды, минеральная вода, муколитики, бактериофаги.

Ключевые слова: хронический стеноз, гортань, трахея, реконструктивная хирургия, антибиотики, профилактика, терапия

Для цитирования: Кирасирова Е.А., Гуров А.В., Кулабухов Е.В., Лафуткина Н.В., Усова М.И. Тактика консервативного ведения пациентов с хроническими стенозами гортани и трахеи. *Медицинский совет*. 2020;(16):36–42. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-36-42.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic management of patients with chronic stenosis of the larynx and trachea

Elena A. Kirasirova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4795-4445, e-mail: 43lor@mail.ru

Alexander V. Gurov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9811-8397, e-mail: alex9999@inbox.ru

Egor V. Kulabukhov¹, ORCID: 0000-0003-1446-5346, e-mail: kulabukhov93@gmail.com

Nadezhda V. Lafutkina², ORCID: 0000-0002-2919-2304, e-mail: 43lor@mail.ru

Maria I. Usova², ORCID: 0000-0003-1516-6794, e-mail: mariausv@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovitianov Str., Moscow, 117997, Russia

² Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract

The treatment of patients with chronic stenosis of the larynx and trachea is a laborious long process that requires special attention to the choice of surgical tactics and conservative therapy. The effectiveness of the performed surgical treatment largely depends on the course of the postoperative wound process, which explains the need for an individual approach to patient management in order to prevent the development of bacterial complications.

One of the factors contributing to the occurrence of these complications are transient microorganisms that colonize the mucous membrane of the respiratory tract, represented mainly by *Streptococci*, *Staphylococci* and *Neisseria*, as well as *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Corinebacterium*, *Escherichia*, *Klebsiella*. In order to prevent postoperative complications, it is necessary to carry out antibacterial prophylaxis with I–II generation cephalosporins (cefazolin, cefuroxime) or inhibitor-protected aminopenicillins (amoxicillin/clavulanate, ampicillin/sulbactam) during clean surgical interventions. In cases where a bacteriological examination reveals hospital strains of microorganisms, it is necessary to carry out antibacterial therapy aimed at eradication of the bacterial pathogen. In case of “dirty” surgical interventions in patients in cases where a bacteriological examination does not reveal pathogenic strains of microorganisms, it is recommended to carry out antibacterial therapy with broad-spectrum antibiotics, within 7–10 days after the surgery. Irrigation and inhalation therapy occupies a special place in the treatment of patients with chronic stenosis of the larynx and trachea. At the final stages of the operation, irrigation of the surgical area with solutions of glucocorticosteroids and anesthetics is used, and inhalation therapy is used starting from the early postoperative period, continuing throughout the entire period of inpatient treatment, as well as at the outpatient stage. Among the inhalation drugs used topic antibiotics, glucocorticosteroids, mineral water, mucolytics, and bacteriophages are most often used.

Keywords: chronic stenosis, larynx, trachea, reconstructive surgery, antibiotic, prophylaxis, therapy

For citation: Kirasirova E.A., Gurov A.V., Kulabuhov E.V., Lafutkina N.V., Usova M.I. Therapeutic management of patients with chronic stenosis of the larynx and trachea. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):36–42. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-36-42.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех оториноларингологических больных особую сложность в плане лечения составляют больные с хроническими стенозами гортани и трахеи. Данная патология диктует необходимость реконструктивных хирургических вмешательств, исход которых зависит от многих факторов, таких как этиологические особенности заболевания, коморбидные состояния, течение послеоперационного процесса заживления, развитие послеоперационных осложнений и др. [1, 2].

Хронический стеноз гортани и трахеи является жизнеугрожающим состоянием, представляющим собой сужение просвета дыхательных путей, ведущим к снижению вентиляции легких и системной гипоксии. Данная патология зачастую отрицательно влияет на голосовые и коммуникативные способности пациента, нарушает процесс дыхания и может привести к критическим, опасным для жизни осложнениям. В зависимости от степени выраженности стриктуры симптомы могут варьировать от легкой одышки при физической нагрузке и дисфонии до серьезных респираторных расстройств, возникающих вследствие обструкции нижних дыхательных путей [3, 4].

В настоящее время основным методом лечения больных с хроническим стенозом гортани и трахеи является хирургический. Существует ряд хирургических подходов к лечению данной категории больных, среди которых имеют место как открытые хирургические вмешательства, такие как ларинготрахеопластика, так и высокотехнологичные малоинвазивные вмешательства с использованием гибкой эндоскопической техники, а также баллонная дилатация. Выбор хирургической методики имеет решающее значение в исходе заболевания и сроках реабилитации пациента. При этом вероятность рестеноза при реконструктивных вмешательствах остается достаточно высокой ввиду риска нагноения послеоперационных ран, частота которого у больных рубцо-

выми стенозами гортани и трахеи в последнее время не имеет тенденции к снижению и достигает 10–15%¹ [5, 6]. Данный факт свидетельствует о том, что течение послеоперационного раневого процесса значимым образом влияет на результаты реконструктивных операций и требует проведения активных мероприятий, направленных на минимизацию риска послеоперационных осложнений как в предоперационном, так и в периоперационном и послеоперационном периодах. В данных условиях становится очевидной необходимость комплексного подхода к лечению больных стенозом гортани и трахеи, включающего как современные хирургические техники, так и антимикробную профилактику, а также системную и местную антимикробную и противовоспалительную терапию [7].

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ГОРТАНИ И ТРАХЕИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Рассматривая проблему антимикробной профилактики и терапии осложнений при реконструктивной хирургии гортани и трахеи, необходимо детально изучить характер микробиоты данных анатомических областей в норме и при патологии, что оказывает значимое влияние на особенности клинического течения послеоперационного периода у данной категории больных.

Одним из факторов, способствующих возникновению воспалительных явлений в гортани и трахее, являются транзиторные микроорганизмы, колонизирующие слизистую оболочку респираторного тракта. Данные о характере и специфике микробной контаминации при различных патологических процессах в гортани и трахеи до настоящего времени не систематизированы, что объясняется, по-видимому, техническими трудностями забора материала из гортани для бактериологического исследо-

¹ Резаков Р.А. Патогенетическое обоснование комплексного подхода к лечению больных стенозом гортани и трахеи: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.03. М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2014.

вания и биологическими свойствами микроорганизмов, которые не всегда учитываются при взятии и транспортировке материала [8]. При исследовании у клинически здоровых людей основными микроорганизмами, колонизирующими слизистую оболочку гортани, являются стрептококки (*S. anginosus*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sanguis*) – 87,5%, стафилококки (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. hominis*) – 60,0% и нейссерии (*Neisseria flavescens*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria subflava*, *Neisseria sicca*) – 42,5%. Также стоит отметить колонизацию слизистых оболочек микроорганизмами родов *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Corynebacterium*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Candida* [9].

Особое внимание с точки зрения прогнозирования тактики дальнейшего ведения данной категории больных стоит обращать на видовой состав микробиоты гортани и трахеи у пациентов – хронических канюленосителей, которым показано проведение реконструктивного хирургического вмешательства. У данной категории больных имеется ряд предпосылок к развитию воспалительных изменений в гортани и трахеи, нередко влекущих за собой необходимость повторного хирургического вмешательства. Защитные факторы слизистых оболочек верхних дыхательных путей в норме заключаются в ее фильтрационных, увлажняющих и терморегулирующих свойствах [10, с. 84]. Эти механизмы реализуются за счет продукции слизи, содержащей в своем составе секреторный IgA, и мукоцилиарного транспорта. При наличии трахеостомы воздух из внешней среды поступает напрямую в трахею, минуя верхние дыхательные пути. В результате дыхательные пути подвергаются субатрофическим изменениям, в них создаются условия для застоя секрета, что способствует повышенному обсеменению микрофлорой [11]. Помимо этого, присутствие трахеостомической трубки в просвете трахеи и ее давление на стенки трахеи стимулирует продукцию слизи и влияет на мукоцилиарный клиренс, вызывая, таким образом, постепенную метаплазию слизистой оболочки, в результате чего уменьшается количество реснитчатых клеток, что приводит к изменению нормальной физиологии слизистой оболочки, снижению ее защитных функций, что, в свою очередь, предрасполагает к проникновению инфекционных агентов в нижние дыхательные пути. Также нарушение микроциркуляции, возникающее в результате хронического воспаления, приводит к нарушению созревания соединительной ткани, а также перихондриту, хондриту и хондролитису, способствующим необратимому замещению гиалиновых хрящей на грубоволокнистую фиброзную ткань, что обуславливает рецидивирующее течение рубцового стеноза и необходимость повторных хирургических вмешательств. Воспалительным явлениям способствует также недостаточный уход за трахеостомой [12, 13].

Учитывая большое количество повторных госпитализаций, длительное пребывание в стационаре, многократные хирургические вмешательства в анамнезе, у данной группы пациентов происходит контаминация слизистой оболочки трахеи внутрибольничными возбудителями, резистентными к большинству антибактериаль-

ных препаратов. Присоединение госпитальной или внебольничной флоры в послеоперационном периоде способствует развитию ранних и поздних послеоперационных осложнений. Доказано, что при реконструктивной хирургии гортани и трахеи количество осложнений у пациентов с выделенными госпитальными штаммами микроорганизмов в 2–2,5 раза больше, чем при выделении негоспитальных штаммов бактерий. Наиболее неблагоприятным является присоединение нозокомальных штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, которое не только сопровождается гнойно-воспалительными послеоперационными осложнениями, но и провоцирует избыточный рост грануляционной ткани, формирование рубцов и, как следствие, рестенозирование сформированного просвета гортани и трахеи² [14].

Кроме того, по данным авторов, характер микрофлоры трахеи у больных с трахеостомой напрямую коррелирует с характером возбудителя, высеваемого с внутренней поверхности трахеостомической трубки. Чаще прочих при бактериологическом исследовании обнаруживаются бактерии *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*. Необходимо отметить, что все указанные виды микроорганизмов нередко обладают поливалентной антибиотикорезистентностью [15]. На развитие раневой инфекции в послеоперационном периоде также влияют состояние местного и общего иммунитета, характер предоперационной подготовки, техника выполнения операции, интраоперационная травма, кровопотеря, наличие инородных тел, степень микробной обсемененности раны, вирулентность микроорганизмов и резистентность бактерий к антимикробным препаратам.

ОСОБЕННОСТИ АНТИМИКРОБНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Одним из основных факторов, влияющих на вероятность развития раневой инфекции, является степень микробной обсемененности зоны операционного вмешательства. В зависимости от нее хирургические вмешательства подразделяются на чистые, условно-чистые, контаминированные и грязные. При чистых, условно-чистых и контаминированных хирургических вмешательствах с целью предупреждения инфекционных осложнений показано проведение антибиотикопрофилактики. При грязных хирургических вмешательствах, даже если антибактериальные препараты вводились с профилактической целью до операции, в послеоперационном периоде в полном объеме проводится антибактериальная терапия [16, 17]. В контексте реконструктивной хирургии гортани и трахеи чистыми считаются вмешательства у пациентов без трахеостомы. Ввиду неизбежного развития хронических воспалительных явлений в слизистой гортани и трахеи у пациентов-канюленосите-

² Кирасирова Е.А. Реабилитация больных с травматическим повреждением гортани и трахеи различной этиологии: дис. ... д-ра мед. наук. 14.00.04. М.: Государственное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический Центр оториноларингологии» Департамента здравоохранения г. Москвы; 2004. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/reabilitatsiya-bolnykh-s-travmaticheskim-povrezhdeniem-gortani-i-trakhei-razlichnoi-etologii>.

лей, обуславливающих персистенцию микробных патогенов, реконструктивные хирургические вмешательства у данной категории больных считаются грязными. Микробная контаминация операционной раны является практически неизбежной даже при соблюдении правил асептики и антисептики. Спектр активности антимикробного препарата должен включать наиболее частых возбудителей послеоперационных инфекций, в первую очередь стафилококков, т. к. они вызывают 80% общего числа послеоперационных нагноений, а также перекрывать спектр других условно-патогенных микроорганизмов, контаминирующих рану при нарушении целостности слизистых оболочек. Внутривенное введение антимикробного препарата с профилактической целью, как правило, осуществляется за 30–40 мин до начала операции, а его доза соответствует обычной терапевтической. Кратность введения определяется периодом полувыведения: повторная доза вводится при продолжительности операции, превышающей в два раза период полувыведения антимикробного препарата. Предпочтительным является именно внутривенное введение антибиотика, обеспечивающее его оптимальную концентрацию в сыворотке крови во время операции [18, 19].

С точки зрения эффективности и безопасности наиболее приемлемыми для антибиотикопрофилактики в хирургии являются цефалоспорины I–II поколения (цефазолин, цефуроксим) и ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксиклав/клавуланат, ампициллин/сульбактам). При проведении хирургических вмешательств на органах головы и шеи, сопряженных с введением различного рода протезов, рекомендовано проведение антибиотикопрофилактики цефазолином (2 г у пациентов с весом менее 120 кг и 3 г у пациентов с весом более 120 кг) или цефуроксимом (1,5 г) [20].

ОСОБЕННОСТИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Выбор антимикробной терапии зависит от результатов микробиологического исследования у пациентов на догоспитальном этапе. Рекомендуется проведение микробиологического исследования за 2–3 нед. до планируемого вмешательства. В случаях когда обнаруживаются госпитальные штаммы микроорганизмов, необходимо проведение антибактериальной терапии, направленной на эрадикацию бактериального патогена с целью минимизации послеоперационных гнойных осложнений. В частности, при определении метициллин-резистентного стафилококка (MRSA) или бактерий рода *Pseudomonas*, кроме *P. aeruginosa*, рекомендуется проведение терапии ко-тримоксазолом, а при *Pseudomonas aeruginosa* – цефтазидимом, цефепимом, цефоперазоном или левофлоксацином [21]. При грязных хирургических вмешательствах у пациентов, при обследовании которых патогенные микроорганизмы не выделяются, рекомендуется проведение антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия в течение 7–10 дней после перенесенного хирургического вмешательства [22].

ИРРИГАЦИОННАЯ И ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Помимо системных препаратов, оказывающих влияние на течение послеоперационного периода, особое место занимает ирригационная и ингаляционная терапия, обладающая рядом преимуществ. Такие факторы, как отсутствие побочных системных эффектов, возможность воздействия непосредственно на патологический очаг, потенцирующая терапевтический эффект системной антибактериальной терапии, позволяющая рассматривать местное лечение как важный инструмент в лечении больных стенозами гортани и трахеи. С данной целью на заключительных этапах операции для профилактики послеоперационного отека и выраженности болевого синдрома послеоперационная область орошается раствором глюкокортикостероидов (дексаметазона 4 мг/мл) и анестетиков (лидокаина 10%). В случаях, когда есть необходимость установки тампона-обтуратора, прежде чем установить тампон, его смачивают раствором антисептика (мирамистин), глюкокортикостероида (дексаметазон 4 мг/мл) и анальгетика (лидокаин 10%)³ [23]. В послеоперационном периоде как на стационарном, так и на амбулаторном этапе активно проводится ингаляционная терапия, обладающая рядом преимуществ. С данной целью используют небулайзеры – приборы, преобразующие лекарственный препарат в аэрозоль. Аэролизация раствора лекарственного средства увеличивает его активную поверхность, обеспечивая равномерное распределение и быстрое всасывание непосредственно в патологическом очаге [24]. При этом выраженность системных побочных эффектов является минимальной, а лечебное действие лекарственного препарата достигается с применением относительно небольшой его дозы. Кроме того, небулайзерная терапия дает возможность одновременного применения двух и более лекарственных средств в различных концентрациях, что позволяет подобрать наиболее эффективную схему терапии при различной тяжести заболевания. Ввиду относительной простоты использования небулайзеров, ингаляционная терапия может применяться в домашних условиях, что особенно актуально на амбулаторном этапе ведения больных после реконструктивных вмешательств⁴. В зависимости от используемого механизма превращения жидкости в аэрозоль выделяют три основных типа небулайзеров: компрессорные (струйные), ультразвуковые и электронно-сетчатые (mesh). В компрессорных (струйных) небулайзерах образование аэрозоля происходит при подаче воздуха в камеру распыления посредством компрессора. В ультразвуковых диспергирование лекарственного средства достигается за счет высокочастотной вибрации пьезокристалла, передаваемой раствору. В электронно-сетча-

³ Фоломеев В.Н. Восстановительное лечение больных с постинтубационными стенозами гортани и трахеи: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 84 с.

⁴ Елисеев О.В. Ингаляционная терапия при воспалительных заболеваниях гортани: дис. ... канд. мед. наук 14.00.04. М.: Государственное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический Центр оториноларингологии» Департамента здравоохранения г. Москвы; 2008. Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/ingalyatsionnaya-terapiya-pri-vospalitelnyh-zabolevaniyah-gortani>.

тых, или mesh, небулайзерах имеется вибрирующая мембрана или пластина с множеством микроскопических отверстий, через которые пропускается жидкая лекарственная субстанция, что приводит к генерации аэрозоля. При этом, так же как и в ультразвуковых небулайзерах, используется энергия колебаний пьезокристалла, направленная, однако, не на раствор или суспензию, а на вибрирующий элемент. По этой причине не происходит согревания и разрушения структуры лекарственного вещества [25, 26].

Данный тип небулайзеров отличается малым временем ингаляции, способностью формирования равномерного аэрозоля с частицами одинакового размера (3–5 мкм), портативностью. Кроме того, к применению с mesh-небулайзерами допустимы все виды ингаляционных лекарственных средств. Среди ингаляционных препаратов, применяемых для купирования воспалительных явлений после реконструктивных вмешательств, наиболее часто применяются противомикробные средства (бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида моногидрат 5 мл 2 раза в сутки), глюкокортикостероиды (будесонид 0,5 мг в 2 мл 2–3 раза в сутки), муколитики (амброксол 15–22,5 мг 2–3 мл 1–3 раза в сутки), комбинированные муколитики (тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат 0,25 г 2,5 мл 2 раза в сутки), бактериофаги (пиобактериофаг 5 мл 2 раза в день), минеральная вода [27, 28].

Ввиду сложности терапии пациентов с хроническими воспалительными изменениями в гортани и трахее,

вызванными полирезистентными микроорганизмами, особенно актуальным является применение современных мукоактивных препаратов, таких как тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат, обладающих возможностью воздействовать на один из главных механизмов устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам – биопленки [29–31].

С целью минимизации риска гнойных осложнений реконструктивных вмешательств на гортани и трахее ингаляционную терапию применяют с раннего послеоперационного периода, продолжая в течение всего срока стационарного лечения, а также на амбулаторном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение больных, страдающих хроническим стенозом гортани и трахеи, – трудоемкий длительный процесс, требующий комплексного подхода, включающего как выбор хирургической тактики, так и проведение консервативных мер, таких как антимикробная профилактика, антимикробная и противовоспалительная терапия, направленных на снижение вероятности развития послеоперационных гнойных осложнений, влияющих на эффективность проведенного лечения.



Поступила / Received 28.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2020

Принята в печать / Accepted 15.10.2020

Список литературы

1. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Кирасирова Е.А., Мамедов Р.Ф., Лафуткина Н.В., Резаков Р.А. и др. Выбор оптимального метода хирургического лечения рубцового стеноза гортани и трахеи. М., 2020. 21 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/professional/scientific-activity/methodical.html>.
2. Рябова М.А., Пособило Е.Е. Причины рубцовых стенозов гортани. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2015;22(3):17–19. doi: 10.24884/1607-4181-2015-22-3-17-19.
3. Gelbard A., Francis D.O., Sandulache V.C., Simmons J.C., Donovan D.T., Ongkasuwan J. Causes and consequences of adult laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2015;125(5):1137–1143. doi: 10.1002/lary.24956.
4. Grillo H.C. (eds.). *Surgery of the Trachea and Bronchi*. London: BC Decker Inc. Hamilton; 2004. 700 p. doi: 10.1097/01.sla.0000226043.56534.fe.
5. Ashiku S.K., Kuzucu A., Grillo H.C., Wright C.D., Wain J.C., Lo B., Mathisen D.J. Idiopathic laryngotracheal stenosis: effective definitive treatment with laryngotracheal resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(1):99–107. doi: 10.1016/j.jtcvs.2002.11.001.
6. Jordá C., Peñalver J.C., Escrivá J., Cerón J., Padilla J. Dilatación traqueal neumática en el tratamiento de la estenosis traqueal idiopática [Balloon dilatation of the trachea as treatment for idiopathic tracheal stenosis]. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(12):692–694. doi: 10.1016/S1579-2129(07)60156-6.
7. Herrington H.C., Weber S.M., Andersen P.E. Modern management of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2006;116(9):1553–1557. doi: 10.1097/01.mlg.0000228006.21941.12.
8. Timmis K., Jebok F., Rohde M., Molinari G. Microbiome yarns: the Global Phenotype-Genotype Survey: Episode II: laryngeal microbiota and vocal phenotypes (or diction and addition). *Microb Biotechnol*. 2019;12(2):191–199. doi: 10.1111/1751-7915.13375.
9. Ковалик А.П. Микрофлора слизистой оболочки гортани у здоровых людей и больных с неспецифической постинтубационной гранулемой гортани. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(5):34–37. doi: 10.17116/otorino201580534-37.
10. Пальчун В.Т., Лапченко А.С., Муратов Д.Л. (ред.). *Воспалительные заболевания гортани и их осложнения*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
11. Simoni P., Wiatrak B.J. Microbiology of stents in laryngotracheal reconstruction. *Laryngoscope*. 2004;114(2):364–367. doi: 10.1097/00005537-200402000-00034.
12. Squire R., Brodsky L., Rossman J. The role of infection in the pathogenesis of acquired tracheal stenosis. *Laryngoscope*. 1990;100(7):765–770. doi: 10.1288/00005537-199007000-00013.
13. Hillel A.T., Tang S.S., Carlos C., Skarupka J.H., Gowda M., Yin L.X. et al. Laryngotracheal Microbiota in Adult Laryngotracheal Stenosis. *mSphere*. 2019;4(3):e00211-19. doi: 10.1128/mSphereDirect.00211-19.
14. Perkins J., Mouzakes J., Pereira R., Manning S. Bacterial biofilm presence in pediatric tracheotomy tubes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(3):339–343. doi: 10.1001/archotol.130.3.339.
15. Brown M.T., Montgomery W.W. Microbiology of tracheal granulation tissue associated with silicone airway prostheses. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105(8):624–627. doi: 10.1177/000348949610500807.
16. Кирасирова Е.А., Гуров А.В., Резаков Р.А. Влияние трахеальных стенозов на микробиоценоз гортани и трахеи при различной длительности канюленосительства. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(4):7–12. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/4/030042-4668201442>.
17. Bratzler D.W., Houck P.M. Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg*. 2005;189(4):395–404. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.01.015.
18. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 462 с. Режим доступа: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/12632/1/Kozlovskij-VI_Nebulajzernaia_terapiia_2014.pdf.
19. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(4):999–1007. doi: 10.1128/AAC.45.4.999-1007.2001.
20. Bratzler D.W., Dellinger E.P., Olsen K.M., Perl T.M., Auwaerter P.G., Bolon M.K. et al. Clinical Practice Guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2013;70(3):195–283. doi: 10.2146/ajhp120568.
21. Jones S.M., Morgan M., Humphrey T.J., Lappin-Scott H. Effect of vancomycin and rifampicin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. *Lancet*. 2001;357(9249):40–41. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03572-8.
22. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Кирасирова Е.А., Мамедов Р.Ф., Лафуткина Н.В., Резаков Р.А. и др. Профилактика осложнений трахеостомии у больных с временным и постоянным канюленосительством. М.; 2020. Режим

- доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/professional/scientific-activity/methodical.html>.
23. Smith M.M., Cotton R.T. Diagnosis and management of laryngotracheal stenosis. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(8):709–717. doi: 10.1080/17476348.2018.1495564.
 24. Костюкова Е.А., Крючкова О.Н., Жукова Н.В., Захарова М.А., Лебедь Е.И. Небулайзерная терапия в пульмонологии. Возможности и перспективы. *Крымский терапевтический журнал*. 2014;2(23):74–81. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nebulayzernaya-terapiya-v-pulmonologii-vozmozhnosti-i-perspektivy/viewer>.
 25. Козловский В.И., Селезнева О.М. Небулайзерная терапия. Витебск: ВГМУ; 2014. 83 с. Режим доступа: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/12632/1/Kozlovskij-VI_Nebulayzernaia_terapiia_2014.pdf.
 26. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Бактериальные пленки в оториноларингологии. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2012;(1):6–9. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/bakterialnye_bioplenki_v_otorinolaringologii.html.
 27. Ari A., Fink J.B. Inhalation therapy in patients with tracheostomy: a guide to clinicians. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(3):201–208. doi: 10.1080/17476348.2017.1289843.
 28. Muchão F.P., Filho L.V. Advances in inhalation therapy in pediatrics. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):367–376. doi: 10.2223/IPED.2024.
 29. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J., Hurtado C., Blanco M.T., Gómez-García A.C. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39(5):643–646. doi: 10.1093/jac/39.5.643.
 30. Olofsson A.C., Hermansson M., Elwing H. N-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces. *Appl Environ Microbiol*. 2003;69(8):4814–4822. doi: 10.1128/aem.69.8.4814-4822.2003.
 31. Риццато Д. Аэрозольные антибиотики для лечения респираторных инфекций: в центре внимания – тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат. *Тепанеом*. 2001;(9). Режим доступа: <https://medi.ru/info/1465/>.
-
- ## References
1. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Kirasirova E.A., Mamedov R.F., Lafutkina N.V., Rezakov R.A. et al. *Selection of the optimal method for surgical treatment of cicatricial stenosis of the larynx and trachea. Practice Guidelines*. Moscow; 2020. 21 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/professional/scientific-activity/methodical.html>.
 2. Ryabova M.A., Posobilo E.E. Causes of development of cicatricial laryngeal stenosis. *Uchenyye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova = The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2015;22(3):17–19. (In Russ.) doi: 10.24884/1607-4181-2015-22-3-17-19.
 3. Gelbard A., Francis D.O., Sandulache V.C., Simmons J.C., Donovan D.T., Ongkasuwan J. Causes and consequences of adult laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2015;125(5):1137–1143. doi: 10.1002/lary.24956.
 4. Grillo H.C. (eds.). *Surgery of the Trachea and Bronchi*. London: BC Decker Inc. Hamilton; 2004. 700 p. doi: 10.1097/01.sla.0000226043.56534.fe.
 5. Ashiku S.K., Kuzucu A., Grillo H.C., Wright C.D., Wain J.C., Lo B., Mathisen D.J. Idiopathic laryngotracheal stenosis: effective definitive treatment with laryngotracheal resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(1):99–107. doi: 10.1016/j.jtcvs.2002.11.001.
 6. Jordá C., Peñalver J.C., Escrivá J., Cerón J., Padilla J. Dilatación traqueal neumática en el tratamiento de la estenosis traqueal idiopática [Balloon dilatation of the trachea as treatment for idiopathic tracheal stenosis]. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(12):692–694. doi: 10.1016/S1579-2129(07)60156-6.
 7. Herrington H.C., Weber S.M., Andersen P.E. Modern management of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2006;116(9):1553–1557. doi: 10.1097/01.mlg.0000228006.21941.12.
 8. Timmis K., Jebok F., Rohde M., Molinari G. Microbiome yarns: the Global Phenotype-Genotype Survey: Episode II: laryngeal microbiota and vocal phenotypes (or diction and addition). *Microb Biotechnol*. 2019;12(2):191–199. doi: 10.1111/1751-7915.13375.
 9. Kovalik A.P. Microflora of laryngeal mucosa in the healthy subjects and the patients presenting with non-specific post-intubation laryngeal granuloma. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015;80(5):34–37. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201580534-37.
 10. Pal'chun V.T., Lapchenko A.S., Muratov D.L. (eds.). *Inflammatory diseases of the larynx and their complications*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)
 11. Simoni P., Wiatrak B.J. Microbiology of stents in laryngotracheal reconstruction. *Laryngoscope*. 2004;114(2):364–367. doi: 10.1097/00005537-200402000-00034.
 12. Squire R., Brodsky L., Rossman J. The role of infection in the pathogenesis of acquired tracheal stenosis. *Laryngoscope*. 1990;100(7):765–770. doi: 10.1288/00005537-199007000-00013.
 13. Hillel A.T., Tang S.S., Carlos C., Skarlupka J.H., Gowda M., Yin L.X. et al. Laryngotracheal Microbiota in Adult Laryngotracheal Stenosis. *mSphere*. 2019;4(3):e00211-19. doi: 10.1128/mSphereDirect.00211-19.
 14. Perkins J., Mouzakes J., Pereira R., Manning S. Bacterial biofilm presence in pediatric tracheotomy tubes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(3):339–343. doi: 10.1001/archotol.130.3.339.
 15. Brown M.T., Montgomery W.W. Microbiology of tracheal granulation tissue associated with silicone airway prostheses. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105(8):624–627. doi: 10.1177/000348949610500807.
 16. Kirasirova E.A., Gurov A.V., Rezakov R.A., Ekaterinchev V.A., Lafutkina N.V., Gogoreva N.R., Mamedov R.F. The influence of the tracheal stents on the microbiocenoses of the larynx and trachea at different duration of the cannula-bearing period. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2014;(4):7–12. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/4/030042-4668201442>.
 17. Bratzler D.W., Houck P.M. Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg*. 2005;189(4):395–404. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.01.015.
 18. Strachunskiy L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. (eds.). *A practical guide to anti-infective chemotherapy*. Smolensk: MAKMAKH; 2007. 462 p. (In Russ.) Available at: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/12632/1/Kozlovskij-VI_Nebulayzernaia_terapiia_2014.pdf.
 19. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(4):999–1007. doi: 10.1128/AAC.45.4.999-1007.2001.
 20. Bratzler D.W., Dellinger E.P., Olsen K.M., Perl T.M., Auwaerter P.G., Bolon M.K. et al. Clinical Practice Guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2013;70(3):195–283. doi: 10.2146/ajhp.120568.
 21. Jones S.M., Morgan M., Humphrey T.J., Lappin-Scott H. Effect of vancomycin and rifampicin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. *Lancet*. 2001;357(9249):40–41. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03572-8.
 22. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Kirasirova E.A., Mamedov R.F., Lafutkina N.V., Rezakov R.A. et al. *Prevention of complications of tracheostomy in patients with temporary and permanent cannulation*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/professional/scientific-activity/methodical.html>.
 23. Smith M.M., Cotton R.T. Diagnosis and management of laryngotracheal stenosis. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(8):709–717. doi: 10.1080/17476348.2018.1495564.
 24. Kostyukova E.A., Kryuchkova O.N., Zhukova N.V., Zakharova M.A., Lebed E.I. Nebulizer therapy in pulmonology. Opportunities and prospects. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Journal of Internal Diseases*. 2014;2(23):74–81. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nebulayzernaya-terapiya-v-pulmonologii-vozmozhnosti-i-perspektivy/viewer>.
 25. Kozlovskij V.I., Selezneva O.M. *Nebulizer therapy*. Vitebsk: VGMU; 2014. 83 p. (In Russ.) Available at: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/12632/1/Kozlovskij-VI_Nebulayzernaia_terapiia_2014.pdf.
 26. Karpova E.P., Tulupov D.A. Biofilms in otorhinolaryngology. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pедиатрия = Effective Pharmacotherapy. Pediatrics*. 2012;(1):6–9. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/bakterialnye_bioplenki_v_otorinolaringologii.html.
 27. Ari A., Fink J.B. Inhalation therapy in patients with tracheostomy: a guide to clinicians. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(3):201–208. doi: 10.1080/17476348.2017.1289843.
 28. Muchão F.P., Filho L.V. Advances in inhalation therapy in pediatrics. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):367–376. doi: 10.2223/IPED.2024.
 29. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J., Hurtado C., Blanco M.T., Gómez-García A.C. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39(5):643–646. doi: 10.1093/jac/39.5.643.
 30. Olofsson A.C., Hermansson M., Elwing H. N-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces. *Appl Environ Microbiol*. 2003;69(8):4814–4822. doi: 10.1128/aem.69.8.4814-4822.2003.
 31. Rizzato G. Antibiotics for aerosol intake in respiratory infections: pole position for thiamefenicol. *L'Internista J*. 2001;(9):120.

Информация об авторах:

Кирасирова Елена Анатольевна, д.м.н., руководитель отдела реконструктивной хирургии полых органов шеи, кафедра оториноларингологии имени акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; руководитель отдела реконструктивной хирургии полых органов шеи, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; e-mail: 43lor@mail.ru

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры оториноларингологии имени акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; e-mail: alex9999@inbox.ru

Кулабухов Егор Владимирович, аспирант, кафедра оториноларингологии имени акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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: kulabukhov93@gmail.com

Лафуткина Надежда Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; e-mail: 43lor@mail.ru

Усова Мария Игоревна, аспирант, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; e-mail: mariausv@mail.ru

Information about the authors:

Elena A. Kirasirova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Neck Hollow Organ Reconstructive Surgery, Department of Otorhinolaryngology Named After B.S. Preobrazhenskij, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of Department of Neck Hollow Organ Reconstructive Surgery, State Budgetary Institution of Healthcare "Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology Named After Sverzhovsky" Department of Health Care of the City of Moscow; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; e-mail: 43lor@mail.ru

Alexander V. Gurov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Otorhinolaryngology Named After B.S. Preobrazhenskij, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor, State Budgetary Institution of Healthcare "Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology Named After Sverzhovsky" Department of Health Care of the City of Moscow; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; e-mail: alex9999@inbox.ru;

Egor V. Kulabukhov, postgraduate student, Department of Otorhinolaryngology Named After B.S. Preobrazhenskij, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: kulabukhov93@gmail.com

Nadezhda V. Lafutkina, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, State Budgetary Institution of Healthcare "Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology Named After Sverzhovsky" Department of Health Care of the City of Moscow; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; e-mail: 43lor@mail.ru

Maria I. Usova, postgraduate student, State Budgetary Institution of Healthcare "Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology Named After Sverzhovsky" Department of Health Care of the City of Moscow; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; e-mail: mariausv@mail.ru

Эффективность применения препарата протеината серебра в терапии острого назофарингита

В.П. Соболев¹,
e-mail: sobolev1972@mail.ru
В.М. Свистушкин¹

М.Г. Лейзерман²
Х.Р. Магомедов²

Д.Б. Биданова¹
Г.Н. Будагова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана; 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

Резюме

Острый назофарингит является самой частой причиной обращения к врачу, несмотря на самолимитирующее течение заболевания. Для него также характерна высокая частота осложнений у детей и неспецифичные симптомы, которые требуют от врача особенной внимательности при обследовании пациентов. Клинико-социальное значение острого назофарингита обусловлено высокой распространенностью, зачастую неадекватное лечение приводит к затяжному течению или к переходу острого воспаления в хронический. Актуальность данной проблеме добавляет наличие огромного количества разнообразных лекарственных препаратов как местного, так и системного действия, однако не так много препаратов, которые обладают доказательной эффективностью. В лечении острых воспалительных заболеваний полости носа удельный вес занимают препараты местного действия. Препарат протеината серебра зарекомендовал себя как средство, обладающее широкой антибактериальной активностью, а также характеризующееся противовоспалительным действием. Препарат может быть использован для лечения острого назофарингита, ринита инфекционной этиологии. В статье оценены возможности применения новой формы препарата протеината серебра, который удобен в использовании, широко доступен в аптечной сети, срок его хранения дольше по сравнению с аналогами. Рассматривается место препарата протеината серебра среди лекарственных средств, облегчающих симптомы острого назофарингита, приведены данные о его эффективности, безопасности и особенности применения у детей. Препарат может занимать достойное место среди топических лекарственных средств благодаря своей высокой эффективности в лечении острого ринита разной этиологии и возможности применения его в любом возрасте.

Ключевые слова: острый назофарингит, педиатрия, ринит, фарингит, симптоматическая терапия, протеинат серебра

Для цитирования: Соболев В.П., Свистушкин В.М., Лейзерман М.Г., Магомедов Х.Р., Биданова Д.Б., Будагова Г.Н. Эффективность применения препарата протеината серебра в терапии острого назофарингита. *Медицинский совет*. 2020;(16):43–49. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-43-49.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The efficacy of silver proteinate in the treatment of acute nasopharyngitis

Vasily P. Sobolev¹,
e-mail: sobolev1972@mail.ru
Valeriy M. Svistushkin

Mikhail G. Leyzerman
Khadzhimurad R. Magomedov

Darima B. Bidanova
Gadzhar N. Budagova

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Bauman City Clinical Hospital No. 29; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russia

Abstract

Acute nasopharyngitis is the most common reason for visit a doctor, usually benign, self-limited disease. It is also characterized by a high frequency of complications in children and nonspecific symptoms that require special care from the doctor when examining patients. The clinical and social significance of acute nasopharyngitis is due to their high prevalence, and inadequate treatment leads to a protracted course or to a transition to a chronic one. The relevance of this problem adds to the presence of a large number of various drugs, but not many drugs have evidence-based effectiveness. In the treatment of acute nasopharyngitis local drugs are very important. The drug is a silver proteinate agent with broad antibacterial anti-inflammatory activity. The drug is used to treat infectious rhinitis. This article evaluates the use of a new form of the silver proteinated drug, the drug is available in the pharmacy, easy to use, long shelf life. This article describes the place of silver proteinate among drugs that help to relieve the symptoms of acute nasopharyngitis and provides data on its effectiveness, safety and features of use in children. The drug can take a worthy place among topical drugs due to its high efficiency in the treatment of acute rhinitis and its possible use at any age.

Keywords: acute nasopharyngitis, pediatrics, rhinitis, pharyngitis, symptomatic therapy, argentum proteicum

For citation: Sobolev V.P., Svistushkin V.M., Leyzerman M.G., Magomedov H.R., Bidanova D.B., Budagova G.N. The efficacy of silver proteinate in the treatment of acute nasopharyngitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):43–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-43-49.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый назофарингит (неосложненные формы которого в обиходе называют простудой) – чрезвычайно распространенное заболевание, особенно среди детей. В связи с незрелостью иммунитета дети переносят больше эпизодов заболевания, у них чаще формируются осложнения. В пиковые периоды заболеваемости – осенью и зимой болеет значительное количество населения, что несет огромные финансовые расходы для системы здравоохранения и экономики страны в целом. Для данного заболевания не существует этиотропной терапии и специфических методов профилактики. Лечение направлено главным образом на облегчение многочисленных симптомов. Для этой цели существует огромное количество препаратов с различными механизмами действия, доказательной базой и профилем безопасности. Так как данное заболевание лечится амбулаторно и возможность динамического наблюдения за пациентом ограничена, очень важно на первом приеме подобрать максимально эффективную и безопасную терапию [1, 2].

Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей не перестают быть актуальными, в особенности в педиатрической практике. Ввиду неуклонного роста заболеваемости острой патологии верхних дыхательных путей, отмечается тенденция к переходу острого воспалительного процесса в хронический, что требует своевременной диагностики и адекватного персонализированного лечения. В настоящее время существует огромное количество препаратов топического действия для лечения воспалительного процесса верхних дыхательных путей, но необходимо учитывать, что используемый препарат должен быть эффективным и безопасным с точки зрения доказательной медицины [3, 4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ ОСТРОГО НАЗОФАРИНГИТА И СВОЙСТВА ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Заболевания верхнего отдела дыхательных путей занимают ведущее место в структуре заболеваемости как взрослого, так и детского населения. Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей очень широко распространены среди детей всех возрастных групп. По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии, в разные годы заболеваемость составляет от 80 000 до 88 000 случаев на 100 тыс. детского населения до 14 лет¹. В младенческом возрасте (0–2 года) считается нормальным переносить до 11 эпизодов ОРВИ в год, в дошкольном возрасте (3–5 лет) до 8 эпизодов и до 4 эпизодов в школьном возрасте (6–12 лет). Средняя длительность всех эпизодов в год у детей до 7 лет составляет 20 нед. [5, 6].

В половине случаев возбудителем является риновирус, вызывающий симптомы обыкновенной простуды. В 8,5% возбудитель относится к типу коронавирусов, инфицирование которым в основном протекает с мягкой симптоматикой, мало отличающейся от симптомов риновирусов. 5% случаев составляет вирус гриппа типа А, характеризующийся более высокой смертностью и частотой осложнений, 5% – вирусные ассоциации, 3% – вирусно-бактериальные ассоциации. Остальные случаи приходится на инфицирование вирусами парагриппа (ассоциированы с крупом, чаще встречаются у детей, пожилых и иммунокомпрометированных лиц), аденовирусами (характерно более долгое течение лихорадки, конъюнктивит, вовлечение в воспалительный процесс нижних дыхательных путей), респираторно-синцитиальными вирусами (мягкое течение, но является самым частым возбудителем пневмонии и бронхолита у детей младше года) и реже всего – бактериями (*Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и др.). Так как все микроорганизмы вызывают схожие симптомы, определить конкретный тип вируса, вызвавшего заболевание, по клиническим проявлениям невозможно [7–9].

О КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ ОСТРОГО НАЗОФАРИНГИТА

Длительность инкубационного периода и выраженность симптомов зависят от возбудителя острого назофарингита. Для самого частого возбудителя – риновируса характерно появление симптомов через 12–72 ч после инокуляции в полости носа, 12 ч – для вируса гриппа типа В, 1,5 дня – для гриппа типа А, 3 дня – для коронавируса, 4 дня – для респираторно-синцитиального вируса, 5,5 дней – для аденовируса. Интенсивность симптомов нарастает в течение 2–3 дней, далее их выраженность снижается. Обычно заболевание длится 7–10 дней [10].

Острые респираторные заболевания преимущественно начинаются с боли в горле. Чувство першения в горле обусловлено воздействием брадикинина, образующегося в качестве медиатора воспаления на чувствительные окончания нервов в носоглотке. Далее присоединяются сухость слизистых оболочек носа, неприятные ощущения покалывания или жжения в носоглотке, чихание, ринорея, заложенность носа. Исследователи связывают чихание с воздействием гистамина (образующегося в ответ на воспаление) на чувствительные окончания тройничного нерва. Далее импульсы по волокнам тройничного нерва попадают в дыхательный центр в продолговатом мозге, отсюда афферентные импульсы следуют по диафрагмальному и межреберным нервам, а также по языкоглоточному, блуждающему и подъязычному нервам, что обеспечивает акт чихания. Отделяемое из носовых ходов состоит из секрета бокаловидных клеток, лейкоцитов и экссудата. Цвет отделяемого не зависит от возбудителя, а указывает на интенсивность воспалительного про-

¹ Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации 2014–2018: статистические материалы. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/?SHOWALL_1=1.

цесса: сначала отделяемое прозрачное и водянистое, далее, с увеличением количества нейтрофилов, приобретает желтый, а затем зеленый цвет. Заложенность носа присоединяется позже остальных симптомов и обусловлена расширением венозных синусов в эпителии слизистых полости носа в ответ на воздействие медиаторов воспаления. Интенсивность всех этих симптомов достигает пика на 2–3-й день заболевания [11–13].

Давящая лицевая боль может быть связана с воздействием медиаторов воспаления на нервные окончания в пазухах, а также с возрастанием давления в полостях пазух из-за окклюзии соустьев отеком эпителием носовой полости. Смена положения с сидячего на лежащее увеличивает боль из-за увеличения венозного давления и последующего расширения венозных синусов в эпителии пазух. Кашлевой рефлекс опосредован блуждающим нервом, следовательно, появляется только при раздражении гортани или других органов, иннервируемых блуждающим нервом: наружное ухо, пищевод и внутренние органы (например, кашель при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни). При респираторных инфекциях медиаторы воспаления обеспечивают гиперреактивность кашлевого рефлекса, и кашель может возникать в ответ на незначительные раздражители, например холодный воздух. Головная боль – частый ранний симптом ОРВИ, патогенез этого симптома до конца не ясен, но исследователи связывают его с влиянием медиаторов воспаления, таких как интерферон и фактор некроза опухоли, т. к. при назначении их в терапевтических целях головная боль является частым побочным эффектом. Это объясняет и недомогание, тошноту и снижение аппетита, сопровождающие головную боль. Озноб – частый симптом ОРВИ, связан с влиянием цитокинов на центр терморегуляции в гипоталамусе. Гипоталамус обеспечивает констрикцию сосудов кожи и дрожь, а также ощущение переохлаждения. Лихорадка является ответом на новый для макроорганизма патоген, поэтому чаще бывает у детей, т. к. они встречались с меньшим количеством вирусов [14–16].

Конкретно для назофарингита характерны заложенность носа, отделяемое из носовых ходов с возможным застоем слизи и неприятные ощущения в носоглотке.

При объективном обследовании можно выявить гиперемию кожных покровов носа, обильное водянистое или слизистое отделяемое из носовых ходов, слизистая оболочка носа блестящая, отек и эритема не характерны. Слизистая глотки обычно не изменена несмотря на наличие неприятных ощущений. Если наблюдаются изменения слизистой, такие как отек, эритема или везикулы, вероятнее всего предполагать инфицирование вирусом простого герпеса, мононуклеоз, дифтерию, вирус Коксаки группы А или стрептококк группы А. Также могут наблюдаться слегка увеличенные безболезненные шейные лимфоузлы. А при аускультации легких можно выявить хрипы [7–11].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

В младенческом и дошкольном возрастах лихорадка встречается чаще, может достигать 38–39 °С, у грудных детей это может привести к трудностям при кормлении и засыпании. При стрептококковом фарингите ведущим симптомом также является лихорадка, это приводит к трудностям в дифференцировании этих заболеваний [8–11]. У детей школьного возраста чаще выявляются заложенность носа, кашель, насморк, длящиеся около 10 дней [10], часто осложняется (около 20% заболевших детей) острым средним отитом [13].

В течении острого воспалительного процесса в полости носа выделяют три стадии: первая – сухая стадия раздражения, субъективно ощущается как жжение и щекотание в носу. При передней риноскопии отмечается гиперемия и отек слизистой, отделяемого в носовых ходах нет, просвет носовых ходов сужен и затруднено носовое дыхание. Во вторую стадию отмечается появление серозно-слизистого отделяемого. Это связано с появлением экссудата и активизацией бокаловидных клеток. Просвет носовых ходов, соустья придаточных пазух и отверстие слуховой трубы могут полностью обтурироваться, это способно привести к бактериальным осложнениям. Риноскопически – отек и гиперемия носовых раковин, слизистое отделяемое в носовых ходах. Третья стадия – слизисто-гнойное отделяемое. Отделяемое из полости носа приобретает желтоватый, а затем зеленоватый цвет. Субъективно – улучшается самочувствие. При риноскопии отмечаются снижение отека и гиперемии носовых раковин [13–17].

В большинстве случаев диагностика острого назофарингита не вызывает затруднений. Диагноз ставится на основании жалоб, анамнеза и характерной картины передней риноскопии и мезофарингоскопии.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО НАЗОФАРИНГИТА

Этиотропная противовирусная терапия разработана только для вирусов гриппа. Это препараты осельтамивир и занамивир. Механизм их действия заключается в ингибировании нейраминидазы вирусов, но эффективны они только в первые 24–36 ч после инфицирования. Антибиотики при вирусном назофарингите без бактериальной суперинфекции применять не следует из-за рисков возникновения резистентности. Однако в подавляющем большинстве случаев требуется только симптоматическая терапия, которая включает ирригационную терапию, отвлекающую терапию, применение жаропонижающих и болеутоляющих средств, антигистаминные препараты при наличии аллергического фона, назальные деконгестанты и топические антибактериальные капли по показаниям [18–21].

Анальгетики и антипиретики, деконгестанты, антигистаминные и противокашлевые препараты следует применять у детей младше 6 лет с большой осторожностью и

под наблюдением врача из-за риска тяжелых побочных эффектов [20]. Для уменьшения продолжительности кашля и облегчения отхождения мокроты у детей старше 2 лет разрешены муколитики. Это препараты ацетилцистеина и карбоцистеина [22].

Назальные деконгестанты уменьшают отек и гиперемия слизистой оболочки за счет сужения кровеносных сосудов, что позволяет улучшить носовое дыхание и уменьшить заложенность носа на некоторое время. Назальные деконгестанты по своему действию делятся на короткие – до 4–6 ч, средней длительности – до 8–12 ч и длительного действия – более 12 ч. Однако использование этих препаратов ограничено 5–7 днями, т. к. длительное их применение приводит к тахифилаксии, развитию «синдрома рикошета» и медикаментозного ринита. Также необходимо строго учитывать кратность использования препарата, т. к. передозировка может вызывать лекарственную интоксикацию, которая проявляется тахикардией, общей слабостью, бледностью кожных покровов, гипертензией, возбудимостью, иногда судорогами и комой. Лекарственная интоксикация чаще встречается у детей младшего возраста, что требует тщательной подробной беседы с родителями о важности правильного применения любых препаратов [21–25].

В настоящее время ирригационно-элиминационная терапия является важной составляющей в терапии воспалительных процессов ЛОР-органов. Промывание полости носа приводит к снижению микробной контаминации, микроэлементный состав раствора, которым проводится ирригация (чаще это морская вода), улучшает мукоцилиарный клиренс, стимулирует барьерную функцию слизистой оболочки [26, 27].

В педиатрической практике используются препараты местного действия с антисептическим действием. Широкое применение в клинической практике нашел препарат протеина серебра. Бактерицидные и противовоспалительные свойства серебра известны со времен Древнего Рима и Греции, широко использовались в аюрведической и религиозной практике вплоть до появления антибиотиков. Серебро использовалось с целью обеззараживания воды. Однако в XIX в. было доказано, что лечебный эффект оказывает не сам металл, а его ионы. В США был найден способ безопасного его применения, а именно использование в составе белковых соединений. После чего широко стало использоваться коллоидное серебро. В настоящее время на протяжении многих лет препараты коллоидного серебра активно используются в практике, особенно у детей. Коллоидное серебро оказывает антисептическое, вяжущее и противовоспалительное действие [28–33].

Раньше приобретение коллоидного раствора серебра было ограничено ввиду малодоступности и малого срока годности. С 2013 г. доступна новая лекарственная форма – препарат Сиалор®, которая представлена в виде таблетки и растворителя.

Каким же образом действует препарат протеината серебра?

Препарат оказывает вяжущее, антисептическое и противовоспалительное действие. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий *B. cereus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, а также грибковой флоры *C. albicans*, *A. niger*. Ионы серебра связываются с ДНК бактерий, препятствуя их размножению и вызывая их гибель. На поврежденной слизистой оболочке ионы серебра образуют защитную пленку, которая способствует уменьшению чувствительности нервных окончаний, торможению воспалительной реакции и сужению кровеносных сосудов.

Преимущества препарата Сиалор®

Из-за постоянно возрастающей антибиотикорезистентности применять местные антибиотики при частых назофарингитах нецелесообразно. Деконгестанты и антигистаминные препараты, несмотря на свободную реализацию в аптеках, имеют высокий риск побочных действий у детей младше 6 лет. В этих условиях особую роль в выздоровлении играет ирригация носа, в т. ч. с применением антисептических препаратов. Препарат Сиалор® отвечает требованиям эффективности и безопасности.

Препарат Сиалор® применяется местно в виде 2%-ного раствора, разрешен с 3 лет. Перед применением препарат необходимо приготовить: таблетку, содержащую протеинат серебра, растворяют в 10 мл воды для инъекций, растворитель поставляется в комплекте с таблеткой. Предварительно необходимо очистить носовые ходы. Детям от 3 до 6 лет рекомендовано по 1–2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день, а взрослым и детям старше 6 лет по 2–3 капли в каждый носовой ход 3 раза в день. Продолжительность курса лечения составляет 5–7 дней. Готовый раствор использовать в течение 30 дней. Препарат противопоказан беременным, кормящим матерям, при атрофическом рините.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, протеинат серебра за полувековую практику имеет огромный опыт применения в клинической практике в лечении острого назофарингита не только детского населения, но и у взрослых, эффективность и безопасность препарата подтверждены многочисленными клиническими испытаниями. Рациональное применение протеината серебра позволяет быстро купировать воспалительный процесс верхних дыхательных путей. Препарат Сиалор® отличается более длительным сроком годности, широко доступен в аптечной сети.



Поступила / Received 07.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2020
Принята в печать / Accepted 24.09.2020

Список литературы

- Осидак Л.В., Дондурей Е.А., Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Афанасьева О.И. Структура заболеваемости и современные подходы к терапии ОРВИ у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(3):33–38. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Struktura_zabolevaemosti_i_sovremennye_podhody_k_terapii_ORVI_u_detey/#ixzz6YwAvZwDP.
- Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Власова Н.П. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время. *Лечащий врач*. 2013;(1):52–55. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435605>.
- Кочетков П.А., Мейтель И.Ю. Профилактика и лечение острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей и их бактериальных осложнений. *РМЖ. Оториноларингология*. 2016;(4):231–235. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Profilaktika_i_lechenie_ostrykh_virusnykh_infekciyverhnykh_dyhatelnykh_putey_i_ih_bakterialnykh_oslozhneniy/#ixzz6YwE2X17X.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Изотова Г.Н., Гуров А.В., Юшкина М.А., Соколов С.А. Подходы к терапии острого ринита. *Медицинский совет*. 2016;(9):45–47. doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-45-47.
- Grüber C., Keil T., Kulig M., Roll S., Wahn U., Wahn V. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(6):505–512. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00688.x.
- Monto A.S. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med*. 2002;112(6S1):4–12. doi: 10.1016/S0002-9343(01)01058-0.
- Mäkelä M.J., Puhakka T., Ruuskanen O., Leinonen M., Saikku P., Kimpimäki M. et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol*. 1998;36(2):539–542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC104573>.
- Heikkinen T., Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51–59. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12162-9.
- Buensalido J.A.L., Valencia J.C.B., Brusch J.L. (ed.) Rhinovirus (RV) Infection (Common Cold). *Medscape*. 2019;25. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/227820-overview>.
- Pappas D.E., Hendley J.O., Hayden F.G., Winther B. Symptom profile of common colds in school-aged children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(1):8–11. doi: 10.1097/inf.0b013e31814847d9.
- Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):718–725. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70270-X.
- Heikkinen T., Ruuskanen O., Ziegler T., Waris M., Puhakka H. Short-term use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media. *J Pediatr*. 1995;126(2):313–316. doi: 10.1016/S0022-3476(95)70569-4.
- Крюков А.И., Архангельская И.И. Острый ринит у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2004;6(3):7–10. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/pediatr/04_03/7.shtml.
- Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(2):100–108. doi: 10.15690/pf.v14i2.1724.
- Лопатин А.С. *Ринит: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 424 с.
- Centers for disease control and prevention (CDC). Infant deaths associated with cough and cold medications – two states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(1):1–4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218934>.
- Горбачева Е.В. Побочные действия лекарственных средств у детей с инфекционными заболеваниями. *Педиатр*. 2010;(2):34–37. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/pobochnye-deystviya-lekarstvennyh-sredstv-u-detey-s-infektsionnymi-zabolevaniyami>.
- Карпова Е.П., Тулунов Д.А., Божатова М.П., Карпычева И.Е. Новый подход к лечению острого ринита у детей с тубарной дисфункцией. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2011;(2). Режим доступа: https://umedp.ru/articles/novyy_podkhod_k_lecheniyu_ostrogo_rinita_u_detey_s_tubarnoy_disfunksiey.html?sphrase_id=54596.
- Старостина С.В., Селезнева Л.В. Применение комплексных препаратов у пациентов с острым вирусным риносинуситом. *Медицинский совет*. 2018;(8):94–97. doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-94-97.
- Кривопапов А.А., Шервашидзе С.В., Шаталов В.А. Лечение и профилактика острой респираторной вирусной инфекции с позиции врача-оториноларинголога. *РМЖ*. 2017;(23):1731–1733. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Lechenie_i_profilaktika_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii_s_pozitsii_vracha-otorinolaringologa/#ixzz6YwPOA18r.
- Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шамкина П.А. Комплексная терапия острого инфекционного ринита. *Медицинский совет*. 2019;(8):38–42. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-38-42.
- Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in pediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD003124. doi: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
- Yan X., He B., Liu L., Qu G., Shi J., Hu L., Jiang G. Antibacterial mechanism of silver nanoparticles in *Pseudomonas aeruginosa*: proteomics approach. *Metallomics*. 2018;10(4):557–564. doi: 10.1039/c7mt00328e.
- Lansdown A.B. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol*. 2006;33:17–34. doi: 10.1159/000093928.
- Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Мачулин А.И. Экспериментальное обоснование применения новых методик при терапии грибковых аденоидитов у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(4):49–51. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/4/030042-46682014412>.
- Тулунов Д.А., Федотов Ф.А., Карпова Е.П., Грабовская В.А. Современные аспекты применения назальных сосудосуживающих и вспомогательных препаратов в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(2):114–117. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-114-117.
- Taverner D., Latte J., Draper M., Latte G.J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001953. doi: 10.1002/14651858.CD001953.pub2.
- King D., Mitchell B., Williams C.P., Spurling G.K. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD006821. doi: 10.1002/14651858.CD006821.pub3.
- McKean M., Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(1):CD001107. doi: 10.1002/14651858.CD001107.
- Durán N., Durán M., de Jesus M.B., Seabra A.B., Fávoro W.J., Nakazato G. Silver nanoparticles: A new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity. *Nanomedicine*. 2016;12(3):789–799. doi: 10.1016/j.nano.2015.11.016.
- Карпищенко С.А., Шумилова Н.А. Перспективы применения препаратов на основе серебра при ринитах. *РМЖ*. 2018;(10-11):92–96. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Perspektivy_primeneniya_preparatov_na_osnove_serebra_pri_rinitah/#ixzz6YwZlZEnZ.
- Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Препараты серебра в лечении воспалительных заболеваний носа. *Медицинский совет*. 2015;(15):20–23. doi: 10.21518/2079-701X-2015-15-20-23.

References

- Osidak L.V., Dondurey E.A., Obratsova E.V., Golovacheva E.G., Afanasieva O.I. Morbidity pattern and modern approaches to ARVI treatment in children. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review*. 2019;(3):33–38. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Struktura_zabolevaemosti_i_sovremennye_podhody_k_terapii_ORVI_u_detey.
- Svisushkin V.M., Nikiforova G.N., Vlasova N.P. Opportunities of treating patients with ARVI at present. *Lechaschiy vrach = Lechaschi Vrach Journal*. 2013;(1):52–55. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435605>.
- Kochetkov P.A., Meytel I.Yu. Prevention and treatment of acute viral infections of the upper airways and their bacterial complications. *RMZh. Otorinolaringologiya = RMJ. Otorhinolaryngology*. 2016;(4):231–235. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Profilaktika_i_lechenie_ostrykh_virusnykh_infekciyverhnykh_dyhatelnykh_putey_i_ih_bakterialnykh_oslozhneniy/#ixzz6YwETBdxl.
- Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Izotova G.N., Gurov A.V., Yushkina M.A., Sokolov S.A. Approaches to acute rhinitis therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(9):45–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-45-47.
- Grüber C., Keil T., Kulig M., Roll S., Wahn U., Wahn V. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(6):505–512. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00688.x.
- Monto A.S. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med*. 2002;112(6S1):4–12. doi: 10.1016/S0002-9343(01)01058-0.
- Mäkelä M.J., Puhakka T., Ruuskanen O., Leinonen M., Saikku P., Kimpimäki M. et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol*. 1998;36(2):539–542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC104573>.

8. Heikkinen T., Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51–59. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12162-9.
9. Buensalido J.A.L., Valencia J.C.B., Brusca J.L. (ed.) Rhinovirus (RV) Infection (Common Cold). *Medscape*; 2019;25. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/227820-overview>.
10. Pappas D.E., Hendley J.O., Hayden F.G., Winther B. Symptom profile of common colds in school-aged children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(1):8–11. doi: 10.1097/inf.0b013e31814847d9.
11. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):718–725. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70270-X.
12. Heikkinen T., Ruuskanen O., Ziegler T., Waris M., Puhakka H. Short-term use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media. *J Pediatr*. 1995;126(2):313–316. doi: 10.1016/S0022-3476(95)70569-4.
13. Kryukov A.I., Arkhangelskaya I.I. Acute rhinitis in children. *Consilium Medicum. Pediatriya = Consilium Medicum. Pediatriya*. 2004;6(3):7–10. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/pediatr/04_03/7.shtml.
14. Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. Acute Respiratory Viral Infection in Children: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(2):100–108. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v14i2.1724.
15. Lopatin A.S. *Rhinitis: a guide for physicians*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 424 p. (In Russ.)
16. Centers for disease control and prevention (CDC). Infant deaths associated with cough and cold medications – two states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(1):1–4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218934>.
17. Gorbacheva E.V. The underaction of the medicinal facilities beside of children with infectious diseases. *Pediatr = Pediatrician (St. Petersburg)*. 2010;1(2):34–37. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pobochnye-deystviya-lekarstvennyh-sredstv-u-detey-s-infektsionnymi-zabolevaniyami>.
18. Karpova E.P., Tulupov D.A., Bozhatova M.P., Karpicheva I.E. A new approach to the treatment of acute rhinitis in children with tubular dysfunction. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pulmonologiya i otorinolaringologiya = Effective Pharmacotherapy. Pulmonology and Otorhinolaryngology*. 2011;2. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/novyy_podkhod_k_lecheniyu_ostrogo_rinita_u_detey_s_tubarnoy_disfunktsiey.html?sphrase_id=54596.
19. Starostina S.V., Selezneva L.V. Complex therapy in patients with acute viral rhinosinusitis. *Medsitsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;8:94–97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-8-94-97.
20. Krivopalov A.A., Shervashidze S.V., Shatalov V.A. Treatment and prevention of acute respiratory viral infection from the position of an otorhinolaryngologist. *PMZh = RMJ*. 2017(23):1731–1733. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/lechenie_i_profilaktika_ostrogo_respiratornogo_virusnogo_infektsii_vracha-otorinolaringologa.
21. Krivopalov A.A., Ryazansev S.V., Shamkina P.A. Complex homeopathic therapy of acute infectious rhinitis. *Medsitsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;8:38–42. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-38-42.
22. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in pediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD003124. doi: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
23. Yan X., He B., Liu L., Qu G., Shi J., Hu L., Jiang G. Antibacterial mechanism of silver nanoparticles in *Pseudomonas aeruginosa*: proteomics approach. *Metalomics*. 2018;10(4):557–564. doi: 10.1039/c7mt00328e.
24. Lansdown A.B. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol*. 2006;33:17–34. doi: 10.1159/000093928.
25. Kriukov A.I., Ivoilov A.I., Kunel'skaia V.I., Shadrin G.B., Machulin A.I. The experimentally-based rationale for the application of the new methods designed to treat fungal adenoiditis in the children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2014;4(4):49–51. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/4/030042-46682014412>.
26. Tulupov D.A., Fedotov F.A., Karpova E.P., Grabovskaya V.A. Current aspects of use of nasal vasoconstrictors and adjunctive agents in pediatric practice. *Medsitsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;2:114–117. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-114-117.
27. Taverner D., Latte J., Draper M., Latte G.J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD001953. doi: 10.1002/14651858.CD001953.pub2.
28. King D., Mitchell B., Williams C.P., Spurling G.K. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD006821. doi: 10.1002/14651858.CD006821.pub3.
29. McKean M., Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;1:CD001107. doi: 10.1002/14651858.CD001107.
30. Durán N., Durán M., de Jesus M.B., Seabra A.B., Fávoro W.J., Nakazato G. Silver nanoparticles: A new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity. *Nanomedicine*. 2016;12(3):789–799. doi: 10.1016/j.nano.2015.11.016.
31. Karpishenko S.A., Shumilova N.A. Prospects for the use of silver-based drugs for rhinitis. *RMZh = RMJ*. 2018;10(1):92–96. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Perspektivy_primeneniya_preparatov_na_osnove_serebra_pri_rinitah.
32. Derbeneva M.L., Guseva A.L. Silver-based drugs in the treatment of inflammatory diseases of the nose. *Medsitsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;15:20–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-15-20-23.

Информация об авторах:

Соболев Василий Петрович, доцент кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-7372-3299; e-mail: sobolev1972@mail.ru

Свиштушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-1257-9879; e-mail: svvm3@yandex

Лейзерман Михаил Григорьевич, заместитель главного врача по медицинской части, профессор, врач оториноларингологического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №29 имени Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы»; 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2; ORCID: 0000-0003-2665-876X; e-mail: leyzerman@yandex.ru

Магомедов Хаджимурад Расулович, заведующий оториноларингологическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №29 имени Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы»; 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2; ORCID: 0000-0001-6536-9923; e-mail: doctor1@list.ru

Биданова Дарима Буянтуевна, аспирантка кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-5401-4350; e-mail: alex-bid@mail.ru

Будагова Гаджар Набиевна, студентка Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-8714-7878; e-mail: budagova.ada@gmail.com

Information about the authors:

Vasiliy P. Sobolev, Associate Professor, Department of Ear, Nose and Throat Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-7372-3299; e-mail: sobolev1972@mail.ru

Valeriy M. Svistushkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-1257-9879; e-mail: svvm3@yandex

Mikhail G. Leyzerman, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Professor, Physician of Otorhinolaryngology Department, State Budgetary Healthcare Institution "Bauman City Clinical Hospital No. 29 of the Moscow Department of Health"; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russia; ORCID: 0000-0003-2665-876X; e-mail: leyzerman@yandex.ru

Khadzhimurad R. Magomedov, Head of Otorhinolaryngology Department, State Budgetary Healthcare Institution "Bauman City Clinical Hospital No. 29 of the Moscow Department of Health"; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russia; ORCID: 0000-0001-6536-9923; e-mail: doctorrl@list.ru

Darima B. Bidanova, Postgraduate Student, Department of Ear, Nose and Throat Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-5401-4350; e-mail: alex-bid@mail.ru

Gadzhaz N. Budagova, Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-8714-7878; e-mail: budagova.ada@gmail.com

Управление биоценозом в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки

В.М. Свистушкин, ORCID: 0000-0002-1257-9879, e-mail: svvm3@yandex.ru
Г.Н. Никифорова, ORCID: 0000-0002-8617-0179, e-mail: gn_nik_63@mail.ru
Е.А. Шевчик, ORCID: 0000-0002-0051-3792, e-mail: elena.shevchik@gmail.com
А.В. Золотова, ORCID: 0000-0002-3700-7367, e-mail: zolotova.anna.vl@gmail.com
А.А. Побиванцева✉, ORCID: 0000-0001-9030-4056, e-mail: www.vesta.ru@mail.ru

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

Резюме

В статье рассматриваются вопросы терапии острых воспалительных заболеваний ротоглотки, составляющих существенную часть лор-патологии и являющихся одной из основных лечебно-диагностических задач для врача-оториноларинголога как на амбулаторном приеме, так и на стационарном этапе оказания медицинской помощи. Известно, что большая часть острых заболеваний глотки имеют вирусную этиологию, не имеют этиотропного лечения и лечатся преимущественно симптоматически. Тем не менее многим пациентам нерационально назначается системная антибактериальная терапия, что ведет к росту глобальной антибиотикорезистентности. Известны паттерны корреляции между практикой нерационального назначения антибактериальной терапии и пиков антибиотикорезистентности в различных странах. Одновременно часто назначаются местные антимикробные препараты, многие из которых оказывают негативное влияние на микробиом глотки и способствуют бактериальному суперинфицированию. Назначение данной группы препаратов также неоправданно, учитывая вирусную этиологию патологического процесса. Острые инфекции верхних дыхательных путей, в т. ч. и глотки, достаточно часто возникают на фоне нарушения мукозального иммунитета, который является первым барьером в системе защиты от респираторных инфекций. В лечении данных заболеваний актуально использование препаратов, не только обладающих антимикробными свойствами, но и стимулирующих мукозальный иммунитет и репаративные процессы. Путем решения в данной ситуации может быть терапевтическое использование различных факторов местного иммунитета, которые не будут вызывать антибиотикорезистентности и бактериального суперинфицирования, но при этом будут действовать синергически с аутологическими факторами мукозальной защиты. Возможности применения одного из таких средств при воспалительных заболеваниях глотки анализируются в данной публикации.

Ключевые слова: воспалительные заболевания, глотка, тонзиллофарингит, биоценоз, мукозальный иммунитет, лизоцим, пиридоксин, биоценозсберегающая терапия

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Золотова А.В., Побиванцева А.А. Управление биоценозом в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки. *Медицинский совет*. 2020;(16):50–55. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-50-55.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biocenosis management in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the pharynx

Valeriy M. Svistushkin, ORCID: 0000-0002-1257-9879, e-mail: svvm3@yandex.ru
Galina N. Nikiforova, ORCID: 0000-0002-8617-0179, e-mail: gn_nik_63@mail.ru
Elena A. Shevchik, ORCID: 0000-0002-0051-3792, e-mail: elena.shevchik@gmail.com
Anna V. Zolotova, ORCID: 0000-0002-3700-7367, e-mail: zolotova.anna.vl@gmail.com
Anna A. Pobivantseva✉, ORCID: 0000-0001-9030-4056, e-mail: www.vesta.ru@mail.ru

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

Abstract

The article deals with the treatment of acute inflammatory diseases of the oropharynx, which are an essential part of ENT pathology and are one of the main therapeutic and diagnostic tasks for an otorhinolaryngologist both on an outpatient basis and at the inpatient stage of medical care. It is known that most acute pharyngeal diseases have a viral etiology, do not have etiotropic treatment, and are treated mainly symptomatically. Nevertheless, many patients are irrationally prescribed systemic antibiotic therapy, which leads to an increase in global antibiotic resistance. There are known patterns of correlation between the practice of irrational prescribing of antibacterial therapy and peaks of antibiotic resistance in different countries. At the same time, local antimicrobials are often prescribed, many of which have a negative effect on the pharyngeal microbiome and contribute to bacterial superinfection. The appointment of this group of drugs is also unjustified, given the viral etiology of the pathological process. Acute infections of the upper respiratory tract, including the pharynx, often occur against the background of violation of mucosal immunity, which is the first barrier in the system of protection against respiratory infections. In the treatment of these

diseases, it is important to use drugs that not only have antimicrobial properties, but also stimulate mucosal immunity and reparative processes. The solution in this situation can be the therapeutic use of various factors of local immunity that will not cause antibiotic resistance and bacterial superinfection, but will act synergistically with autologous factors of mucosal protection. This article provides an analysis of prospects of using one of such drugs in inflammatory pharynx diseases.

Keywords: inflammatory diseases, pharynx, tonsillopharyngitis, biocenosis, mucosal immunity, lysozyme, pyridoxine, biocenosis-saving therapy

For citation: Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A., Zolotova A.V., Pobivantseva A.A. Biocenosis management in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the pharynx. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):50–55. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-50-55.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания глотки – одни из самых распространенных в мире, особенно часто они встречаются у детей (кроме первого года жизни) и у лиц молодого возраста. Около 75% пациентов с острым тонзиллофарингитом (ОТФ) представлены возрастной группой до 30 лет. В России на долю фарингеальной патологии приходится 3–7% от общего числа заболеваний и 17–42% от всех инфекционных процессов [1]. Точных эпидемиологических данных о частоте развития острых воспалительных процессов в глотке нет, что обусловлено необязательностью их регистрации и отсутствием единой терминологии при формулировке диагноза, а также низкой обращаемостью за медицинской помощью пациентов с легкими проявлениями заболевания. В настоящее время экспертами Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов для определения вышеуказанной нозологии рекомендовано использование термина «острый тонзиллофарингит», т. к. изолированное поражение отдельных структур глотки при банальных воспалительных процессах практически не встречается, но на практике достаточно часто употребляются и прежние обозначения «острый фарингит», «острый тонзиллит» и «ангина» [2]. У многих пациентов острое воспаление в глотке развивается на фоне хронических заболеваний лимфоэпителиального кольца и слизистой оболочки, которые составляют 55–75% от всей оториноларингологической патологии [3, 4]. Риск формирования хронических процессов в глотке, как правило, повышается с увеличением частоты развития острых воспалительных изменений [4].

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛОТКИ

Глотка – важная структура нашего организма, активно участвует в работе дыхательной и пищеварительной систем, голосообразовании и речи, а также является органом мукозального иммунитета. Фарингеальный микробиоценоз является одним из наиболее сложных и многочисленных, обеспечивает иммуногенную функцию, колонизационную резистентность слизистой оболочки и антагонизм по отношению к патогенам, препятствует выделению ими токсинов, играет значимую роль в обменных и защитных процессах.

Основными проблемами терапии инфекционного воспаления слизистой оболочки верхних отделов респираторного тракта, в т. ч. и глотки, являются разнообразие

представителей вероятных инфекционных агентов, отсутствие возможности точного и быстрого определения спектра возбудителей патологического процесса, существование около 99% бактерий в форме прикрепленных к субстрату биопленок, устойчивых к факторам иммунной системы и резистентных к действию антимикробных препаратов, угнетение состава нормальной микробиоты и, как следствие, снижение мукозального иммунитета, а также риск развития суперинфекции и осложнений на фоне лечения химическими антисептиками и антибактериальными лекарственными средствами [5, 6].

Недостаточность мукозального иммунитета ведет к адгезии патогенов к клеткам мерцательного эпителия и микробной контаминации (вирусы, вирусно-бактериальные ассоциации, бактерии), что приводит к повреждению клеток слизистой оболочки и развитию воспаления. Самой распространенной формой острого воспаления слизистой оболочки глотки является вирусный тонзиллофарингит. Причиной развития катарального воспаления в глотке могут быть представители различных респираторных вирусов. Достаточно часто выявляются вирусно-бактериальные ассоциации (в детском возрасте до 60% случаев инфекций верхних отделов дыхательных путей). Острое микотическое поражение глотки встречается крайне редко, обычно на фоне значительных иммунных нарушений [5, 7, 8]. Бактериальное воспаление в глотке диагностируется у 30–40% детей и до 15% у взрослого населения. Среди них частота выявления бета-гемолитического стрептококка группы А составляет около 12%. [8]. Развитие острого бактериального воспаления в глотке, обусловленное инвазией β-гемолитического стрептококка группы А, требует обязательного назначения системных антибиотиков. Известно, что на фоне системного антимикробного лечения нередко такие нежелательные эффекты, как антибиотик-ассоциированная диарея, аллергические реакции, гепато-, нейро- и ототоксическое действие, отрицательное влияние на систему крови, фотосенсибилизация, негативное воздействие на микробиом [9]. Для уменьшения количества случаев необоснованного назначения антибиотикотерапии рекомендуется использовать экспресс-диагностические методы (например, метод иммунохроматографии), позволяющие с вероятностью более 95% выявлять специфический антиген стрептококка группы А. При ОТФ нестрептококковой этиологии основным медикаментозным направлением является топическая этиопатогенети-

ческая и симптоматическая терапия. Преимуществами данного вида лечения являются целенаправленная доставка действующего вещества в патологический очаг, отсутствие или минимальное системное воздействие, снижение риска селекции резистентных штаммов микроорганизмов, а также смягчающее, увлажняющее и обволакивающее действие вспомогательных компонентов. Вместе с тем необходимо учитывать отсутствие у ряда топических препаратов противовирусного действия, противопоказания к использованию средств с растительными компонентами у пациентов с аллергией, возможное наличие микробной устойчивости. Так, по данным некоторых исследований, резистентность некоторых штаммов *Staphylococcus aureus* к фурацилину составляет 95,7%, к йодинолу 83,9%, мирамистину 81,2%, хлоргексидину 0,02–53,8%; устойчивость *Candida albicans* к мирамистину 0,01% составляет 89,6%, частота контаминации раствора фурацилина грибами достигает 58,8% [10–12]. Неэффективная терапия способствует персистенции патогенных возбудителей на слизистой оболочки ротоглотки и в криптах миндалин, повышению риска рецидивирования острого тонзиллофарингита, более длительного и тяжелого течения банальных респираторных заболеваний, увеличению частоты и хронизации патологии лор-органов. Исходя из вышеуказанного, местные препараты для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний глотки должны иметь широкий спектр воздействия на патогены, в т. ч. в виде микробных сообществ (биопленок), не способствовать росту резистентности, снижать риск суперинфекции и развития осложнений, быстро купировать клинические симптомы и восстанавливать качество жизни, иметь хорошую переносимость и высокую безопасность.

МУКОЗАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ И ЛИЗОЦИМ

Одной из причин развития острого воспалительного заболевания верхних отделов дыхательных путей, в т. ч. и глотки, является недостаточность мукозального иммунитета [13–19]. Мукозальный иммунитет реализует свое протективное действие посредством микробиома, защитного эпителия, слизиобразования, кератинизации, слюнообразования, а также врожденного и приобретенного иммунитета [20–22]. К факторам приобретенного иммунитета относятся секреторные IgA и IgG и B- и T-лимфоциты. Врожденный иммунитет представлен фагоцитозом, интерферонами, системой комплемента, врожденными лимфоидными клетками (NK-клетки, естественные киллеры), а также антимикробными пептидами (лизоцим, дефензины, лактоферрин, пропердин) [21, 23–27].

В основе недостаточности мукозального иммунитета лежит снижение синтеза секреторного IgA, незрелость иммунных процессов (незавершенность фагоцитоза, низкая способность к синтезу интерферонов), несовершенство барьеров слизистой оболочки и кожи, высокая супрессорная активность регуляторных T-клеток, развитие на большинство антигенов первичного иммунного ответа с образованием IgM без формирования стойкой памяти [13]. Недостаточность иммунного ответа увеличи-

вает время элиминации патогенов, в т. ч. вирусов: так, по данным литературы, среднее время элиминации риновируса при нормальном иммунитете составляет 11 дней, тогда как при общем вариабельном иммунодефиците – 41 день [14]. Результаты исследования других авторов показывают, что причинами снижения мукозального иммунитета у детей могут быть физиологическая задержка созревания (незрелость) иммунной системы, снижение выработки интерферона, IgA и лизоцима, бактериальные и вирусные инфекции, неблагоприятная экологическая обстановка, нерациональное применение лекарств, частые стрессы. Нераспознанные парциальные иммунодефициты имеют место в 13–22% клинических случаев респираторных инфекций в популяции [19].

Лизоцим – фактор неспецифического (врожденного) иммунитета, содержащийся в слюне, слезах, грудном молоке, секрете дыхательных путей, формирующий неспецифическую защиту [28–30]. Лизоцим обладает противовирусным, антибактериальным и противогрибковым действием. Противовирусное действие осуществляется посредством снижения абсорбции вируса и его проникновения в клетки-мишени, связывания с вирусной ДНК/РНК и подавления репликации вирусов. Антибактериальное и противогрибковое действие осуществляется по ферментативному механизму за счет гидролиза клеточной стенки бактерий и грибов, при котором образуется мурамилпептид – мощный природный стимулятор иммунитета [20, 31–35]. Антимикробный эффект обусловлен в т. ч. и катионным механизмом при встраивании лизоцима в клеточную мембрану и образовании пор, что увеличивает проницаемость мембран для других антибактериальных и противогрибковых средств. Кроме того, лизоцим осуществляет противобиопленочное действие, подавляя адгезию и рост биопленок *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* и противовоспалительное действие, подавляя избыточную активацию макрофагов и нейтрофилов, сдерживая миграцию провоспалительных клеток в очаг воспаления и окислительного стресса, связывая и нейтрализуя внеклеточные медиаторы воспаления [35]. Лекарственным средством, усиливающим местный иммунитет при воспалительных заболеваниях ротоглотки, является препарат Лизобакт® производства фармацевтической компании «Босналек» (Босния и Герцеговина). Лизобакт® – естественный антисептик для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и глотки, способствует повышению неспецифической иммунной защиты полости рта и горла, а также обладает направленным противовирусным и антибактериальным действием. Лизобакт® содержит в своем составе в качестве активных действующих веществ субстанции, соответствующие тем, что присутствуют в организме человека. Лизоцим в составе препарата по своему действию, аминокислотной последовательности и молекулярной массе схож с собственным лизоцимом человека, вырабатываемым в организме человека. Кроме лизоцима, в состав препарата Лизобакт® входит пиридоксин (витамин B6), который способствует репарации поврежденной слизистой оболочки, оказывает антиафтозный эффект, а также участвует в синтезе

аминокислот, в т. ч. цистеина, обеспечивающего антиоксидантную защиту и ограничивающего воспалительные реакции при вирусных и бактериальных инфекциях [36, 37].

Результаты исследования, приведенные в литературе, показывают, что содержание эндогенного лизоцима в слювах глотки у пациентов с различными формами хронического фарингита снижено по сравнению со здоровыми лицами [38, с. 36–37]. Использование комбинированного препарата, содержащего лизоцим, помогает не только восполнить недостаток эндогенной антимикробной субстанции, но и активизировать синтез собственного лизоцима по принципу пептидного регуляторного каскада [38, с. 36–37]. По данным коллектива авторов, у детей с хроническим аденоидитом (ХА) и экссудативным средним отитом (ЭСО) при применении препарата Лизобакт® происходит выраженное снижение количества патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке носоглотки по сравнению с больными группы контроля, получавшими традиционное лечение. При применении препарата Лизобакт® темпы роста облигатной микрофлоры слизистой оболочки носоглотки в основной группе значительно превосходят показатели контрольной группы, получавшей традиционную терапию [39]. В научной работе прослеживается взаимосвязь темпов роста облигатной микробиоты слизистой оболочки носоглотки, которая значительно выше у пациентов основной группы наблюдения, с темпами снижения клинических симптомов ХА и ЭСО: через 10 дней от начала терапии в основной группе с использованием препарата Лизобакт® происходит выраженное снижение клинических симптомов ХА и ЭСО, особенно ринореи и слуха. Так, в основной группе через 10 дней от начала лечения было в 3,6 раза больше пациентов с нормализовавшейся тимпаногаммой в сравнении с контрольной группой. Также в основной группе было выявлено уменьшение показаний к хирургическому лечению. Нежелательных побочных эффектов не было выявлено ни у одного наблюдаемого пациента [39]. В работе других исследователей было отмечено, что у детей от 3 до 7 лет с острой респираторной патологией, получавших Лизобакт®, отмечалось достоверное повышение уровня секреторного IgA и уменьшение продолжительности катаральных явлений по сравнению с контрольной группой [19]. По данным нашей клиники, у пациентов с воспалительными заболеваниями глотки динамика купирования боли, дискомфорта и сухого кашля на 9-й день после курса лечения препаратом Лизобакт®

была в два раза выраженнее, чем в группе сравнения. Через 8 сут. после начала лечения в основной группе в 77% случаев не было обнаружено новых патогенов (суперинфицирования), а в контрольной группе после курса применения антисептика – только у 53% пациентов. Нежелательных явлений ни в одном клиническом случае отмечено не было [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с последними исследованиями роль микробиоты, поддержание нормопрофиля микрофлоры и сохранение баланса облигатной микрофлоры на фоне лечения острых инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей приобретают все большее значение: доказана роль микробиома в динамике выздоровления, сокращении сроков лечения и восстановления после заболевания, а также уменьшении количества осложнений при выборе биоценозсберегающей терапии. Наряду с динамикой клинических симптомов, при выборе терапии следует принимать во внимание также фактор влияния микробиоценоза: необходимость в системном антибактериальном лечении имеется только у определенной группы пациентов, а часто используемые топические антимикробные химиопрепараты и антисептики могут вызывать нарушение микрофлоры, ведущее к снижению местного иммунитета, и обусловить бактериальное суперинфицирование за счет нарушения микробиома. Препарат Лизобакт®, обеспечивая биоценозсберегающее и репаративное действие, занимает одно из ведущих мест в арсенале лекарственных средств для лечения пациентов с фарингеальной патологией. Лизобакт® обладает широким спектром действия, не вызывает резистентности и повышает мукозальный иммунитет. Препарат можно принимать детям с 3 лет, и возрастное ограничение связано только с тем, что таблетки нужно рассасывать. Благодаря высокому профилю безопасности и естественным для организма веществам в составе препарата, Лизобакт® разрешен во время любого триместра беременности, а также при кормлении грудью [20]. Лизобакт® можно применять как самостоятельный препарат или в комплексной терапии с другими местными и системными лекарственными средствами.



Поступила / Received 17.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2020

Принята в печать / Accepted 08.10.2020

Список литературы

- Шпынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2007;9(1):20–33. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2007/1/cmasc-2007-t09-n1-p020/>.
- Поляков Д.П., Карнеева О.В., Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Казанова А.В., Максимова Е.А. *Острый тонзиллофарингит: клинические рекомендации*. М.; 2016. 24 с. Режим доступа: <http://www.nmaoru.org/files/KR306%20Tonzillofaringit.pdf>.
- Тюркина С.И., Минасян В.С., Савенкова М.С., Китайгородский А.П., Овечкина Н.В., Кац Т.Г., Лапшина Т.А. Лечение и профилактика аденоидитов бактериальными лизатами у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2013;12(1):26–30. doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-1-26-30.
- Карлова Е.П., Ардатская М.Д., Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Оборкин В.Ю. Биоценозсберегающая терапия острых воспалительных заболеваний ротоглотки у детей. *Медицинский совет*. 2017;(19):168–173. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/2209>.
- Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(1):51–58. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2012/1/cmasc-2012-t14-n1-p051/cmasc-2012-t14-n1-p051.pdf>.
- Черный В.И., Колесников А.Н., Кузнецова И.В. Осложнения антибактериальной терапии. *Новости медицины и фармации. Антимикробная терапия*. 2009;(271). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7846>.
- Косинец А.Н., Фролов А.В., Окулич В.К. Ретроспективный анализ чувствительности *S. aureus* к традиционно применяемым в хирургической практике антисептикам. *Вестник Витебского государственного медицинского*

- университета. 2010;9(4):161–166. Режим доступа: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/8437/1/vVGUMU_2010_4_161-166.pdf
8. Чесноков В.А., Чеснокова М.Г., Миронов А.Ю., Турчанинов Д.В., Крива А.С. Чувствительность микробиоты зубной бляшки к антисептикам в процессе ортодонтического лечения у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;(3):68–72. Режим доступа: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/665/0#>.
 9. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения. *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2007;(1):9–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23033710>.
 10. Пакина В.Р., Быкова В.П. Морфофункциональный аспект лимфоэпителиальных органов глотки человека. *Российская ринология*. 2004;(3):21–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9141260>.
 11. Казюкова Т.В., Коваль Г.С., Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: современные возможности снижения респираторной заболеваемости. *Педиатрия*. 2012;91(5):42–48. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/325/2012_5_3504.pdf.
 12. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. (ред.). *Детская оториноларингология*. М.: Медицина; 2005. 658 с.
 13. Gleeson M., Cripps A.W. Development of mucosal immunity in the first year of life and relationship to sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;42(1):21–33. doi: 10.1016/j.femsim.2004.06.012.
 14. Lawson L.B., Norton E.B., Clements J.D. Defending the mucosa: Adjuvant and carrier formulations for mucosal immunity. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(3):414–420. doi: 10.1016/j.coi.2011.03.009.
 15. Bouallegui Y. Immunity in mussels: An overview of molecular components and mechanisms with a focus on the functional defenses. *Fish & Shellfish Immunol*. 2019;89:158–169. doi: 10.1016/j.fsi.2019.03.057.
 16. Chase C., Kaushik R.S. Mucosal Immune System of Cattle: All Immune Responses Begin Here. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2019;35(3):431–451. doi: 10.1016/j.cvfa.2019.08.006.
 17. Ярилин А.А. *Иммунология*. М.: ЭКОТАР Медиа; 2010. 752 с.
 18. Berger M., Geng B., Cameron D.W., Murphy L.M., Schulman E.S. Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease. *Respir Med*. 2017;132:181–188. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.016.
 19. Погорелова О.О., Ардатская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Инфекционные болезни*. 2009;7(1):69–72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12986932>.
 20. Moutsopoulos N.M., Moutsopoulos H.M. The oral mucosa: A barrier site participating in tissue-specific and systemic immunity. *Oral Dis*. 2018;24(1–2):22–25. doi: 10.1111/odi.12729.
 21. Kiyono H., Azegami T. The mucosal immune system: From dentistry to vaccine development. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2015;91(8):423–439. doi: 10.2183/pjab.91.423.
 22. Sonnenberg G.F., Artis D. Novel connections and precision approaches. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(7):75–76. doi: 10.1038/s41577-018-0114-3.
 23. van der Meulen T.A., Harmsen H., Bootsma H., Spijkervet F., Kroese F., Vissink A. The microbiome-systemic diseases connection. *Oral Dis*. 2016;22(8):719–734. doi: 10.1111/odi.12472.
 24. Cutler C.W., Jotwani R. Dendritic cells at the oral mucosal interface. *J Dent Res*. 2006;85(8):678–689. doi: 10.1177/154405910608500801.
 25. Dongarrà M.L., Rizzello V., Muccio L., Fries W., Cascio A., Bonaccorsi I., Ferlazzo G. Mucosal immunology and probiotics. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(1):19–26. doi: 10.1007/s11882-012-0313-0.
 26. Uto T., Takagi H., Fukaya T., Nasu J., Fukui T., Miyayama N. et al. Critical role of plasmacytoid dendritic cells in induction of oral tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2156–2167.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.048.
 27. Gleeson M., Cripps A.W., Clancy R.L. Modifiers of the human mucosal immune system. *Immunol Cell Biol*. 1995;73(5):397–404. doi: 10.1038/icb.1995.62.
 28. Gleeson M. Mucosal immunity and respiratory illness in elite athletes. *Int J Sports Med*. 2000;21(Suppl. 1):33–43. doi: 10.1055/s-2000-1450.
 29. Dutzan N., Konkelt J.E., Greenwell-Wild T., Moutsopoulos N.M. Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier. *Mucosal Immunol*. 2016;9(5):1163–1172. doi: 10.1038/mi.2015.136.
 30. Davanian H., Gaiser R.A., Silfverberg M., Hugerth L.W., Sobkowiak M.J., Lu L. et al. Mucosal-associated invariant T cells and oral microbiome in persistent apical periodontitis. *Int J Oral Sci*. 2019;11(2):16. doi: 10.1038/s41368-019-0049-y.
 31. Brandtzaeg P. Induction of secretory immunity and memory at mucosal surfaces. *Vaccine*. 2007;25(30):5467–5484. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.12.001.
 32. House S.A., Fisher E.L. Hoarseness in Adults. *Am Fam Physician*. 2017;96(11):720–728. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2017/1201/afp20171201p720.pdf>.
 33. Jworek A.J., Earasi K., Lyons K.M., Daggumati S., Hu A., Sataloff R.T. Acute infectious laryngitis: A case series. *Ear Nose Throat J*. 2018;97(9):306–313. doi: 10.1177/014556131809700920.
 34. Windfuhr J.P., Zurawski A. Peritonsillar abscess: remember to always think twice. *Eur Arch Otorhino-laryngol*. 2016;273(12):1269–1281. doi: 10.1007/s00405-015-3582-0.
 35. Mitchell R.B., Archer S.M., Ishman S.L., Rosenfeld R.M., Coles S., Finestone S.A. et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)-Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160(2):187–205. doi: 10.1177/0194599818807917.
 36. Калюжин О.В. Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и иммуномодулирующие эффекты лизоцима: от механизмов к фармакологическому применению. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2018;(1):69–72. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/645/Lizobakt.pdf>.
 37. Ушколова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Соединения на основе мурамилпептидов в современной медицине: фокус на глюказаминил-мурамилдипептид (Ликопид). *Терапевтический архив*. 2019;91(12):122–127. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000471.
 38. Егоров В.И. Применение лизоцима в лечении фарингитов. В: Егоров В.И., Никулова М.М., Горбаков В.П. *Современные методы диагностики и лечения в оториноларингологии*. М.: 1991.
 39. Карпова Е.П., Буракова К.Ю. Возможности лечения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(6):40–43. doi: 10.17116/otorino.20188306140.
 40. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Биданова Д.Б., Волкова К.Б. Эффективность применения комплексных топических препаратов у пациентов с воспалительными заболеваниями глотки. *Медицинский совет*. 2017;(8):24–28. doi: 10.21518/2079-701X-2017-8-24-28.

References

1. Shpynev K.V., Kretchikov V.A. Current Approaches to Diagnosis of Streptococcal Pharyngitis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;9(1):20–33. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2007/1/cm-2007-t09-n1-p020/>.
2. Poliakov D.P., Karneeva O.V., Riazantsev S.V., Garashchenko T.I., Gurov A.V., Kazanova A.V., Maksimova E.A. *Acute tonsillopharyngitis: clinical guidelines*. Moscow; 2016. 24 p. (In Russ.) available at: <http://www.nmaor.ru/files/KR306%20Tonzillofaringit.pdf>.
3. Tyurkina S.I., Minasyan V.S., Savenkova M.S., Kitaigorodsky A.P., Ovechikina N.V., Katz T.G., Lapshina T.A. Treatment and prevention of adenoiditis with bacterial lysates in sickly children. *Detskii infektsii = Children Infections*. 2013;12(1):26–30. (In Russ.) doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-1-26-30.
4. Karpova E.P., Ardatkaya M.D., Zakharova I.N., Sugyan N.G., Oborkin V.Yu. Biocenosis-saving therapy of acute inflammatory oropharynx diseases in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(19):168–173. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/2209>.
5. Chebotar I.V., Mayansky A.N., Konchakova E.D., Lazareva A.V., Chistyakova V.P. Antimicrobial Resistance of Bacteria in Biofilms. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;14(1):51–58. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2012/1/cm-2012-t14-n1-p051/cm-2012-t14-n1-p051.pdf>.
6. Cherniy V.I., Kolesnikov A.N., Kuznetsova I.V. Complications of antibiotic therapy. *Novosti meditsiny i farmatsii. Antimikrobnaya terapiya = News of Medicine and Pharmacy. Antimicrobial Therapy*. 2009;(271). (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7846>.
7. Kosinets A.N., Frolova A.V., Okulich V.K. Retrospective analysis of S. aureus sensitivity to antiseptics conventionally used in surgical practice. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2010;9(4):161–166. (In Russ.) Available at: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/8437/1/vVGUMU_2010_4_161-166.pdf.
8. Chesnokov V.A., Chesnokova M.G., Mironov A.Yu., Turchaninov D.V., Kriga A.S. Sensitivity of microbiota of the tooth plaque to antiseptics during the orthodontic treatment in children. *Tikhookeanskii meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2014;(3):68–72. (In Russ.) Available at: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/665/0#>.
9. Blatun L.A. Local drug treatment for wounds. Problems and new opportunities for problem solving. *Khirurgiya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum = Surgery. Supplement to Consilium Medicum Journal*. 2007;(1):9–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23033710>.
10. Pakina V., Bykova V. Morpho-functional aspects of the human pharynx lymphoepithelial organs. *Rossiyskaya Rinologiya = Russian Rhinology*. 2004;(3):21–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9141260>.
11. Kazyukova T.V., Koval G.S., Samsygina G.A. Children with recurrent respiratory infections: modern opportunities for reducing respiratory morbidity. *Pediatriza = Pediatrics*. 2012;91(5):42–48. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/325/2012_5_3504.pdf.
12. Bogomilskiy M.R., Chistyakova V.R. (ed.). *Paediatric otorhinolaryngology*. M.: Meditsina; 2005. 658 p. (In Russ.)
13. Gleeson M., Cripps A.W. Development of mucosal immunity in the first year of life and relationship to sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;42(1):21–33. doi: 10.1016/j.femsim.2004.06.012.
14. Lawson L.B., Norton E.B., Clements J.D. Defending the mucosa: Adjuvant and carrier formulations for mucosal immunity. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(3):414–420. doi: 10.1016/j.coi.2011.03.009.

15. Bouallegui Y. Immunity in mussels: An overview of molecular components and mechanisms with a focus on the functional defenses. *Fish & Shellfish Immunol.* 2019;89:158–169. doi: 10.1016/j.fsi.2019.03.057.
16. Chase C., Kaushik R.S. Mucosal Immune System of Cattle: All Immune Responses Begin Here. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2019;35(3):431–451. doi: 10.1016/j.cvfa.2019.08.006.
17. Yarin I.A.A. *Immunology*. Moscow: GEOTAR Media; 2010. 752 p. (In Russ.)
18. Berger M., Geng B., Cameron D.W., Murphy L.M., Schulman E.S. Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease. *Respir Med.* 2017;132:181–188. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.016.
19. Pogorelova O.O., Usenko D.V., Ardatkaya M.D., Dikaya A.V., Gorelov A. An evaluation of the efficacy of lysobact in treatment of acute respiratory diseases in children. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases.* 2009;7(1):69–72. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12986932>.
20. Moutsopoulos N.M., Moutsopoulos H.M. The oral mucosa: A barrier site participating in tissue-specific and systemic immunity. *Oral Dis.* 2018;24(1–2):22–25. doi: 10.1111/odi.12729.
21. Kiyono H., Azegami T. The mucosal immune system: From dentistry to vaccine development. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2015;91(8):423–439. doi: 10.2183/pjab.91.423.
22. Sonnenberg G.F., Artis D. Novel connections and precision approaches. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:75–76. doi: 10.1038/s41577-018-0114-3.
23. van der Meulen T.A., Harmsen H., Bootsma H., Spijkervet F., Kroese F., Vissink A. The microbiome-systemic diseases connection. *Oral Dis.* 2016;22(8):719–734. doi: 10.1111/odi.12472.
24. Cutler C.W., Jotwani R. Dendritic cells at the oral mucosal interface. *J Dent Res.* 2006;85(8):678–689. doi: 10.1177/154405910608500801.
25. Dongarra M.L., Rizzello V., Muccio L., Fries W., Cascio A., Bonaccorsi I., Ferlazzo G. Mucosal immunology and probiotics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):19–26. doi: 10.1007/s11882-012-0313-0.
26. Uto T., Takagi H., Fukaya T., Nasu J., Fukui T., Miyana N. et al. Critical role of plasmacytoid dendritic cells in induction of oral tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(6):2156–2167.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.048.
27. Gleeson M., Cripps A.W., Clancy R.L. Modifiers of the human mucosal immune system. *Immunol Cell Biol.* 1995;73(5):397–404. doi: 10.1038/icb.1995.62.
28. Gleeson M. Mucosal immunity and respiratory illness in elite athletes. *Int J Sports Med.* 2000;21(Suppl. 1):33–43. doi: 10.1055/s-2000-1450.
29. Dutzan N., Konkel J.E., Greenwell-Wild T., Moutsopoulos N.M. Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier. *Mucosal Immunol.* 2016;9(5):1163–1172. doi: 10.1038/mi.2015.136.
30. Davanian H., Gaiser R.A., Silfverberg M., Hugerth L.W., Sobkowiak M.J., Lu L. et al. Mucosal-associated invariant T cells and oral microbiome in persistent apical periodontitis. *Int J Oral Sci.* 2019;11(2):16. doi: 10.1038/s41368-019-0049-y.
31. Brandtzaeg P. Induction of secretory immunity and memory at mucosal surfaces. *Vaccine.* 2007;25(30):5467–5484. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.12.001.
32. House S.A., Fisher E.L. Hoarseness in Adults. *Am Fam Physician.* 2017;96(11):720–728. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2017/1201/afp20171201p720.pdf>.
33. Jaworek A.J., Earasi K., Lyons K.M., Daggumati S., Hu A., Sataloff R.T. Acute infectious laryngitis: A case series. *Ear Nose Throat J.* 2018;97(9):306–313. doi: 10.1177/014556131809700920.
34. Windfuhr J.P., Zurawski A. Peritonsillar abscess: remember to always think twice. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(5):1269–1281. doi: 10.1007/s00405-015-3582-0.
35. Mitchell R.B., Archer S.M., Ishman S.L., Rosenfeld R.M., Coles S., Finestone S.A. et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)–Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(2):187–205. doi: 10.1177/0194599818807917.
36. Kalyuzhin O.V. Antibacterial, Antifungal, Antiviral and Immunomodulatory Effects of Lysozyme: from Mechanisms to Pharmacological Application. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya = Effective Pharmacotherapy. Pediatrics.* 2018;(1):69–72. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/645/Lizobakt.pdf>.
37. Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatulochina K.E. Muramyl dipeptide – based compounds in current medicine: focus on glucosaminylmuramyl dipeptide. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(12):122–128. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000471.
38. Egorov V.I. Lysozyme in the treatment of pharyngitis. In: Egorov V.I., Nikulova M.M., Gorbakov V.P. *Current diagnosis and treatment techniques in otorhinolaryngology*. Moscow; 1991. (In Russ.)
39. Karpova E.P., Burlakova K.Yu. Possibilities of treatment of inflammatory pathology of the nasopharynx in children with chronic adenoiditis and otitis media with effusion. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2018;83(6):40–43. doi: 10.17116/otorino20188306140.
40. Nikiforova G.N., Svistushkin V.M., Bidanova D.B., Volkova K.B. Efficiency of application of complex topical drugs in patients with inflammatory diseases of the pharynx. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(8):24–28. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-8-24-28.

Информация об авторах:

Свистушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; e-mail: svvm3@yandex.ru

Никифорова Галина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; e-mail: gn_nik_63@mail.ru

Шевчик Елена Александровна, к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; e-mail: elena.shevchik@gmail.com

Золотова Анна Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; e-mail: zolotova.anna.vl@gmail.com

Побиванцева Анна Андреевна, врач-ординатор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; e-mail: www.vesta.ru@mail.ru

Information about the authors:

Valeriy M. Svistushkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svvm3@yandex.ru

Galina N. Nikiforova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: gn_nik_63@mail.ru

Elena A. Shevchik, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: elena.shevchik@gmail.com

Anna V. Zolotova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Professor, Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: zolotova.anna.vl@gmail.com

Anna A. Pobivantseva, resident physician, Clinic of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: www.vesta.ru@mail.ru

Гистологическая оценка влияния плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, на барабанную перепонку

А.И. Крюков^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8483-2530

А.В. Гуров¹, ORCID: 0000-0001-9811-8397, e-mail: alex9999@inbox.ru

А.А. Бахтин³, ORCID: 0000-0003-0232-0545, e-mail: otolar@fmbamail.ru

З.В. Мурзаханова^{1,3}, ORCID: 0000-0001-7412-6448, e-mail: z-u-l-4-i-k@mail.ru

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

² Научный исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2

³ Научный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

Резюме

Введение. Перспективным методом лечения острой посттравматической перфорации барабанной перепонки является применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (ПКОТФР).

Цель исследования. Изучить микроскопическую картину тканей перфорированной барабанной перепонки после введения в область перфорации барабанной перепонки плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста в эксперименте.

Материалы и методы. Обследовали 36 крыс (72 барабанные перепонки). Животных поделили на 2 группы – основную и контрольную. При помощи стерильной иглы произвели перфорацию барабанной перепонки крысам обеих групп. Животным основной группы ввели однократно аппликационно аутоплазму крови, обогащенную тромбоцитарными факторами роста, в область перфорации барабанной перепонки. Животным контрольной группы произвели лишь динамическое наблюдение. Крыс вывели из эксперимента партиями по 6 особей на 5-, 10-, 15-е сут. после перфорации барабанной перепонки, затем произвели гистологическую оценку регенерации тканей барабанных перепон.

Результаты. У животных основной группы на 5-е сут. достоверно реже регистрировали отек, дезорганизацию соединительной ткани, чем у животных контрольной группы ($p \leq 0,05$). Фибробластную инфильтрацию тканей барабанной перепонки достоверно чаще отмечали у крыс основной группы по сравнению с крысами контрольной группы ($p \leq 0,05$). У крыс основной группы на 10-е сут. отек и дезорганизацию соединительной ткани барабанных перепонки отмечали достоверно реже, чем у крыс контрольной группы ($p \leq 0,05$). Признаки фибробластной инфильтрации и неоангиогенеза в те же сроки у животных основной группы выявили достоверно чаще в отличие от крыс контрольной группы ($p \leq 0,05$). У животных основной группы на 15-е сут. фибробластную инфильтрацию и неоангиогенез выявили во всех случаях наблюдения, что достоверно превышало соответствующие показатели в контрольной группе, а лейкоцитарную инфильтрацию у крыс основной группы, в отличие от предыдущих этапов исследования, отмечали достоверно реже, чем у крыс контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Заключение. Более раннюю и полную регенерацию поврежденных тканей барабанной перепонки в условиях ее травматической перфорации отметили у крыс основной группы под влиянием ПКОТФР. У крыс основной группы визуализировали более организованные коллагеновые волокна, наличие базофильных лейкоцитов, признаки неоангиогенеза и обширные поля фибробластов.

Ключевые слова: барабанная перепонка, травматическая перфорация, плазма крови, тромбоцитарные факторы роста, регенерация, крысы

Для цитирования: Крюков А.И., Гуров А.В., Бахтин А.А., Мурзаханова З.В. Гистологическая оценка влияния плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, на барабанную перепонку. *Медицинский совет.* 2020;(16):56–61. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-56-61.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Histological evaluation of effect of PDGF-rich plasma on the tympanic membrane

Andrey I. Kriukov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8483-2530

Alexander V. Gurov¹, ORCID: 0000-0001-9811-8397, e-mail: alex9999@inbox.ru

Arthyr A. Bakhtin³, ORCID: 0000-0003-0232-0545, e-mail: otolar@fmbamail.ru

Zulfiya V. Murzakhanova^{1,3}, ORCID: 0000-0001-7412-6448, e-mail: z-u-l-4-i-k@mail.ru

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

² Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

³ Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

Abstract

Introduction. To study the microscopic picture of the tissues of the perforated tympanic membrane after the introduction of blood plasma enriched with platelet growth factors into the perforated area of the tympanic membrane in the experiment.

Materials and methods. 36 rats (72 tympanic membranes) were examined. The animals were divided into 2 groups, the main and the control. The tympanic membrane was perforated in rats of both groups using sterile play. Animals of the main group were injected with a single application of autoplasm of blood enriched with platelet growth factors into the area of perforation of the tympanic membrane. The animals of the control group underwent only dynamic observation. The rats were withdrawn from the experiment in batches of 6 individuals on day 5, 10, 15 after the tympanic membrane perforation, then a histological assessment of the tissue regeneration of the tympanic membranes was performed.

Results. In animals of the main group on the 5th day after perforation of the tympanic membrane, edema and disorganization of connective tissue were significantly less frequently recorded than in animals of the control group ($p \leq 0.05$). Fibroblastic infiltration of tympanic membrane tissues was significantly more often observed in rats of the main group compared with rats in the control group ($p \leq 0.05$). In rats of the main group on the 10th day after perforation of the tympanic membrane, edema and disorganization of the connective tissue of the tympanic membranes were noted significantly less frequently than in rats of the control group ($p \leq 0.05$). Signs of fibroblastic infiltration and neoangiogenesis at the same time in animals of the main group were revealed significantly more often, in contrast to rats in the control group ($p \leq 0.05$). In animals of the main group, on the 15th day after perforation of the tympanic membrane, fibroblastic infiltration and neoangiogenesis were revealed in all cases of observation, which significantly exceeded the corresponding indicators in the control group, and leukocyte infiltration in rats of the main group, in contrast to the previous stages of the study, was noted significantly less frequently than in rats of the control group ($p \leq 0.05$).

Conclusion. Earlier and complete regeneration of damaged tissues of the tympanic membrane under conditions of its traumatic perforation was noted in rats of the main group under the influence of PCOTFR. In rats of the main group, more organized collagen fibers, the presence of basophilic leukocytes, signs of neoangiogenesis, and extensive fields of fibroblasts were visualized.

Keywords: tympanic membrane, traumatic perforation, blood plasma, platelet growth factors, regeneration, rats

For citation: Kriukov A.I., Gurov A.V., Bakhtin A.A., Murzakhanova Z.V. Histological evaluation of effect of PDGF-rich plasma on the tympanic membrane. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):56–61. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-56-61.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день проблеме лечения острой посттравматической перфорации барабанной перепонки (ПБП) посвящено большое количество работ. Это обусловлено частотой встречаемости ПБП, полиэтиологичностью и зачастую – неудовлетворительными результатами лечения пациентов [1–3]. Используемые хирургические методы в подобных случаях имеют как свои плюсы, так и существенные минусы: высокие финансовые затраты на лечение и на обучение оперирующих ЛОР-врачей, травматизация «донорского» участка, возможные послеоперационные осложнения [4–10]. В качестве альтернативы собственным тканям для закрытия ПБП активно внедряются синтетические материалы, однако они могут вызывать аллергические и воспалительные реакции, а их биомеханические и физические свойства отличаются от свойств барабанной перепонки человека, что может негативно влиять на качество слуха. Поэтому все большее количество исследований в области регенеративной медицины как альтернативы хирургической помощи направлено на поиск улучшения межклеточных коммуникаций [11, 12]. Перспективным методом является применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (ПКОТФР), в основе которого лежит паракринное воздействие на различные типы клеток ростковых факторов, содержащихся в альфа-гранулах тромбоцитов [13–17]. Ростковые факторы способны ускорить процесс пролиферации, включающий в себя ангиогенез, эпителизацию, тканевой анаболизм, остеointеграцию и дифференцировку клеток, участвующих в регенерации тканей [18]. Данный метод прост и быстр в применении, не требует сложного оборудования, малотравматичен, безопасен с точки зрения переноса инфекции, не вызывает аллергии, т. к. ПКОТФР является

аутоканью [19]. В ПКОТФР содержится оптимальное соотношение факторов роста по составу.

На сегодняшний день опубликовано много работ, подтверждающих эффективность использования ПКОТФР в медицине, вместе с тем данных об опыте использования ПКОТФР в оториноларингологии во время оперативного вмешательства при закрытии травматической перфорации барабанной перепонки на крысах нет [20, 21].

Таким образом, можно полагать, что использование ПКОТФР при закрытии острой посттравматической перфорации барабанной перепонки приведет к ускорению регенерации тканей, способствуя тем самым более быстрому восстановлению нормального слуха больных и, соответственно, сокращению продолжительности посттравматического периода. Применение данного метода возможно даже в условиях стационара дневного пребывания и экономически выгодно.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальную часть работы выполнили на крысах самцах, линии Wistar, возраст 3 мес., массой тела 230–250 г, в количестве 36 голов (оценивали 72 барабанные перепонки). Все работы с животными провели в соответствии с законодательством Российской Федерации, положениями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (ст. 27).

В ходе исследования выделили 2 группы лабораторных животных: основную – 18 голов, 36 барабанных перепон и контрольную – 18 голов, 36 барабанных перепон. Рандомизацию животных проводили методом «конвертов». Масса тела составила 239 ± 6 г и 242 ± 5 г в основной и контрольной группах соответственно. Перед

началом эксперимента провели отоскопию на предмет наличия перфорации барабанной перепонки, признаков воспаления, инородных тел в наружном слуховом проходе. Травматическую перфорацию барабанной перепонки в ходе эксперимента крысам обеих групп выполняли в условиях общей анестезии стерильной иглой в задненижнем квадранте барабанной перепонки. Общую анестезию осуществляли препаратами «Золазепам» и «Ксилазин» из расчета 5 мг каждого препарата/1 кг массы тела животного в/м стерильной иглой.

Крысам основной группы произвели забор 1 мл аутокрови из хвостовой вены. Затем кровь помещали в стерильную вакуумную пробирку с цитратом натрия 3,8%. Этап центрифугирования крови с 3,8%-ным цитратом натрия проводили в режиме 230 грт 8 мин (центрифуга CM-12-0-6, фабрика «НК Групп», Россия). После центрифугирования осуществляли разделение крови на 3 части: плазма крови с тромбоцитами, лейкоцитами и эритроцитами. Часть плазмы крови, содержащую тромбоциты, отбирали с помощью стерильной пипетки Пастера, добавляли катализатор (1 капля 10%-ного раствора CaCl_2). Через 15 мин происходило образование сгустка, обогащенного тромбоцитарными факторами роста. Полученный тромбоцитарный сгусток вводили в наружный слуховой проход животным основной группы однократно, аппликационно с помощью стерильной пипетки Пастера, который на следующий день после введения резорбировался. Крысам контрольной группы проводили лишь динамическое наблюдение за регенерацией ПБП.

Для гистологического сравнения барабанных перепон в группах животных выводили из эксперимента, помещая их в камеру с CO_2^1 , по 6 крыс в каждой группе последовательно партиями (по 12 барабанных перепон в каждой группе) через 5 дней, через 10 и через 15 дней после ПБП. Затем вскрывали буллы височных костей и помещали их в 10%-ный забуференный раствор формальдегида («Merck», USA). Барабанные перепонки выделяли из височных костей тупым путем, образцы промывали в 1% фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), (Invitrogen, Mulgrave, Australia). Затем ткани обрабатывали с использованием тканевого прессора Leica (модель TP 1020) с последующей дегидратацией в спиртах в возрастающей концентрации, проведением через ортоксил и заливкой в парафин. На ротационном микротоме готовили парафиновые срезы толщиной 5–6 мкм и фиксировали на адгезивных стеклах HistoBond (Marienfeld, Германия). Срезы депарафинировали с помощью ксилола и этилового спирта с последующей окраской обзорными гистологическими красителями: гематоксилином Майера и эозином. Далее, окрашенные срезы заключали в монтирующую среду Surgipath Sub-X Mounting Medium (Leica), покрывали покровными стеклами и оставляли для сушки на 24 ч, затем производили микроскопическую оценку исследуемых тканей.

Гистологическую оценку барабанных перепон у крыс обеих групп проводили по параметрам: дезорганизация соединительной ткани; отек соединительной ткани; фибробластная инфильтрация; лейкоцитарная инфильтрация; неоангиогенез. Учитывали наличие или отсутствие параметров в группах.

Статистическую обработку данных экспериментальной части исследования проводили в программе Statistica 7.0 методом ANOVA. Для оценки достоверности различий каждого гистологического параметра между группами использовали U-тест Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

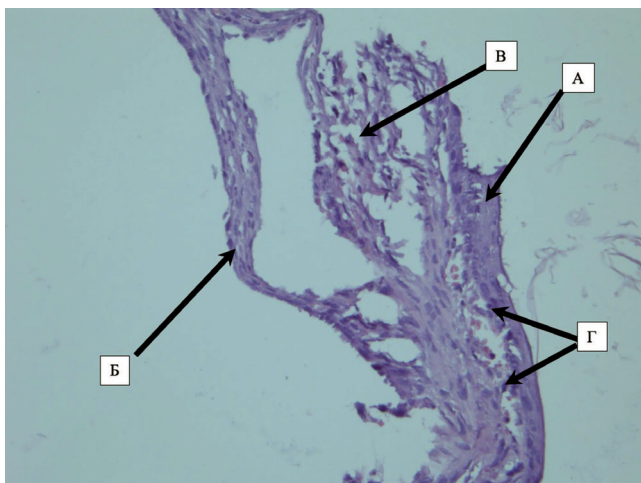
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Данные (примеры) микроскопии тканей крыс обеих групп на 10-е сут. после перфорации барабанной перепонки представлены на *рис. 1, 2*. Динамика ряда гистологических признаков у крыс основной и контрольной групп представлена на *рис. 3, 4, 5*.

Из представленных на *рис. 3* данных следует, что на 5-е сут. после перфорации барабанной перепонки у крыс основной группы достоверно реже регистрировали отек и дезорганизацию соединительной ткани (в 2 случаях из 12 барабанных перепон), чем в контрольной группе (во всех 12 случаях), ($p \leq 0,05$). Фибробластную инфильтрацию тканей барабанной перепонки, напротив, достоверно чаще отмечали в основной группе (во всех 12 случаях) по сравнению с контрольной группой (1 случай из 12 барабанных перепон) ($p \leq 0,05$).

● **Рисунок 1.** Гистологическая картина барабанной перепонки крысы контрольной группы на 10-е сут. после перфорации барабанной перепонки

● **Figure 1.** Histological picture of the control group rat's tympanic membrane on Day 10 after tympanic membrane perforation

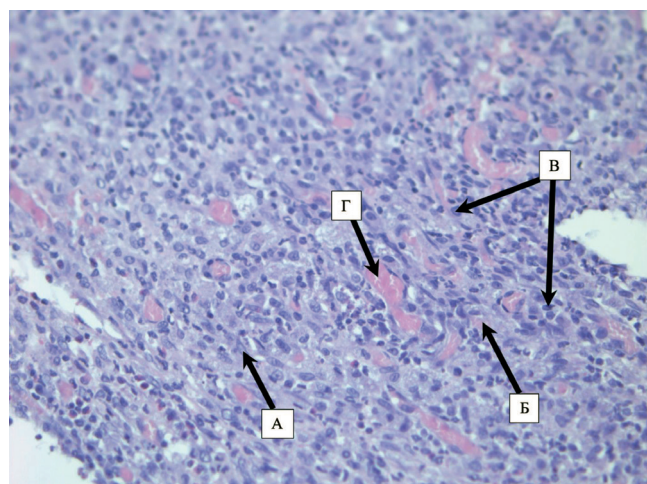


Фрагмент барабанной перепонки крысы. Контрольная группа, 10-е сут. после перфорации барабанной перепонки. Фрагмент барабанной перепонки с одной стороны покрыт многослойным плоским неороговевающим эпителием (стрелка А), с другой стороны покрыт однослойным кубическим эпителием (стрелка Б), свидетельствующими о начале процесса регенерации тканей барабанной перепонки, однако все еще сохраняется отек, дезорганизация соединительно-тканного матрикса (стрелка В), отсутствует структурированность тканей. Рыхлая воспалительная инфильтрация (стрелка Г). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: x200

¹ Красильщикова М.С., Семушина С.Г. Руководство по работе с лабораторными животными для сотрудников ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, занятых проведением доклинических испытаний. М.: МЕД; 2015. 50 с. Режим доступа: http://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/vivarium/Ruk_IACUC_RSMU.pdf.

● **Рисунок 2.** Гистологическая картина барабанной перепонки крысы основной группы на 10-е сутки после перфорации барабанной перепонки

● **Figure 2.** Histological picture of the treatment group rat's tympanic membrane on Day 10 after tympanic membrane perforation



Фрагмент барабанной перепонки крысы. Основная группа, 10-е сутки после перфорации барабанной перепонки. Видны обширные поля фибробластов (стрелка А), которые, как известно, продуцируют белки, формирующие волокна соединительной ткани при регенерации; участки неоваскуляризации (стрелка Б), свидетельствующие о формировании питательных сосудов для тканей; диффузная лимфоцитарно-лейкоцитарная инфильтрация (стрелка Г), характерная для тканей в процессе регенерации. Полнокровие (стрелка Г). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: x200

У крыс основной группы на 10-е сут. после перфорации барабанной перепонки отек, дезорганизацию соединительной ткани барабанных перепонки отмечали достоверно реже, чем у крыс контрольной группы (в 1-м случае наблюдения в основной группе и во всех случаях наблюдений в контрольной группе) ($p \leq 0,05$), а признаки фибробластной инфильтрации и неоваскуляризации в те же сроки у животных основной группы выявили достоверно чаще: во всех случаях наблюдений в основной группе по обоим параметрам и 4 случая фибробластной инфильтрации, ни одного случая неоваскуляризации из 12 барабанных перепонки в контрольной группе ($p \leq 0,05$) (рис. 4).

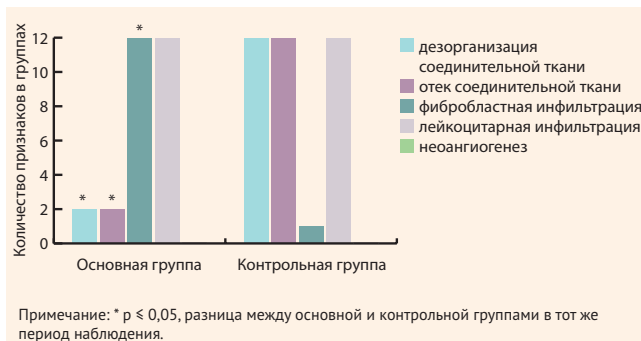
На 15-е сут. после перфорации барабанной перепонки фибробластную инфильтрацию и неоваскуляризацию выявили во всех 12 наблюдениях у животных основной группы, что достоверно превышало соответствующие показатели у крыс контрольной группы (7 случаев фибробластной инфильтрации, 1 случай неоваскуляризации из 12 барабанных перепонки у животных контрольной группы), а признаков лейкоцитарной инфильтрации у крыс основной группы, в отличие от предыдущих этапов исследования, отмечали достоверно реже, чем у крыс контрольной группы ($p \leq 0,05$), рис. 5.

Кроме того, у животных основной группы, в отличие от контрольной, уже на 5-е сут. после перфорации барабанной перепонки визуализировали более упорядоченные параллельно идущие коллагеновые волокна, фибробласты. Единичные макрофаги, базофильные лейкоциты на этом этапе эксперимента выявили только в препаратах крыс основной группы (в 11 из 12 препаратов). Базофильные лейкоциты, как известно, принимают актив-

ное участие в регуляции регенерации тканей и в восстановительных процессах [22]. Их активация в столь ранние сроки после аппликации ПКТОФР свидетельствует о быстром и очевидном стимулирующем влиянии тромбоцитарных факторов роста на регенеративные возможно-

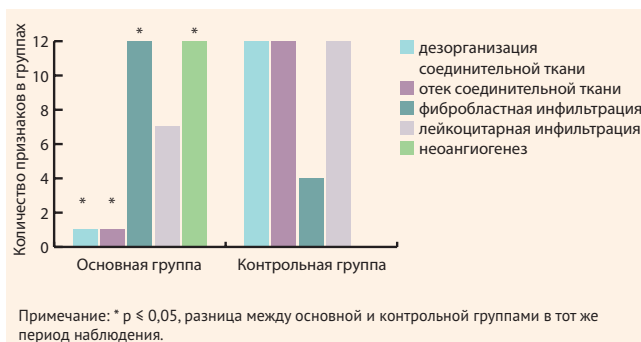
● **Рисунок 3.** Динамика ряда гистологических признаков у крыс основной ($n = 12$) и контрольной ($n = 12$) групп на 5-е сутки эксперимента

● **Figure 3.** Dynamics of certain histological features in treatment group rats ($n = 12$) and control group rats ($n = 12$) on Day 5 of the experiment



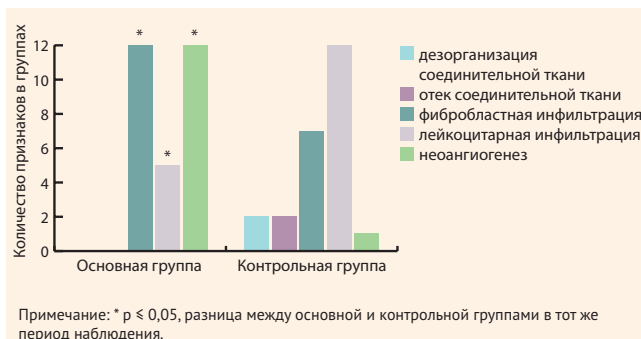
● **Рисунок 4.** Динамика ряда гистологических признаков у крыс основной ($n = 12$) и контрольной ($n = 12$) групп на 10-е сутки эксперимента

● **Figure 4.** Dynamics of certain histological features in treatment group rats ($n = 12$) and control group rats ($n = 12$) on Day 10 of the experiment



● **Рисунок 5.** Динамика ряда гистологических признаков у крыс основной ($n = 12$) и контрольной ($n = 12$) групп на 15-е сутки эксперимента

● **Figure 5.** Dynamics of certain histological features in treatment group rats ($n = 12$) and control group rats ($n = 12$) on Day 15 of the experiment



сти тканей перфорированной барабанной перепонки. На 10-е сут. во всех 12 препаратах крыс основной группы визуализировали участки неоваскуляризации, полнокровные сосуды и обширные поля фибробластов, в отличие от 12 препаратов крыс контрольной группы, где признаки фибробластной инфильтрации визуализировали лишь в 4 случаях, а участки неоваскуляризации – ни в одном наблюдении ($p \leq 0,05$). Как известно, фибробласты представляют собой динамичную и разностороннюю популяцию клеток мезенхимального происхождения, участвующих в регенеративных процессах. Они отвечают за синтез и депонирование компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и эластин, формирующие волокна, а также протеогликаны и гликопротеиды основного аморфного вещества. Благодаря фибробластам другие клетки способны оседать и мигрировать вдоль трехмерной опоры и тем самым создавать органо-специфичную архитектуру тканям. Кроме того, фибробласты производят биоактивные молекулы, которые участвуют в ангиогенезе и восстановлении тканей [23]. Образование новых

кровеносных сосудов необходимо для роста и питания тканей [24], поэтому признаки неоваскуляризации и фибробластной инфильтрации служат признаками начала регенерации тканей под влиянием ПКОТФР уже на 10-е сут. эксперимента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно уверенно говорить, что более раннюю и полную регенерацию поврежденных тканей барабанной перепонки в условиях ее травматической перфорации отметили у крыс основной группы под влиянием ПКОТФР. У крыс основной группы визуализировали более организованные коллагеновые волокна, наличие базофильных лейкоцитов, признаки неоваскуляризации и обширные поля фибробластов.



Поступила / Received 18.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2020

Принята в печать / Accepted 07.10.2020

Список литературы

1. Гаров Е.В., Крюков А.И., Зеленкова В.Н., Сидорова Н.Г., Калошина А.С. Атипичное течение воспаления в среднем ухе. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(4):9–15. doi: 10.17116/otorino20178249-15.
2. Гуров А.В., Ельчанинов А.В., Мурзаханова З.В. Применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитами факторами роста, при экспериментальной перфорации барабанной перепонки. *Медицинский совет*. 2019;(20):108–114. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-108-114.
3. 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>.
4. Feidt H., Federspil P. Personal studies on the current spectrum of pathogenic bacteria in otitis externa and chronic otitis media. *Laryngorhinotologie*. 1989;68(7):401–406. doi: 10.1055/s-2007-998363.
5. Амонов Ш.Э., Саидов С.Х., Амонов А.Ш. Комплексная диагностика экссудативного среднего отита у детей. *Российская оториноларингология*. 2012;(5):14–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18410624>.
6. Семенов Ф.В. Оториноскопическое обследование больных с патологией среднего уха. *Вестник оториноларингологии*. 2001;(4):48–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19730876>.
7. Крюков А.И., Гуров А.В., Ельчанинов А.В., Мурзаханова З.В., Муратов Д.Л. Применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитами факторами роста, при экспериментальной перфорации барабанной перепонки. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):17–21. doi: 10.17116/otorino20198406117.
8. Gans H. Nachbehandlung und Nachsorge bei Operationen am Ohr. *HNO Praxis Heute*. 1994;36(5):41–62. doi: 10.1007/978-3-642-78791-1_3.
9. Кротов Ю.А. Мирингопластика при обширных перфорациях барабанной перепонки. *Вестник оториноларингологии*. 2001;(5):57–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29987753>.
10. Onal K., Kazikdas K.C., Uğuz M.Z., Gursoy S.T., Gokce H. 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.
11. Xu Z. Analysis on characters of 220 cases of tympani membrane perforated. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2001;17(1):28–62. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12533889>.
12. Gilbert T.W., Freund J.M., Badyalak S.F. Quantification of DNA in biologic scaffold materials. *J Surg Res*. 2009;152(1):135–139. doi: 10.1016/j.jss.2008.02.013.
13. Гуров А.В., Михалева Л.М., Гордиенко М.В., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В., Муратов Д.Л. Современные методы оценки морфофункционального состояния различных органов и тканей в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2019;(8):43–47. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-43-47.
14. 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: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24361078>.
15. Гончарова О.Г., Попова Л.П. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы при операциях на среднем ухе. *Российская оториноларингология*. 2009;(1):67–70. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14565095>.
16. Hajioannou J.K., Bizaki A., Fragiadakis G., Bourolas C., Spanakis I., Chlouverakis G. Optimal time for nasal packing removal after septoplasty. A comparative study. *Rhinology*. 2007;45(1):68–71. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/17432074/Optimal-time-for-nasal-packing-removal-after-septoplasty-A-comparative-study>.
17. Eppley B., Pietrzak W., Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(6):147e–159e. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17051095/>.
18. Yaşar M., Kaya A., Karaman H., Kavugudurmaz M., Polat H., Sağit M., Özcan İ. Potential Curative Role of Hypericum Perforatum in an Experimental Rat Model of Tympanic Membrane Perforation. *J Int Adv Otol*. 2016;12(3):252–256. doi: 10.5152/iao.2016.1612.
19. Weyrich A.S., Schwartz H., Kraiss L.W., Zimmerman G.A. Protein synthesis by platelets: historical and new perspectives. *J Thromb Haemost*. 2009;7(2):241–246. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03211.x.
20. Anitua E., Andia I., Sanchez M., Azofra J., del Mar Zaldueño M., de la Fuente M. et al. 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.
21. Karataylı Özgürsoy S., Tunçkaşık M., Tunçkaşık F., Akincioğlu E., Doğan H., Kocatürk S. Platelet-Rich Plasma Application for Acute Tympanic Membrane Perforations. *J Int Adv Otol*. 2017;13(2):195–199. doi: 10.5152/iao.2016.2533.
22. Ayala-Montes de Oca A., Alla S.N., López-Valdés J.C. Effectiveness of topical phenytoin therapy versus platelet-rich plasma for tympanic perforations closure: Comparative study. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2016;79(4):183–188. doi: 10.1016/j.hgmx.2016.05.006.
23. Costa-Almeida R., Soares R., Granja P.L. Fibroblasts as maestros orchestrating tissue regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(1):240–251. doi: 10.1002/term.2405.
24. Hinck A.P., Mueller T.D., Springer T.A. Structural Biology and Evolution of the TGF- β Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(12):a022103. doi: 10.1101/cshperspect.a022103.

References

- Garov E.V., Kryukov A.I., Zelenkova V.N., Sidorina N.G., Kaloshina A.S. Atypical inflammation of the middle ear. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(4):9–15. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino20178249-15.
- Gurov A.V., El'chaninov A.V., Murzakhanova Z.V. Application of blood plasma enriched with platelet derived growth factors in 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.
- 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>.
- Feidt H., Federspil P. Personal studies on the current spectrum of pathogenic bacteria in otitis externa and chronic otitis media. *Laryngorhinootologie*. 1989;68(7):401–406. doi: 10.1055/s-2007-998363.
- Amonov Sh.E., Saidov S.H., Amonov A.Sh. Comprehensive diagnosis of exudative otitis media in children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2012;(5):14–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18410624>.
- Semenov F.V. Otomicroscopic examination of patients with middle ear pathology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2001;(4):48–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19730876>.
- Kryukov A.I., Gurov A.V., El'chaninov A.V., Murzakhanova Z.V., Muratov D.L. The use of blood plasma enriched with platelet growth factors during experimental perforation of the tympanic membrane. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(6):17–21. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino20198406117.
- Gans H. Nachbehandlung und Nachsorge bei Operationen am Ohr. *HNO Praxis Heute*. 1994;36(5):41–62. doi: 10.1007/978-3-642-78791-1_3.
- Krotov Yu.A. Myringoplasty with extensive perforations of the tympanic membrane. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2001;(5):57–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29987753>.
- Onal K., Kazikdas K.C., Uğuz M.Z., Gursay S.T., Gokce H. 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.
- Xu Z. Analysis on characters of 220 cases of tympani membrane perforated. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2001;17(1):28–62. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12533889>.
- Gilbert T.W., Freund J.M., Badyak S.F. Quantification of DNA in biologic scaffold materials. *J Surg Res*. 2009;152(1):135–139. doi: 10.1016/j.jss.2008.02.013.
- Gurov A.V., Mikhaleva L.M., Gordienko M.V., Ermolaev A.G., Murzakhanova Z.V., Muratov D.L. Modern methods of assessment of morphofunctional state of various organs and tissues in otolaryngology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(8):43–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-43-47.
- Khelminskaya N.M., Kravets V.I., Goncharova A.V., Krasnov N.M. On efficiency and prospects of use of blood plasma in complex substitution and limitation of bone defects of jaws. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*. 2015;(3):199–202. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24361078>.
- Goncharova O.G., Popova L.P. The use of platelet-rich autoplasm in middle ear surgery. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2009;(1):67–70. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14565095>.
- Hajioannou J.K., Bizaki A., Fragiadakis G., Bouriolis C., Spanakis I., Chlouverakis G. Optimal time for nasal packing removal after septoplasty. A comparative study. *Rhinology*. 2007;45(1):68–71. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/17432074/Optimal-time-for-nasal-packing-removal-after-septoplasty-A-comparative-study>.
- Eppley B., Pietrzak W., Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(6):147e–159e. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17051095/>.
- Yaşar M., Kaya A., Karaman H., Kavugudurmaz M., Polat H., Sağıt M., Özcan İ. Potential Curative Role of Hypericum Perforatum in an Experimental Rat Model of Tympanic Membrane Perforation. *J Int Adv Otol*. 2016;12(3):252–256. doi: 10.5152/iao.2016.1612.
- Weyrich A.S., Schwartz H., Kraiss L.W., Zimmerman G.A. Protein synthesis by platelets: historical and new perspectives. *J Thromb Haemost*. 2009;7(2):241–246. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03211.x.
- Anitua E., Andia I., Sanchez M., Azofra J., del Mar Zaldueño M., de la Fuente M. et al. 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.jorthres.2004.08.015.
- Karataylı Özgürsoy S., Tunçkaşık M., Tunçkaşık F., Akıncioğlu E., Doğan H., Kocatürk S. Platelet-Rich Plasma Application for Acute Tympanic Membrane Perforations. *J Int Adv Otol*. 2017;13(2):195–199. doi: 10.5152/iao.2016.2533.
- Ayala-Montes de Oca A., Alla S.N., López-Valdés J.C. Effectiveness of topical phenytoin therapy versus platelet-rich plasma for tympanic perforations closure: Comparative study. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2016;79(4):183–188. doi: 10.1016/j.hgmx.2016.05.006.
- Costa-Almeida R., Soares R., Granja P.L. Fibroblasts as maestros orchestrating tissue regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(1):240–251. doi: 10.1002/term.2405.
- Hinck A.P., Mueller T.D., Springer T.A. Structural Biology and Evolution of the TGF- β Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(12):a022103. doi: 10.1101/cshperspect.a022103.

Информация об авторах:

Крюков Андрей Иванович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; заведующий кафедрой оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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, профессор кафедры оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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

Бахтин Артур Александрович, к.м.н., руководитель отдела, заведующий отделением патологической анатомии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр оториноларингологии медико-биологического агентства»; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: otolar@fmbamail.ru

Мурзаханова Зульфия Ваизовна, аспирант кафедры оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский 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:

Andrey I. Kriukov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Worker of Science of RF, Director, State Budgetary Healthcare Institution "Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute" Department of Health Care of the City of Moscow; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; Head of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Alexander V. Gurov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: alex9999@inbox.ru

Arthyr A. Bakhtin, Cand. of Sci. (Med.), Head of Division, Head of Department of Pathological Anatomy, Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency"; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: otolar@fmbamail.ru

Zulfiya V. Murzakhanova, postgraduate student, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: z-u-l-4-i-k@mail.ru

Возможности 24-часовой рН-импедансометрии пищевода в диагностике ГЭРБ-ассоциированных заболеваний гортани

С.В. Старостина✉,
e-mail: starostina_sv@inbox.ru
В.М. Махов

О.А. Сторонова
А.В. Большаков
И.В. Куприна

А.С. Трухманов
В.Т. Ивашкин

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения пациентов с данной патологией, по-прежнему остаются актуальной проблемой медицины и обуславливают повышенное внимание клиницистов и исследователей. В некоторых случаях больные с ГЭРБ не предъявляют типичных жалоб на изжогу, регургитацию; заболевание может манифестировать внепищеводными проявлениями, такими как хронический кашель, охриплость, рефлюкс-ларингит, и другими, обусловленными наличием ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР) – воспаления слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного и респираторного трактов с возможными морфологическими изменениями, связанными с прямым и непрямым (рефлекторным) воздействием гастроудоденального рефлюксата. Возникновение ЛФР возможно вследствие нарушения двигательной функции пищевода и недостаточности верхнего пищеводного сфинктера, а также снижения тонуса мышц глотки.

Наиболее доступными методами диагностики ЛФР являются регистрация жалоб по данным опросника «Индекс симптомов рефлюкса», оценка клинично-функционального состояния гортани с помощью визуально-аналоговой шкалы рефлюксных признаков. Положительный ответ на эмпирическое назначение ингибиторов протонной помпы в комбинации с прокинетики и определение содержания пепсина в слюне также могут являться альтернативными методами диагностики. На сегодняшний день 24-часовая рН-импедансометрия – метод, позволяющий наиболее точно диагностировать все типы рефлюксов независимо от значения рН, верифицировать высокий рефлюкс в комбинации с его физическими свойствами, а также оценить время химического и объемного пищевода клиренса. Помимо выполнения эзофагогастроудоденоскопии, применение данного метода показано у пациентов с подозрением на внепищеводные проявления ГЭРБ.

В статье приведены клинические примеры пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, описываются возможности 24-часовой рН-импедансометрии пищевода в диагностике ЛФР и рефлюкс-ассоциированных заболеваний гортани.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ларингофарингеальный рефлюкс, 24-часовая рН-импедансометрия, доброкачественные заболевания гортани, предраковые заболевания гортани

Для цитирования: Старостина С.В., Махов В.М., Сторонова О.А., Большаков А.В., Куприна И.В., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Возможности 24-часовой рН-импедансометрии пищевода в диагностике ГЭРБ-ассоциированных заболеваний гортани. *Медицинский совет.* 2020;(16):62–72. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-62-72.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Capability of 24-hour esophageal pH-impedance monitoring in the diagnosis of GERD-associated laryngeal diseases

Svetlana V. Starostina✉,
e-mail: starostina_sv@inbox.ru
Valery M. Makhov

Olga A. Storonova
Alexander V. Bolshakov
Irina V. Kuprina

Alexander S. Trukhmanov
Vladimir T. Ivashkin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD), despite the improvement of methods of diagnosis and treatment of patients with this pathology, still remain an urgent problem of medicine and cause increased attention of clinicians and researchers. In some cases, patients with GERD do not present typical complaints of heartburn, regurgitation; the disease may manifest extraesophageal manifestations, such as chronic cough, hoarseness, reflux laryngitis, and others caused by the presence of laryngopharyngeal reflux (LFR) – inflammation of the mucous membrane of the upper digestive and respiratory tracts with possible morphological changes associated with direct and indirect (reflex) exposure to gastroduodenal reflux. The occurrence of LFR is possible due to a violation of the motor function of the esophagus and insufficiency of the upper esophageal sphincter, as well as a decrease in the tone of the pharyngeal muscles.

The most accessible methods of diagnosis of LFR are registration of complaints according to the questionnaire “index of reflux symptoms”, assessment of the clinical and functional state of the larynx using a visually analog “scale of reflux signs”. A positive response to the empirical use of proton pump inhibitors in combination with prokinetics and determination of pepsin content in

saliva can also be alternative diagnostic methods. To date, 24-hour pH-impedance monitoring is a method that allows the most accurate diagnosis of all types of reflux, regardless of the pH value, to verify high reflux in combination with its physical properties, as well as to estimate the time of chemical and volumetric esophageal clearance. In addition to performing esophagogastroduodenoscopy, the use of this method is indicated in patients with suspected extraesophageal manifestations of GERD.

The article presents clinical examples of patients with extraesophageal manifestations of GERD, describes the possibilities of 24-hour pH-impedance monitoring of the esophagus in the diagnosis of LFR and reflux-associated diseases of the larynx.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, laryngopharyngeal reflux, 24-hour intra-esophageal pH-impedance monitoring, benign laryngeal diseases, precancerous laryngeal diseases

For citation: Starostina S.V., Makhov V.M., Storonova O.A., Bolshakov A.V., Kuprina I.V., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Capability of 24-hour esophageal pH-impedance monitoring in the diagnosis of GERD-associated laryngeal diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):62–72. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-62-72.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема высокой распространенности, особенностей течения и вариабельности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) является одной из наиболее актуальных в современной медицине. Симптоматический, обусловленный забросом желудочного или желудочно-дуоденального содержимого в пищевод, известен давно, однако как самостоятельная нозология гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь была выделена лишь в 1997 г. на междисциплинарном конгрессе в Генвале (Бельгия) и в том же году на VI Европейской гастроэнтерологической неделе была признана Европейским обществом гастроэнтерологов болезнью XXI в. [1, 2].

ГЭРБ является широко распространенным заболеванием с отчетливой тенденцией к увеличению заболеваемости и частоты осложнений, таких как пептическая стриктура, пищеводные кровотечения, обусловленные эрозиями и язвами его дистального отдела, развитие пищевода Баррета и в ряде случаев аденокарциномы пищевода [3–5]. Согласно последним крупным эпидемиологическим исследованиям рост заболеваемости характерен для Западно-Европейской и Северо-Американской популяций, где распространенность ГЭРБ достигает 27,8 и 25,9% соответственно [5], а в России, по данным многоцентрового эпидемиологического исследования распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (МЭГРЕ), – около 13,3% [6]. Повышение заболеваемости ГЭРБ связано с тенденцией к увеличению среди населения людей с избыточной массой тела (ИМТ > 25) и ожирением (ИМТ > 30), что является доказанным фактором риска развития болезни. Повышение индекса массы тела приводит к увеличению внутрибрюшного давления, способствующего образованию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, что повышает вероятность развития эрозивных форм ГЭРБ [7, 8].

ГЭРБ – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка, а иногда и двенадцатиперстной кишки, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, повреждению

слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагит), а у части больных – цилиндроклеточной метаплазии [7].

В соответствии с Монреальской классификацией клинических проявлений ГЭРБ [9], выделяют пищеводные и внепищеводные проявления заболевания. Пищеводные проявления включают в себя типичный симптомокомплекс рефлюкса и синдром некардиальной боли в груди, а также синдромы, при которых, помимо жалоб, у пациента имеются эндоскопические признаки заболевания: эзофагит, пищевод Баррета, стриктуры и др. К типичным симптомам рефлюкса относятся изжога, отрыжка, срыгивание, одинофагия.

К внепищеводным проявлениям ГЭРБ относят оториноларингологический, бронхолегочный и стоматологический синдромы. Среди симптомов и синдромов можно выделить те, связь которых с ГЭРБ основана на достаточно убедительных клинических доказательствах (хронический кашель, связанный с рефлюксом; хронический ларингит, вызываемый ларингофарингеальным рефлюксом; бронхиальная астма и эрозии эмали зубов), и те, связь которых с ГЭРБ лишь предполагается (фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит) [9].

Отрыжка возникает у 52% больных с ГЭРБ, ее усиление наблюдается, как правило, после еды и приема газированных напитков [7, 10]. Гастральная отрыжка возникает вследствие активации рецепторов стенки желудка при его перерастяжении воздухом [11, 12] и содержит микрочастицы рефлюктата: соляную кислоту, пепсин, желчь. Последние оказывают патологическое действие на ткани верхнего отдела пищеварительного тракта [4]. Срыгивание обуславливается возникновением волны антиперистальтики на фоне снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера и характеризует более выраженные двигательные нарушения функции пищевода и желудка [1, 13]. Таким образом, отрыжка и регургитация, вероятно, могут способствовать возникновению ларингофарингеального рефлюкса.

Защитный механизм, устраняющий изменения интраэзофагеального pH, возникающие в результате рефлюкса, называется пищеводным клиренсом, который состоит из двух компонентов – объемного (механического) и химического клиренса. Эффективность объемного клиренса напрямую зависит от первичной и вторичной перисталь-

тики пищевода, а химического – от процесса слюноотделения и состава слюны (содержащиеся в слюне бикарбонаты нейтрализуют кислое содержимое). Кроме того, важная защитная роль отводится муцину, содержащемуся в слизистом слое пищевода [14].

КЛИНИКА ЛФР

С внепищеводными симптомами ГЭРБ, обуславливающими разнообразие клинических проявлений, сталкиваются врачи различных специальностей, что объясняет повышенное внимание клиницистов и исследователей к этому заболеванию [2, 15–17].

Внепищеводные ларингологические проявления ГЭРБ развиваются либо вследствие прямого воздействия рефлюктата при возникновении ларингофарингеального рефлюкса, либо за счет реализации рефлексных механизмов (эзофагобронхиальный рефлекс) [18–20].

По определению Американской академии отоларингологии, ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) – это состояние воспаления слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного и респираторного трактов, связанное с прямым и непрямым (рефлексным) воздействием гастродуоденального рефлюктата, которое может вызывать морфологические изменения слизистой оболочки [18]. Возникновение ЛФР возможно вследствие нарушения двигательной функции пищевода и недостаточности верхнего пищеводного сфинктера, а также снижения тонуса мышц глотки [19, 20]. Полагают, что ЛФР является одной из наиболее часто выявляемых причин хронического воспаления верхних дыхательных путей, но реальные данные по заболеваемости и распространенности трудно оценить, т. к. в настоящее время не разработаны единые диагностические критерии этого состояния [21].

По литературным данным, более 50% пациентов с рефлюксной болезнью предъявляют жалобы, указывающие на внепищеводные проявления заболевания [22].

ProGERD – это одно из самых масштабных исследований, посвященное изучению прогрессирования ГЭРБ в течение 5-летнего наблюдения больных и сравнению распространенности внепищеводных симптомов среди пациентов с неэрозивной и эрозивной формами заболевания. В проспективное мультицентровое открытое когортное исследование ProGERD были включены 6 215 больных (3 303 мужчины, 2 912 женщин). До лечения оценивалось наличие у пациентов жалоб на изжогу, регургитацию, хронический кашель, ларингит, боль в грудной клетке, астму. К симптомам заболевания гортани были отнесены хроническая осиплость голоса, боль в горле, постоянное желание откашляться, ощущение кома в горле. В целом данные о наличии внепищеводных проявлений ГЭРБ были получены в 32,8% случаев, причем распространенность достоверно выше наблюдалась в группе больных эрозивной формой заболевания (30,5% НЭРБ против 34,9% ЭРБ, $p = 0,0002$, ОШ = 1,22 (1,09, 1,35)). Ларингеальные симптомы выявлялись у 10,4% больных, а также чаще наблюдались в группе ЭРБ ($p = 0,0234$, ОШ = 1,21 (1,03, 1,42)). Была выявлена связь развития внепищевод-

ных проявлений ГЭРБ с возрастом ($p = 0,0414$, ОШ = 1,14 (1,01, 1,30)), продолжительностью заболевания более года ($p = 0,0006$, ОШ = 1,40 (1,16, 1,70)), повышением индекса массы тела > 25 ($p = 0,073$, ОШ = 0,79 (0,66, 0,94)) и курением ($p = 0,0237$, ОШ = 0,82 (0,68, 0,97)). Таким образом, авторами был сделан вывод о широком распространении внепищеводных проявлений у больных ГЭРБ, причем достоверно чаще в группе с эрозивным эзофагитом [22].

Кроме того, в некоторых случаях пациенты с ГЭРБ не предъявляют типичные жалобы на изжогу, регургитацию; а заболевание может манифестировать внепищеводными проявлениями, такими как хронический кашель, ларингит, астма, обусловленными наличием ЛФР [4, 19, 23], что требует проведения дополнительных методов диагностики, о чем речь пойдет ниже.

По некоторым данным, ларингофарингеальные симптомы наблюдаются в 82,6% случаев у пациентов с оториноларингологическими проявлениями ГЭРБ [3]. Они включают в себя дисфонию, периодический кашель, ощущение кома в горле, дисфагию, ощущение застоя слизи в глотке и вызванное этим желание откашляться или поло-ска-ть горло, ларингоспазм [24, 25].

Характерные рефлюкс-ассоциированные изменения связаны с агрессивным действием желудочного содержимого на слизистую оболочку гортани, близкой ко входу в пищевод, т. е. в области межчерпаловидной и задней трети голосовых складок. Кислотность желудочного сока в совокупности с разрушающим действием пепсина и желчных кислот, протеолитическая активность которых усиливается при снижении pH, является главным фактором повреждения тканей, которое усугубляется более низким содержанием фермента карбоангидразы в слизистой оболочке гортани по сравнению с таковым в пищеводе; в 64% случаев отмечается его отсутствие [26], обуславливающее большее время инактивации желудочного рефлюктанта в гортани [19]. Как следствие, ацидопептическая активность и длительная экспозиция желудочного содержимого быстро приводит к поражению слизистой оболочки гортани и обуславливает возможность появления гортанных жалоб без сопутствующего характерного признака ГЭРБ – изжоги [27].

Типичным проявлением поражения гортани, выявляемого у пациентов по данным видеоларингостробоскопии и ассоциируемого с ЛФР, является т. н. задний ларингит, эндоскопическими признаками которого являются пастозность, отечность и гиперплазия слизистой оболочки межчерпаловидной и задних отделов голосовых складок [28]. Крайней степенью таких изменений считается пахидермия гортани – ограниченная форма хронического гиперпластического ларингита с участками гиперкератоза. Заболевание относится к группе дискератозов, проявляется белесоватой гипертрофией слизистой оболочки межчерпаловидной и – реже – голосовых складок, расценивается как предраковое [28, 29]. Этиология заболевания до конца не изучена. Рефлюксная теория на данный момент считается наиболее актуальной: классическая антирефлюксная терапия, назначаемая для коррек-

ции основных проявлений ГЭРБ, улучшает клиническое состояние гортани приблизительно в 60% случаев, а в 17% приводит к полному регрессу жалоб [30]. Недостаточность или отсутствие эффекта от консервативной терапии рефлюксной болезни со стороны гортани, предположительно, объясняется потерей способности пахидермии к обратному развитию в определенный период времени. Нередко патологический процесс в межчерпаловидной области остается незамеченным, т. к. основное внимание при ларингоскопии уделяется состоянию голосовых складок, которые реже вовлекаются в патологический процесс, что может привести к диагностическим ошибкам [28].

Отмечается частая встречаемость ЛФР у пациентов с полипами голосовых складок, а также гранулемами гортани, которые являются основными причинами стойкой дисфонии [31]. Антирефлюксная терапия в сочетании с фонопедией является главным методом лечения гранул гортани; хирургическое лечение показано лишь при больших размерах гранулемы с целью морфологической верификации и освобождения просвета голосовой щели [32]; лечение же полипов – исключительно хирургическое. Комплексная терапия ГЭРБ, включающая ингибиторы протонной помпы, прокинетики и антацидные препараты, способна повысить эффективность хирургического лечения, снижая число рецидивов [31].

По мнению отечественного фониатра Ф.Ф. Заседателева, пахидермия гортани является роковой болезнью для певцов, т. к. изменения слизистой оболочки межчерпаловидной области влекут в дальнейшем изменения в мышечном аппарате гортани, что негативно сказывается на голосовой функции [33]. Отрицательное влияние ЛФР на процесс голосообразования обусловлено снижением тонуса голосовых складок преимущественно в задней трети, снижением амплитуды колебания голосовых складок, обильным слизистым отделяемым, а также уменьшением эффекта «слизистой волны», выявляемым по данным стробоскопии. Такие изменения приводят к изменению акустических параметров голоса, что особенно чувствительно для лиц голосоречевых профессий [34, 35]. Ассоциированное с ЛФР ухудшение характеристик голоса – снижение времени максимальной фонации, уменьшение силы голоса в среднем около 15 дБ, нерегулярность закрытия голосовой щели, голосовое дрожание, сужение динамического и уменьшение речевого диапазонов – в ряде случаев вызывает снижение или временную потерю трудоспособности профессионалами певческого голоса [34].

ДИАГНОСТИКА ЛФР

Наиболее доступным методом диагностики ЛФР и обусловленного им поражения гортани является регистрация жалоб по данным опросника «Индекс симптомов рефлюкса» (ИСР) по Кауфману, а также оценка клинко-функционального состояния гортани при помощи визуально-аналоговой шкалы рефлюксных признаков (ШРП) по Belafski et al. [28, 36].

Субъективная шкала «ИСР» разработана с целью систематизации гортанных симптомов и возможности предварительной диагностики ЛФР. Шкала предложена Кауфманом в 2001 г. и оценивает выраженность каждого из симптомов рефлюкса от 0 до 5 баллов, а суммарные 13 баллов трактуется как положительный результат (табл. 1) [4, 37].

● **Таблица 1.** Шкала «ИСР» по Кауфману (2001)

● **Table 1.** ISR (Reflux Symptom Index) Scale proposed by Kauffmann (2001)

Название симптома	Оценка симптома ЛФР в баллах					
	0	1	2	3	4	5
Дисфония, голосовая утомляемость						
Першение и желание полоскать горло						
Обильное количество слизи в горле						
Затруднение при глотании еды, жидкости, таблеток						
Кашель после принятия пищи или в положении лежа						
Затруднение дыхания, удушье						
Постоянный мучительный кашель						
Ощущение комка в горле						
Изжога, отрыжка кислым, боль за грудиной						

ШРП, предложенная Belafski et al., позволяет оценить клинко-функциональное состояние гортани при помощи регистрации и балльной оценки характерных рефлюкс-ассоциированных изменений гортани, полученных по данным видеостробоскопии, и дополняет субъективную шкалу Кауфмана (табл. 2). Максимальное количество баллов по такой шкале 26; при наличии у пациента 7 и более баллов можно утверждать о наличии ЛФР с вероятностью

● **Таблица 2.** ШРП по Belafski et al. (2001)

● **Table 2.** Reflux Finding Score (RFS) proposed by Belafski et al. (2001)

Название симптома	Оценка симптома ЛФР в баллах
Отек подскладкового пространства	0 – нет; 2 – есть
Облитерация желудочков гортани	0 – нет; 2 – частичная; 4 – полная
Эритема/гиперемия слизистой оболочки гортани	0 – нет; 2 – только межчерпаловидное пространство; 4 – диффузная
Гиперемия/отек голосовых складок	0 – нет; 1 – легкий; 2 – умеренный; 3 – тяжелый; 4 – полиповидный
Диффузный отек гортани	0 – нет; 1 – легкий; 2 – умеренный; 3 – тяжелый; 4 – обструктивный
Гипертрофия межчерпаловидной складки	0 – нет; 1 – легкая; 2 – умеренная; 3 – тяжелая; 4 – обструктивная
Наличие гранулем	0 – нет; 2 – есть
Утолщение эндоларингеальной слизистой	0 – нет; 2 – есть

до 95% [4, 37]. Данная шкала позволяет оценить эффективность проведенного лечения и обладает высокой чувствительностью; по мнению некоторых авторов, результат может коррелировать с данными суточной рН-импедансометрии [17, 37].

Косвенным методом подтверждения диагноза «ЛФР» является улучшение клинко-функционального состояния гортани и регресс жалоб пациента в ответ на эмпирическое назначение ингибиторов протонной помпы и прокинетики. Положительный ответ на такую терапию может являться альтернативным диагностическим методом [38]. Отмечаемая на фоне антирефлюксной терапии положительная динамика клинко-функционального состояния гортани сочетается с положительными изменениями основных акустических показателей, однако подчеркивается необходимость длительной поддерживающей терапии ИПП в связи с возвращением дисфонии после отмены антирефлюксной терапии [34].

Таким образом, в типичных случаях диагностический процесс не представляет значительных сложностей и базируется на жалобах больного, анализе объективных рефлюкс-ассоциированных признаков поражения гортани по данным видеоларингостробоскопии и выявлении характерных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода по данным ЭГДС, являющейся скрининговым методом.

Рентгенологическое исследование пищевода не применяют с целью диагностики ГЭРБ, но оно позволяет выявить и уточнить размеры ГПОД, наличие которой способствует развитию более тяжелого течения заболевания [4, 39, 40]. Кроме того, проведение манометрии пищевода высокого разрешения расширяет возможности в понимании патогенеза ГЭРБ, прогнозировании течения заболевания и вероятности возникновения осложнений при назначении пациентам хирургического антирефлюксного лечения [11, 12]. В высокоспециализированных учреждениях в диагностике ГЭРБ могут быть использованы такие методы, как измерение импеданса слизистой оболочки пищевода, определение содержания пепсина в слюне для исключения ЛФР [7].

Как было сказано выше, в некоторых случаях ГЭРБ может не проявляться типичными симптомами, а манифестировать внепищеводными проявлениями, такими как хронический кашель, ларингит, т. е. обусловленными наличием ЛФР [4, 23]. У пациентов с внепищеводными симптомами ГЭРБ отсутствие изжоги или регургитации наблюдается в 57–94% случаев – с отоларингологическими жалобами, у 43–75% – с хроническим кашлем и у 40–60% – с астмой [25]. Таким пациентам для диагностики как гастроэзофагеального, так и ларингофарингеального рефлюкса необходимо проведение 24-часовой рН-импедансометрии [7, 21, 25, 39, 41, 42].

Следует отметить, что, несмотря на проводимую антисекреторную терапию, в ряде случаев у пациентов продолжают сохраняться симптомы, что может быть связано с персистенцией слабокислых или слабощелочных рефлюксов [41–43].

24-часовая рН-импедансометрия является наиболее точным методом диагностики рефлюксов в пищевод

независимо от значений рН болюса. Применение зондов, имеющих как рН, так и импедансные датчики, позволяет определять кислотность рефлюктата (кислый рН < 4, слабокислый $7 > \text{pH} > 4$, слабощелочной рН > 7), высоту его распространения (нижняя треть, середина или верхняя треть пищевода) и время химического и объемного клиренса. Возможность верифицировать высокие эпизоды рефлюкса в комбинации с его физическими свойствами (жидкость, газ или смешанный) позволяет дополнительно диагностировать у пациентов наличие отрыжки и регургитации [40].

Таким образом, внепищеводные проявления ГЭРБ являются показанием к проведению 24-часовой рН-импедансометрии [41].

В настоящее время существуют различные модификации зондов для рН-импедансометрии, проводимой на приборе отечественного производства «Гастроскан-ИАМ». Наиболее часто применяется зонд с расположением двух рН-датчиков в желудке и одного в пищеводе на уровне 5 см над краем НПС в комбинации с 7 измерительными импедансными сегментами в пищеводе. Нами совместно с разработчиками ЗАО НПП «Исток-Система» (Фрязино) была создана новая конструкция зонда с учетом расположения рН-датчиков в желудке на уровне 13 см ниже НПС, в пищеводе – на высоте 5 и 19 см над краем НПС; 7 измерительных импедансных сегментов в пищеводе на расстоянии 2 см друг от друга (проксимальный на уровне 17 см над краем НПС) (рис. 1). Именно наличие проксимального рН-датчика в пищеводе в комбинации с Z-датчиками в области верхнего пищеводного сфинктера обуславливает диагностическую ценность исследования в отношении ЛФР.

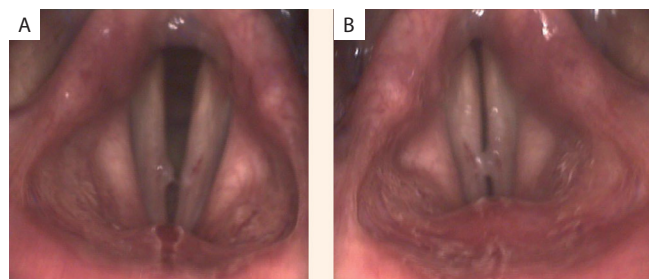
Разработанная конструкция зонда определяет принципиально новые возможности качественной и количественной оценки высоких рефлюксов, а именно: 1) расчет распределения высоких рефлюксов по кислотности на высоте 5 см над краем НПС, 2) расчет распределения высоких рефлюксов по кислотности на высоте 19 см над краем НПС, 3) изменение характера рефлюктата (кислотность) по достижении 19 см от края НПС, 4) изменение характера рефлюктата (физический состав) по достижении 19 см от края НПС, 5) количественное изменение кислотности рефлюктата на высоте 19 см от НПС в единицах рН (ощелачивание или нейтрализация рефлюктата).

Приводим клиническое наблюдение пациента с типичными ларингологическими проявлениями ГЭРБ. Пациент Ф., 39 лет, обратился в оториноларингологическое отделение УКБ №1 с жалобами на ощущение инородного тела в горле, периодическое желание откашляться, прополоскать горло, периодический кашель, умеренную дисфонию и голосовую утомляемость, особенно ранним утром, а также периодическую изжогу, отрыжку кислым, регургитацию, периодическую тошноту. Данные жалобы беспокоят в течение нескольких последних лет, постепенно прогрессируют.

Объективно по данным видеоларингостробоскопии: умеренное инъецирование голосовых складок, на границе их средней и задней третей – симметричные утолще-

ловидной складки застойно инфильтрирована, пастозна; черпалонадгортанные складки умеренно инъецированы (рис. 3А, 3В).

● **Рисунок 3.** Эндоскопическая картина пациентки К. при дыхании (А) и фонации (В): полип правой голосовой складки
● **Figure 3.** Endoscopic presentation of patient K. during breathing (A) and phonation (B): polyp in the right vocal fold



В связи с подозрением на внепищеводные проявления ГЭРБ пациентке К. рекомендовано обследование и лечение в гастроэнтерологическом отделении. Заключение ЭГДС: «Эндоскопическая картина очагового поверхностного гастрита: признаки дискинезии желчевыводящих путей; недостаточность кардии».

Заключение гастроэнтеролога: «Неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; недостаточность кардии; хронический гастродуоденит; дискинезия желчевыводящих путей». Для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения пациентке назначено проведение 24-часовой рН-импедансометрии.

Зонд был введен трансназально, выполнен рентгенологический контроль расположения датчиков. рН-датчик №1 установлен в желудке на уровне 13 см ниже НПС. По данным суточной рН-метрии определяется нормальная

пристеночная концентрация ионов H^+ (рН, вычисленный по средней концентрации ионов H^+ составляет 1,9 единицы) (рис. 4). Буферное действие еды и время консуляции желудка после еды в норме.

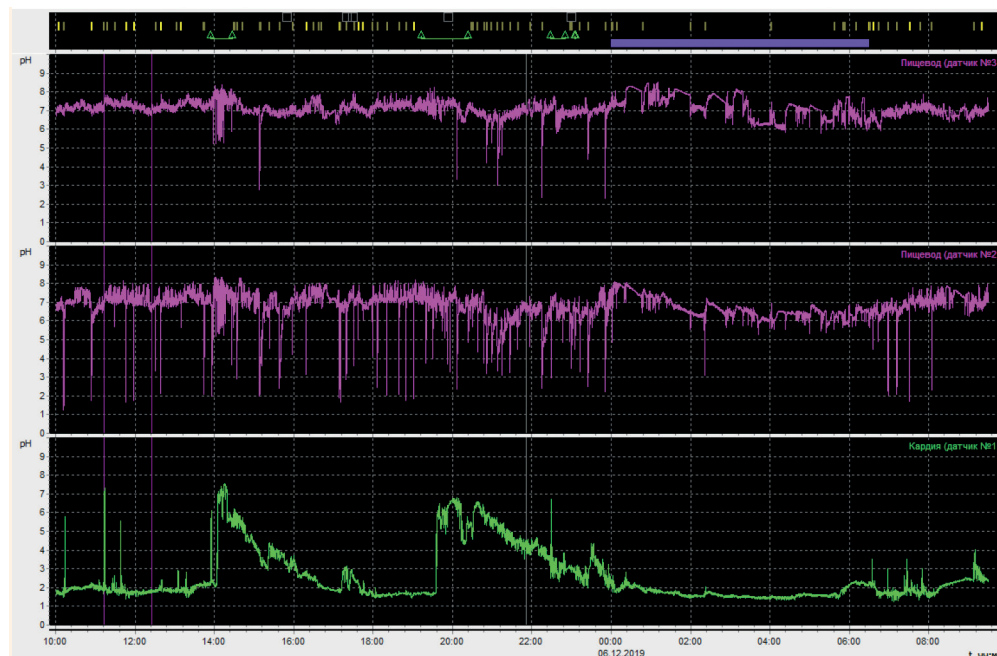
рН-датчик №2 был расположен в пищеводе на высоте 5 см над краем НПС. За время исследования зарегистрировано 32 кратковременных (менее 5 мин) кислых (рН < 4 единиц) ГЭР, возникающих как после еды, так и вне связи с приемом пищи. Из них в ночное время определен один кратковременный кислый ГЭР. Время химического клиренса составило максимально 29 с. Процент времени рН < 4 составляет 1,2 записи исследования, что не превышает норму [44]. Индекс DeMeester в норме.

рН-датчик №3 установлен на уровне 19 см над краем НПС. За время мониторинга было зарегистрировано 4 высоких кислых кратковременных патологических ГЭР, которые возникли вне связи с едой. Время химического клиренса составило максимально 30 с.

По результатам анализа 24-часовой импедансометрии было определено 82 жидких и смешанных ГЭР как кислого (38), так и слабокислого (39) и слабощелочного (5) характера. С точки зрения развития внепищеводных проявлений ГЭРБ имеет значение регистрация у пациентки высоких ГЭР. Из общего числа рефлюксов высоты 19 см над краем НПС достигли 16 (14 жидких и 2 смешанных) рефлюксов.

Если провести качественный и количественный анализ этих 16 рефлюксных эпизодов, учитывая показатели кислотности (рН на проксимальном датчике), высоту распространения и физические характеристики болюса, то обращает внимание, что, находясь на высоте 5 см над краем НПС, рефлюктат имел кислое и слабокислое значение в 13 и 3 случаях соответственно. Достигнув уровня 19 см над краем НПС, показатель рН изменился следующим образом: из 13 эпизодов кислый показатель рН остался

● **Рисунок 4.** Графики рН-метрии пищевода и желудка
● **Figure 4.** Esophageal and gastric pH-meter charts



Нижний – желудок,
средний – пищевод
(рН-датчик на уровне 5 см над краем НПС),
верхний – пищевод (на уровне 19 см над краем НПС).

Вверху:
зеленые треугольники – еда,
синяя линия – положение лежа,
желтые вертикальные линии – количество рефлюксов по данным импедансометрии.

только у 4 рефлюксов, а 8 из них стали слабокислыми, 1 – слабощелочным. Из трех слабокислых рефлюксов по достижении проксимального датчика один остался слабокислым, а два рефлюкса приобрели слабощелочной показатель pH. Кроме того, имея исходные и итоговые показатели pH, мы можем рассчитать изменение кислотности рефлюксов по достижении ими высоты 19 см над краем НПС. Из жидких рефлюксов кислые снизили свою кислотность на 1,5 единицы, слабокислые – на 2,4 единицы, а кислотность смешанных рефлюксов снизилась на 4,2 единицы.

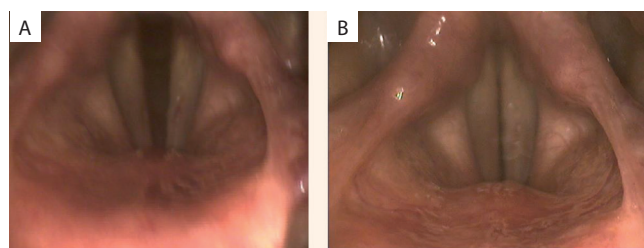
Полученные данные подтверждают, что в процессе продвижения рефлюктата ретроградно в проксимальном направлении от НПС в сторону глотки происходит его ощелачивание за счет контакта со слизью пищевода и слюня. Непосредственное патологическое воздействие на слизистую верхних отделов пищеварительного и респираторного трактов оказывают кислые и преимущественно слабокислые рефлюксы.

Пациентке выполнено удаление новообразования правой голосовой складки в условиях прямой опорной микроларингоскопии (рис. 5А, 5В). Результат патоморфологического исследования – фиброзный полип. Рекомендовано: ингибитор протонной помпы (эзомепразол) по 40 мг внутрь утром за 20 мин до еды в течение 4 нед., затем по 20 мг в течение следующих 4 нед.; итотрида гидрохлорид – по 50 мг 3 раза в день за 20 мин до еды в течение 6 нед.; алгинат-антацидный препарат – 1 саше на ночь 2 мес.

Через 2 мес. после хирургического лечения и проведения антирефлюксной терапии пациентка отметила полный регресс жалоб и восстановление голосовой функции. По данным видеоларингостробоскопии отмечена положительная динамика: голосовые складки серые, при фонации – смыкание на всем протяжении; черпалонадгортанные

● **Рисунок 5.** Эндоскопическая картина пациентки К. при дыхании (А) и фонации (В) через 2 мес. после операции и курса антирефлюксной терапии

● **Figure 5.** Endoscopic presentations of patient K. during breathing (A) and phonation (B) 2 months after surgery and anti-reflux therapy course



складки – без признаков воспаления, застойная инфильтрация слизистой оболочки межчерпаловидной складки значительно уменьшилась. Пациентке рекомендовано дальнейшее наблюдение у гастроэнтеролога и оториноларинголога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выбор правильной лечебной тактики для пациентов с оториноларингологическими проявлениями ГЭРБ обусловлен установлением причинно-следственной связи между возникновением клинических симптомов и наличием ларингофарингеального рефлюкса после тщательного анализа жалоб пациента, данных эндоскопии пищевода и желудка, видеоларингостробоскопии, а также качественной и количественной оценки рефлюксных эпизодов.



Поступила / Received 12.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.08.2020
Принята в печать / Accepted 07.09.2020

Список литературы

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):30–34. Режим доступа: https://rumedo.ru/uploads/sites/2016/pdf/Maiv_2013.pdf.
2. Михайлов А.Н., Римаевский В.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Медицинские новости*. 2011;(8):6–10. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gastroezofagealnaya-reflyuksnaya-bolezнь-2>.
3. Heiko P., Welch H.G. The Role of Overdiagnosis and Reclassification in the Marked Increase of Esophageal Adenocarcinoma Incidence. *J Nat Cancer Inst*. 2005;97(2):142–146. doi: 10.1093/jnci/dji024.
4. Старостина С.В., Махов В.М., Большаков А.В. Роль функционально-анатомических нарушений пищевода и желудка в развитии патологии гортани: обзорная статья. *Consilium Medicum*. 2019;21(11):9–14. doi: 10.26442/20751753.2019.11.190637.
5. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
6. Трухан Д.И., Гришечкина И.А. Актуальные вопросы антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*. 2017;(15):28–35. doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-28-35.
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
8. Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Тактика ведения пациентов с разными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2019;(1):7–12. doi: 10.26442/26583739.2019.1.190242.
9. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1920. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
10. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. (ред.). Избранные лекции по гастроэнтерологии. М.: Медпресс; 2001. 88 с.
11. Григорьев П.Я. Диагностика, лечение и профилактика кислотозависимых заболеваний. *Российский гастроэнтерологический журнал*. 1996;(3):53–65. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1843>.
12. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):11–23. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-11-23.
13. Калягин А.Н. (ред.). *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Материалы научно-практической конференции для врачей, прошедшей в рамках Международной выставки «Сибдздрвоохранение-2004»*. Иркутск: Иркутский гос. мед. ун-т; 2004. 36 с. Режим доступа: https://www.ismu.baikal.ru/src/downloads/2d293892_gerd.pdf.
14. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(5):37–42. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8313>.
15. Дронова О.Б., Каран И.И., Третьяков А.А. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*. М.: БИНОМ; 2014. 192 с.
16. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., Киселев И.Е. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):21–27. doi: 10.17116/terarkh201688221-27.

17. Плотникова Е.Ю. «Маски» гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ларингофарингеальный рефлюкс. *IDoctor*. 2014;6(25):28–31. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7632>.
18. Lechien J.R., Akst L.M., Hamdan A.L., Schindler A., Karkos P.D., Barillari M.R. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160(5):762–782. doi: 10.1177/0194599819827488.
19. Кизим В.В., Юренко Е.А. Ларингофарингеальный рефлюкс: клиника и диагностика. Сообщение 1. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 2014;(1):63–69. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Jvngkh_2014_1_12.
20. Мельник С.М., Лопатин А.С. Расстройства дыхания во сне и гастроэзофагеальная/фаринголарингеальная рефлюксная болезнь: есть ли связь между этими заболеваниями? *Российская ринология*. 2014;22(3):41–45. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9521>.
21. Lechien J.R., Saussez S., Karkos P.D. Laryngopharyngeal reflux disease: clinical presentation, diagnosis and therapeutic challenges in 2018. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;26(6):392–402. doi: 10.1097/MO0.0000000000000486.
22. Jaspersen D., Kulig M., Labenz J., Leodolter A., Lind T., Meyer-Sabellek W. et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(12):1515–1520. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x.
23. Richter J.E. Ear, nose and throat and respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease: an increasing conundrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(9):837–845. doi: 10.1097/00042737-200409000-00004.
24. Плотникова Е.Ю., Краснова М.В., Краснов К.А., Баранова Е.Н. Ларингофарингеальный рефлюкс в гастроэнтерологической практике. *Лечащий врач*. 2014;(2):61–65. Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2014/02/15435897>.
25. Hom C., Vaezi M.F. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment. *Drugs*. 2013;73(12):1281–1295. doi: 10.1007/s40265-013-0101-8.
26. Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014;18(2):184–191. doi: 10.1055/s-0033-1352504.
27. Бойкова Н.Э., Рамазанова Г.А., Красников В.В. Наш опыт лечения экстраэзофагеального рефлюкса препаратом Релцер. В: *Библиотека практического врача. Сборник статей по гастроэнтерологии*. М.; 2006. С. 37–42. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/422>.
28. Pendleton H., Ahlner-Elmqvist M., Olsson R., Hammar O., Jannert M., Ohlsson B. Posterior laryngitis: a disease with different aetiologies affecting health-related quality of life: a prospective case-control study. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2013;13(1):11. doi: 10.1186%2F1472-6815-13-11.
29. Cosway B., Paleri V. Laryngeal dysplasia: an evidence-based flowchart to guide management and follow up. *J Laryngol Otol*. 2015;129(6):598–599. doi: 10.1017/S0022215115000833.
30. Pendleton H., Ahlner-Elmqvist M., Olsson R., Jannert M., Ohlsson B. Posterior laryngitis: A study of persisting symptoms and health-related quality of life. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(1):187–195. doi: 10.1007/s00405-012-2116-2.
31. Кизим В.В., Боечко С.К., Юренко Е.А. Клинико-морфологические проявления ларингофарингеального рефлюкса. *Архів клінічної та експериментальної медицини*. 2011;20(1):37–40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20160438>.
32. Hoffman H.T., Overholt E., Karnell M., McCulloch T.M. Vocal process granuloma. *Head Neck*. 2001;23(12):1061–1074. doi: 10.1002/hed.10014.
33. Дайхес Н.А., Ханамиров А.А., Иванченко Г.Ф. Клинико-функциональное состояние гортани при пахидермии межчерпаловидной области. *Голос и речь*. 2015;(1):4–10. Режим доступа: http://www.golosrech.ru/download/golos_i_rech_1_13_2015.pdf.
34. Шентулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: спорные и нерешенные вопросы. *Клиническая медицина*. 2008;86(6):8–12.
35. Franco R.A., Andrus J.G. Common diagnoses and treatments in professional voice users. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007;40(5):1025–1061. doi: 10.1016/j.otc.2007.05.008.
36. Pokharel M., Shrestha I., Dhakal A., Purbey B., Amatya R.C. Reflux Symptom Index and Reflux Finding Score in Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2016;14(56):332–336. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336421>.
37. Fraser-Kirk K. Laryngopharyngeal reflux: A confounding cause of aerodigestive dysfunction. *Aust Fam Physician*. 2017;46(1):34–39. Available at: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/januaryfebruary/laryngopharyngeal-reflux-a-confounding-cause-of-aerodigestive-dysfunction>.
38. Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014;18(2):184–191. doi: 10.1055/s-0033-1352504.
39. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Справочник по инструментальным исследованиям и вмешательствам в гастроэнтерологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 560 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970430927.html>.
40. Vaezi M.F., Sifrim D. Assessing Old and New Diagnostic Tests for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):289–301. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.040.
41. Трухманов А.С., Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Внутриводная pH-импедансометрия в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(1):3–12. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8988>.
42. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Возможности внутриводной pH-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(2):4–16. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6514>.
43. Трухманов А.С., Кайбышева В.О.; Ивашкин В.Т. (ред.). *pH-импедансометрия пищевода*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2013. 18 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6094>.
44. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1–15. doi: 10.1111/nmo.13067.

References

1. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to therapeutic aspects. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):30–34. (In Russ.) Available at: https://rumedo.ru/uploads/sites/2016/pdf/Maiv_2013.pdf.
2. Mikhailov A.N., Rimashevsky V.B. Gastroesophageal reflux disease. *Meditsinskii novosti = Medical News*. 2011;(8):6–10. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gastroezofagealnaya-reflyuksnaya-bolez-n-2>.
3. Heiko P., Welch H.G. The Role of Overdiagnosis and Reclassification in the Marked Increase of Esophageal Adenocarcinoma Incidence. *J Nat Cancer Inst*. 2005;97(2):142–146. doi: 10.1093/jnci/dji024.
4. Starostina S.V., Makhov V.M., Bolshakov A.V. The role of functional and anatomical disorders of the esophagus and stomach in the development of laryngeal pathology: a review article. *Consilium Medicum*. 2019;21(11):9–14. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.11.190637.
5. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
6. Trukhan D.I., Grishchikina I.A. Actual aspects of anti-secretor therapy of gastroesophageal reflux disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):28–35. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-28-35.
7. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V. et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75–95. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
8. Trukhmanov A.S., Rumiantseva D.E. Tactics of management of patients with various forms of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2019;(1):7–12. (In Russ.) doi: 10.26442/26583739.2019.1.190242.
9. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1920. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
10. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. (eds.). *Selected lectures on gastroenterology*. Moscow: Medpress; 2001. 88 p. (In Russ.)
11. Grigoriev P.Ya. Diagnostics, treatment and prevention of acid-dependent diseases. *Rossiiskii gastroenterologicheskii zhurnal = Russian Gastroenterological Journal*. 1996;(3):53–65. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1843>.
12. Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. High-resolution manometry in clinical practice: analysis of esophageal motor function in accordance with the Chicago classification. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):11–23. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-11-23.
13. Kalyagin A.N. (ed.). *Gastroesophageal reflux disease: Materials of a scientific and practical conference for doctors held within the framework of the international exhibition "Sibdravoochraniye-2004"*. Irkutsk: Irkutsk State Medical University; 2004. 36 p. (In Russ.) Available at: https://www.ismu.baikal.ru/src/downloads/2d293892_gerd.pdf.
14. Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Esophageal mucosa protective factors at the treatment of gastroesophageal reflux disease.

- Clinicheskie perspective gastroenterologii, gepatologii = Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology.* 2014;(5):37–42. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8313>.
15. Dronova O.B., Kagan I.I., Tretyakov A.A. *Gastroesophageal reflux disease.* Moscow: BINOM; 2014. 192 p. (In Russ.)
 16. Livzan M.A., Lapteva I.V., Krolevets T.S., Kiselev I.E. Specific features of gastroesophageal reflux disease associated with obesity and overweight. *Terapevticheskii archive = Therapeutic Archive.* 2016;88(2):21–27. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201688221-27.
 17. Plotnikova E.Yu. "Masks" of gastroesophageal reflux disease. *Laryngopharyngeal reflux disease. I Doctor.* 2014;6(25):28–31. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7632>.
 18. Lechien J.R., Akst L.M., Hamdan A.L., Schindler A., Karkos P.D., Barillari M.R. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(5):762–782. doi: 10.1177/014959819827488.
 19. Kizim V.V., Yurenko E.A. The Laryngopharyngeal reflux: manifestation and diagnostics. *Zhurnal vushnih, nosovih i gorlovih hvorob = Journal of Ear, Nose and Throat Diseases.* 2014;(1):63–69. (In Russ.) Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Jvngkh_2014_1_12.
 20. Mel'nik S.M., Lopatin A.S. Respiratory disorders during sleep and gastroesophageal/laryngopharyngeal reflux disease: Is there a relationship between these diseases? *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology.* 2014;22(3):41–45. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9521>.
 21. Lechien J.R., Saussez S., Karkos P.D. Laryngopharyngeal reflux disease: clinical presentation, diagnosis and therapeutic challenges in 2018. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;26(6):392–402. doi: 10.1097/MOO.0000000000000486.
 22. Jaspersen D., Kulig M., Labenz J., Leodolter A., Lind T., Meyer-Sabellek W. et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1515–1520. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x.
 23. Richter J.E. Ear, nose and throat and respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease: an increasing conundrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(9):837–845. doi: 10.1097/00042737-200409000-00004.
 24. Plotnikova E.Yu., Krasnova M.V., Krasnov K.A., Baranova E.N. Laryngopharyngeal reflux in gastroenterological practice. *Lechashchii vrach = Lechashchiy Vrach Journal.* 2014;(2):61–65. (In Russ.) Available at: <http://www.lvrach.ru/2014/02/15435897>.
 25. Hom C., Vaezi M.F. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment. *Drugs.* 2013;73(12):1281–1295. doi: 10.1007/s40265-013-0101-8.
 26. Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(2):184–191. doi: 10.1055/s-0033-1352504.
 27. Boykova N.E., Ramazanov A.G., Krasnikov V.V. Our experience in the treatment of gastroesophageal reflux drug Racer. In: *Library for practising physicians. Collected articles on gastroenterology.* Moscow; 2006, pp. 37–42. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/422>.
 28. Pendleton H., Ahlner-Elmqvist M., Olsson R., Hammar O., Jannert M., Ohlsson B. Posterior laryngitis: a disease with different aetiologies affecting health-related quality of life: a prospective case-control study. *BMC Ear Nose Throat Disord.* 2013;13(1):11. doi: 10.1186/21472-6815-13-11.
 29. Cosway B., Paleri V. Laryngeal dysplasia: an evidence-based flowchart to guide management and follow up. *J Laryngol Otol.* 2015;129(6):598–599. doi: 10.1017/S0022215115000833.
 30. Pendleton H., Ahlner-Elmqvist M., Olsson R., Jannert M., Ohlsson B. Posterior laryngitis: A study of persisting symptoms and health-related quality of life. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(1):187–195. doi: 10.1007/s00405-012-2116-2.
 31. Kizim V.V., Boenko S.K., Yurenko E.A. Clinico-morphological Implications of the Laryngopharyngeal Reflux. *Arkhiv klinichnoy ta eksperimental'noy meditsini = Archives of Clinical and Experimental Medicine.* 2011;20(1):37–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20160438>.
 32. Hoffman H.T., Overholt E., Karnell M., McCulloch T.M. Vocal process granuloma. *Head Neck.* 2001;23(12):1061–1074. doi: 10.1002/hed.10014.
 33. Dayhes N.A., Hanamirov A.A., Ivanchenko G.F. Clinical and functional state of the larynx with pachydermia in interarytenoid region. *Golos i rech = Voice and Speech.* 2015;1(13):4–10. (In Russ.) Available at: http://www.golosrech.ru/download/golos_i_rech_1_13_2015.pdf.
 34. Sheptulin A.A. Disputable and undecided questions (in memory OF A.L. Grebnev). *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2008;86(6):8–12.
 35. Franco R.A., Andrus J.G. Common diagnoses and treatments in professional voice users. *Otolaryngol Clin North Am.* 2007;40(5):1025–1061. doi: 10.1016/j.otc.2007.05.008.
 36. Pokharel M., Shrestha I., Dhakal A., Purbey B., Amatya R.C. Reflux Symptom Index and Reflux Finding Score in Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2016;14(56):332–336. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336421>.
 37. Fraser-Kirk K. Laryngopharyngeal reflux: A confounding cause of aerodigestive dysfunction. *Aust Fam Physician.* 2017;46(1):34–39. Available at: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/januaryfebruary/laryngopharyngeal-reflux-a-confounding-cause-of-aerodigestive-dysfunction>.
 38. Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(2):184–191. doi: 10.1055/s-0033-1352504.
 39. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. *Handbook of instrumental research and interventions in gastroenterology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 560 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970430927.html>.
 40. Vaezi M.F., Sifrim D. Assessing Old and New Diagnostic Tests for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(2):289–301. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.040.
 41. Trukhmanov A.S., Kaybysheva V.O., Staronova O.A., Ivashkin V.T. Intraesophageal pH-impedance measurement in diagnostics of gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology.* 2014;(1):3–12. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8988>.
 42. Kaybysheva V.O., Staronova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Potentials of intraesophageal pH-impedance measurement in GERD diagnostics. *Rossiiskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;23(2):4–16. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6514>.
 43. Trukhmanov A.S., Kaybysheva V.O.; Ivashkin V.T. (ed.) *pH-impedansometry of the esophagus.* Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2013. 18 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6094>.
 44. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(10):1–15. doi: 10.1111/nmo.13067.

Информация об авторах:

Старостина Светлана Викторовна, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ORCID: 0000-0002-7165-1308; e-mail: starostina_sv@inbox.ru

Махов Валерий Михайлович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ORCID: 0000-0002-0197-8145; e-mail: makhov_doc@mail.ru

Сторонова Ольга Андреевна, к.м.н., врач отделения функциональной диагностики клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ORCID: 0000-0002-0960-1166; e-mail: storonova@yandex.ru

Большаков Александр Васильевич, аспирант кафедры болезней уха, горла и носа, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ORCID: 0000-0001-7966-718X; e-mail: bolshakov.ent@yandex.ru

Куприна Ирина Вячеславовна, к.м.н., врач отделения гастроэнтерологии Университетской клинической больницы №1, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ORCID: 0000-0002-1118-5800; e-mail: kuprinava@rambler.ru

Трухманов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ORCID: 0000-0003-3362-2968; e-mail: troukh@mail.ru

Ивашкин Владимир Трофимович, академик РАН, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ORCID: 0000-0002-6815-6015; e-mail: vt.ivashkin@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Starostina, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of diseases of the ear, nose and throat, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2, Bldg. 4, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; ORCID: 0000-0002-7165-1308; e-mail: starostina_sv@inbox.ru

Valery M. Makhov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty therapy №1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2, Bldg. 4, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; ORCID: 0000-0002-0197-8145; e-mail: makhov_doc@mail.ru

Olga A. Storonova, Cand. of Sci. (Med.), doctor of the Clinic of Internal Diseases Propaedeutic, Gastroenterology and Hepatology of the V.H. Vasilenko, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2, Bldg. 4, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; ORCID: 0000-0002-0960-1166; e-mail: storonova@yandex.ru

Alexander V. Bolshakov, graduate student of the Department of diseases of the ear, nose and throat, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2, Bldg. 4, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; ORCID: 0000-0001-7966-718X; e-mail: bolshakov.ent@yandex.ru

Irina V. Kuprina, Cand. of Sci. (Med.), doctor of the Department of gastroenterology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2, Bldg. 4, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; ORCID: 0000-0002-1118-5800; e-mail: kuprinava@rambler.ru

Alexander S. Trukhmanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propaedeutic, Gastroenterology and Hepatology Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2, Bldg. 4, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; ORCID: 0000-0003-3362-2968; e-mail: troukh@mail.ru

Vladimir T. Ivashkin, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Diseases Propaedeutic, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2, Bldg. 4, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; ORCID: 0000-0002-6815-6015; e-mail: vt.ivashkin@mail.ru

Принципы базисной терапии полипозного риносинусита

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

В.А. Черенкова, ORCID: 0000-0001-9075-6837, e-mail: cherenkova_vika@mail.ru

А.Ю. Молодницкая, ORCID: 0000-0002-3486-2181, e-mail: nas.5@mail.ru

Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

Резюме

Введение. В основе полипозного риносинусита (ПРС) лежит хронический воспалительный гиперпластический процесс в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух (ОНП). По данным консенсуса по биологической терапии ПРС в сочетании с бронхиальной астмой (БА) или без нее, являющегося одним из последних согласительных документов Европейского форума по исследованиям и образованию в области аллергии и заболеваний дыхательных путей (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases, EUFOREA), который был опубликован в декабре 2019 г., условным знаком декомпенсации медикаментозного контроля служат необходимость проведения хирургического лечения или системного введения глюкокортикостероидов (ГКС) из-за активного роста полипов. В настоящий момент базовым лечением пациентов с ПРС является длительное использование интраназальных кортикостероидов (инГКС), что приводит к улучшению качества жизни, в то же время сводя к минимуму риск обострений и осложнений.

Цель исследования. Оценить эффективность базовой терапии интраназального глюкокортикостероида мометазона фуроата в комплексном лечении полипозного риносинусита при его разных фенотипах.

Материалы и методы. Все пациенты с рецидивирующим ПРС были разделены на 3 равные фенотипические группы по 40 человек в каждой: 1-я группа – ПРС без бронхиальной астмы и респираторной аллергии, 2-я группа – ПРС и атопия, 3-я группа – ПРС и неаллергическая бронхиальная астма. Срок наблюдения – 3 года.

Результаты. Использование алгоритма ступенчатой терапии ПРС, динамическое наблюдение этих пациентов оториноларингологом и аллергологом-иммунологом, базовая терапия инГКС с постоянной коррекцией лечения 1 раз в 3 мес. позволило добиться стабилизации воспалительного процесса на всем протяжении дыхательного тракта и снизить потребность в хирургическом лечении.

Вывод. При полипозном риносинусите длительное использование инГКС мометазона фуроата является основным средством базовой противорецидивной терапии и сопровождается клинической эффективностью и отсутствием нежелательных побочных явлений.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, терапия, интраназальные глюкокортикостероиды, цитокины, мометазона фуроат

Для цитирования: Савлевич Е.Л., Черенкова В.А., Молодницкая А.Ю. Принципы базисной терапии полипозного риносинусита. *Медицинский совет*. 2020;(16):73–78. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-73-78.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Basic principles for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps

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

Victoria A. Cherenkova, ORCID: 0000-0001-9075-6837, e-mail: cherenkova_vika@mail.ru

Anastasiia Yu. Molodnitskaia, ORCID: 0000-0002-3486-2181, e-mail: nas.5@mail.ru

Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Tymoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Introduction. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is based on a chronic inflammatory hyperplastic process in the mucosa membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses (SNPs). According to the consensus on the biological treatment of CRSwNP with or without asthma, which is one of the latest consensus documents of the European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA), which was published in December 2019, the need for surgical treatment or systemic administration of corticosteroids due to the active nasal polyps growth are conditional signs for the decompensation of clinical control. Currently, the basic treatment for patients with CRSwNP is the long-term use of intranasal corticosteroids (INCS), which leads to an improvement in the quality of life, while minimizing the risk of exacerbations and complications.

Research purpose. To evaluate the effectiveness of the basic therapy of intranasal glucocorticosteroid mometasone furoate for different phenotypes of CRSwNP.

Methods. All patients with recurrent CRSwNP were divided into 3 equal phenotypic groups of 40 people each: group 1 – CRSwNP without asthma and respiratory allergies, group 2 – CRSwNP + atopy, group 3 – CRSwNP + non-allergic asthma. The observation period was 3 years.

Results. Using the algorithm of stepwise therapy of CRSwNP, dynamic monitoring of these patients by an ENT and an allergist-immunologist, basic therapy with corticosteroids with constant treatment correction once every 3 months, it was possible to stabilize the inflammatory process throughout the respiratory tract and reduce the need for surgical treatment.

Conclusion. With CRSwNP, long-term use of Mometasone furoate INCS is the main drug of basic therapy to minimize the recurrence of nasal polyp growth and is accompanied by clinical efficacy and the absence of adverse side effects.

Keywords: polypoid rhinosinusitis, therapy, intranasal glucocorticosteroids, cytokines, mometasone furoate

For citation: Savlevich E.L., Cherenkova V.A., Molodnitskaia A.Yu. Basic principles for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):73–78. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-73-78.

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

ВВЕДЕНИЕ

В основе полипозного риносинусита (ПРС) лежит хронический воспалительный гиперпластический процесс в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух (ОНП). Хотя было предложено много теорий этиопатогенеза ПРС, ни одна из них не смогла достоверно объяснить процесс образования полипов. Структурной основой развития ПРС считается отек слизистой оболочки, в возникновении которого ключевую роль играют медиаторы воспаления, цитокины и молекулы адгезии [1]. ПРС в большинстве случаев имеет общий с бронхиальной астмой (БА) патофизиологический механизм течения воспаления по Th2-типу, с преобладанием эозинофилов и релизом интерлейкинов IL-4, IL-5, IL-13 [2]. Краеугольным камнем ведения пациентов как с ПРС, так и с БА является постоянное локальное применение глюкокортикостероидов (ГКС), обладающих неспецифическим противовоспалительным эффектом с целью достижения оптимального контроля заболеваний. При неэффективности этой группы препаратов при ПРС проводят короткие курсы системного введения ГКС или оперативное лечение [3]. Основной целью терапии при ведении пациентов с ПРС служит медикаментозный контроль заболевания, что означает увеличение интервала рецидивирования роста ткани полипов на фоне минимальной базисной консервативной терапии. По данным консенсуса по биологической терапии ПРС в сочетании с БА или без нее, являющегося одним из последних согласительных документов Европейского форума по исследованиям и образованию в области аллергии и заболеваний дыхательных путей (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases, EUFOREA), который был опубликован в декабре 2019 г., условными знаками декомпенсации медикаментозного контроля служат необходимость проведения хирургического лечения или системного введения ГКС из-за активного роста полипов [4]. Одновременно при ПРС существует термин «тяжесть заболевания», означающий степень выраженности симптомов хронического воспалительного процесса. Актуальным считается постоянное присутствие у больного в течение 3 мес. заложенности носа, слизисто-гнойных выделений из носа, постназального синдрома, лицевой или головной боли, нарушения обоняния, усталости и нарушения сна.

Согласно этому консенсусу [4], при отрицательной динамике на фоне базисной терапии в настоящий момент существует 5 критериев для принятия решения о проведении биологической антицитокиновой терапии: 1) доказанный 2-й тип воспалительного процесса на основании определения ряда биомаркеров; 2) необходимость в системной терапии ГКС в последние 2 года; 3) значительное ухудшение качества жизни; 4) значительное нарушение обоняния; 5) наличие коморбидной БА. При предшествующей операции на ОНП достаточно иметь 3 критерия при двустороннем ПРС. Пациенты, которые никогда не имели операции на пазухах, должны соответствовать по крайней мере четырем из вышеуказанных критериев, чтобы иметь право на биологическое лечение.

Противопоказанием для проведения биологической терапии являются односторонний процесс, отсутствие признаков воспаления 2-го типа, кистозный фиброз, мукоцеле, подтвержденное иммунодефицитное состояние и личностные качества пациента в виде некомплаентности к предписанной терапии. Также стоит отметить, что наблюдается значительная вариабельность степени ответа на биологическую терапию из-за отсутствия в данный момент валидных диагностических маркеров и клинического опыта применения этой группы препаратов при ПРС. Критериями положительной реакции на этот вид лечения служат: 1) уменьшение размеров полипов в носу; 2) снижение потребности в системных кортикостероидах; 3) зависимость течения ПРС от коморбидных состояний; 4) улучшение качества жизни; 5) улучшение обоняния. При наличии 2 критериев ответ на лечение плохой, 3–4 критериев – ответ хороший, отличным ответ считается при присутствии всех 5 критериев. Первую оценку проводят через 16 нед. после начала лечения. При отсутствии эффекта курс антицитокиновой терапии прекращают. Повторную оценку проводят через 1 год.

Консенсусный документ EUFOREA разработан для применения биологической терапии ПРС в будущем, т. к. в настоящий момент на территории РФ не зарегистрирован ни один препарат, имеющий ПРС в показаниях для лечения, прописанных в инструкции. Поэтому базовым лечением пациентов с ПРС является длительное использование интраназальных кортикостероидов (инГКС), что приводит к улучшению качества жизни, в то же время сводя к минимуму риск обострений и осложнений [5]. Они обладают высокой топической активностью, и за счет их быстрой инактивации в печени и низкой биодоступности – минимальными системными эффектами [6]. Среди этой группы препаратов мометазон фуруат заслуживает особого внимания, поскольку боковая цепь сложного эфира фуруата делает молекулы этого препарата очень липофильными, что позволяет им легко поглощаться эпителиоцитами и фосфолипидами клеточных мембран слизистых оболочек носа и ОНП. Это минимизирует их системное действие и увеличивает длительность локального эффекта [7]. Противовоспалительное действие мометазона фуруата связано с торможением синтеза IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor), синтазы оксида азота, молекул клеточной адгезии E-селектина и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), ингибированием процесса ремоделирования слизистой оболочки и активности основных клеток – участников патологического процесса при ПРС эозинофилов [8]. Рецепторы к ГКС на слизистой оболочке носа и околоносовых пазух существуют в 4 изоформах, единственно активной из которых является GCR α , остальные GCR β , GCR δ и GCR γ сохраняют только некоторые признаки от полного спектра активности. Из них наиболее распространен GCR β , имеющий способность связываться непосредственно с активным мономером GCR α , создавая неактивный гетеродимер, ингибируя активность GCR α , что вызывает его вторичную устойчивость к инГКС [9]. Активно уча-

ствующие в воспалительном процессе при ПРС цитокины IL-1, IL-2, IL-4, IL-13 и ФНО- α активируют механизмы альтернативного сплайсинга и увеличивают экспрессию GCR β [10]. Таким образом, при длительном воспалении плотность GCR β увеличивается, поэтому чувствительность к инГКС может снижаться. Доказано, что в слизистой оболочке пациентов с ПРС, которые не применяют инГКС, наблюдается более высокая экспрессия GCR β в ткани полипов по сравнению с интактной слизистой оболочкой [11]. Этот процесс может быть обратимым, и после местного и системного применения ГКС при ПРС в течение 2 нед. отмечается значительное увеличение экспрессии GCR α по сравнению с их исходным уровнем [12]. Это объясняет противорецидивный эффект инГКС при их длительном применении.

Цель исследования. Оценить эффективность базовой терапии интраназальным глюкокортикостероидом мометазона фуруата в комплексном лечении полипозного риносинусита при его разных фенотипах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

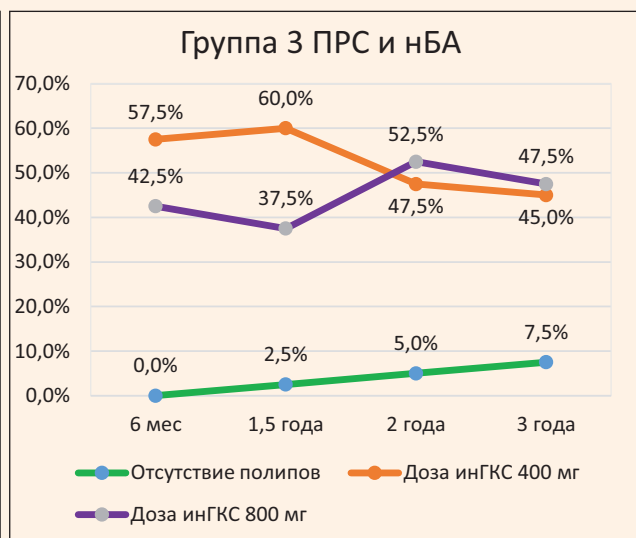
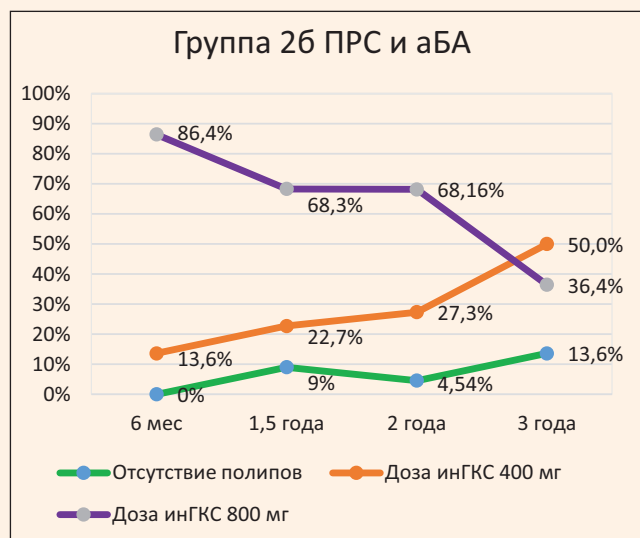
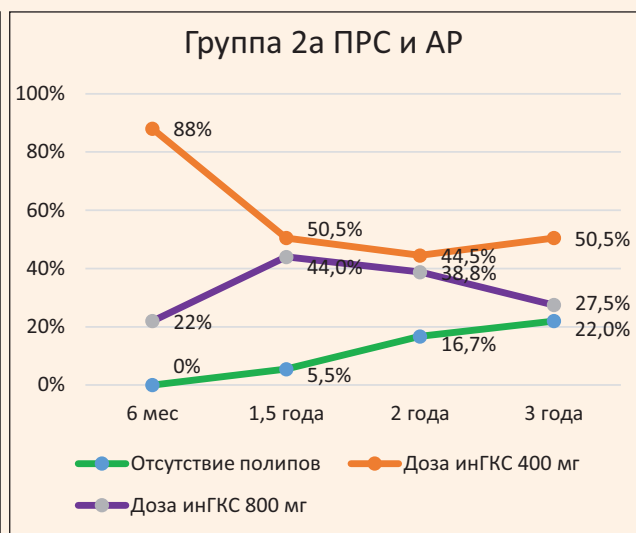
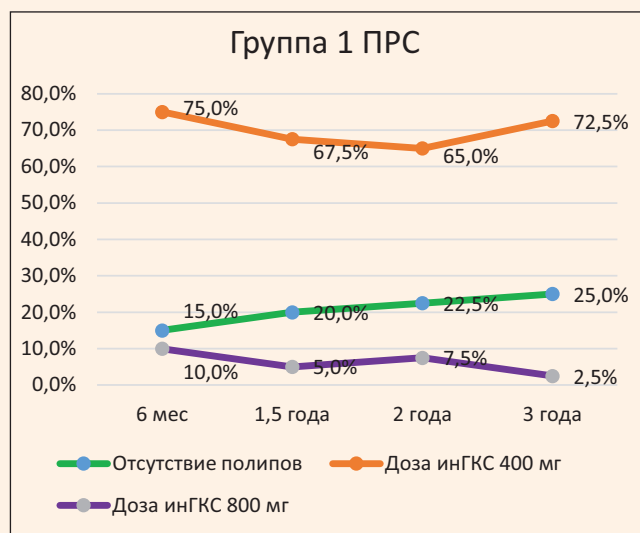
За период 2016–2019 гг. в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) и отделении бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России под наблюдением находились 120 человек (59 мужчин, 61 женщина) с рецидивирующим ПРС, постоянно проживающих в Москве или Московской области, средний возраст $52,12 \pm 11,05$ (M \pm s). Наличие двустороннего полипозного риносинусита было подтверждено эндоскопическим исследованием полости носа и данными компьютерной томографии ОНП. Все пациенты были консультированы врачом аллергологом-иммунологом для диагностики атопии и БА. 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). Для подтверждения или опровержения диагноза «бронхиальная астма» оценивали функции внешнего дыхания, при необходимости проводили пробу с бронхолитиком (сальбутамол в дозе 100 мкг до 4 вдохов однократно). Пациенты с ПРС были разделены на 3 равные фенотипические группы: в 1-ю группу вошли пациенты с ПРС без аллергии и бронхиальной астмы (40 человек, возраст $51,4 \pm 1,3$), во 2-ю группу – пациенты с ПРС в сочетании с аллергическим ринитом (АР) и/или без аллергической БА (аБА) (40 человек, возраст $51,44 \pm 2,28$, аБА у 22 человек), в 3-ю группу – пациенты с ПРС в сочетании с неаллергической БА (нБА) (40 человек, возраст $54, 57 \pm 2,7$). По длительности течения ПРС и БА, распространенности патологического процесса в ОНП по данным КТ ОНП, степени выраженности носовых полипов от 1-й до 3-й степени [13] и возрасту статистических различий в группах не выявлено. Ранее все больные были прооперированы по поводу ПРС

в объеме функциональной эндоскопической хирургии пазух (functional endoscopic sinus surgery, FESS) с двусторонним вскрытием решетчатых, верхнечелюстных и у некоторых – лобных пазух, после чего через 1–3,5 года возник рецидив роста полипов, и пациенты были направлены на повторное оперативное лечение. В условиях дневного стационара им была проведена эндоскопическая полипотомия с 2 сторон, после оперативного лечения всем пациентам были назначены инГКС мометазона фуруат в виде спрея в дозе по 100 мкг в каждую половину носа 2 раза в сутки (суточная доза 400 мкг) на 6 мес. как базовая терапия и ирригационная терапия слизистой полости носа [3]. Пациенты использовали назальные спреи Назонекс®, дезринит, нозефрин, которые содержат мометазона фуруат и имеют в показаниях лечение ПРС. Сравнительного исследования между препаратами не проводилось, поскольку эффективность применения каждого из них при этой патологии уже доказана. Кроме того, в зависимости от фенотипа ПРС ведение пациентов осуществляли в соответствии с разработанным нами алгоритмом ступенчатой терапии разных фенотипов ПРС [14]. При 2-м и 3-м фенотипе одновременно аллерголог осуществлял лечение БА и аллергического ринита. Все пациенты находились под наблюдением в течение 3 лет, каждые 3 мес. проводился регулярный эндоскопический осмотр пациентов согласно клиническим рекомендациям РФ [15]. Первая оценка состояния полости носа была выполнена через 3 мес. после оперативного вмешательства, при эндоскопическом осмотре было зафиксировано наличие или отсутствие полипов полости носа и степень их распространенности. За начальную точку контроля эффективности консервативного лечения был принят эндоскопический осмотр полости носа через 6 мес. после операции. Если рецидива полипов не наблюдалось, прекращался прием инГКС, если наблюдался агрессивный рост полипов, суточную дозу мометазона фуруата увеличивали до 800 мкг (опираясь на собственный опыт в лечении пациентов с полипозным риносинуситом в соответствии с инструкцией), если полипозная ткань в полости носа была в той же степени выраженности, что и через 3 мес. после операции, пациенты продолжали получать инГКС в дозе 400 мкг/сут. Каждые 3 мес. пациентам проводили эндоскопический осмотр полости носа и фиксировали степень распространенности полипозного процесса, которая и являлась единственным критерием рецидива роста полипов в нашем исследовании [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й группе при ПРС без сопутствующей БА и атопии через 3 мес. после операции у 3 человек (7,5%) в связи с активным ростом полипов была увеличена терапевтическая доза инГКС до 800 мкг/сут., после чего патологический процесс стабилизировался (*pus.*). Через 6 мес. в 15% отмечался хороший результат и отсутствие полипов полости носа, 75% пациентам продолжали применение инГКС в дозе 400 мкг/сут, у 4 человек (10%) доза мометазона фуру-

- **Рисунок.** Динамика потребности применения разных доз интраназального мометазона фууроата при разных фенотипах полипозного риносинусита
- **Figure.** Dynamics of different intranasal mometasone furoate doses need in different phenotypes of polypoid rhinosinusitis



ата была увеличена до 800 мкг/сут.. Полный медикаментозный контроль, позволяющий отменить базовую терапию инГКС через 1,5 года, был достигнут у 20% пациентов, а через 3 года – у 25% пациентов группы. Отмечалось отсутствие полипозных вегетаций в полости носа при проведении эндоскопического осмотра и клинических симптомов хронического воспалительного процесса ОНП. У 7 пациентов (17,5%) повторно проведено FESS в период 1,5–2,5 года после начала наблюдения, при этом, несмотря на технически правильно проведенную операцию, через 3 мес. у 2 пациентов возобновился рост полипозной ткани. Тем не менее у основной группы пациентов наблюдался хороший противорецидивный эффект на фоне постоянного применения инГКС в дозе 400 мкг/сут.

Во 2-й группе при ПРС с атопией через 6 мес. после операции у всех пациентов в полости носа при эндоскопическом осмотре выявлено наличие полипов полости носа, при этом в 22% – при сопутствующем аллергическом

рините (группа 2а) и в 86,4% – при коморбидной аБА (группа 2б) доза инГКС была увеличена до 800 мкг/сут. Через 2 года после оперативного вмешательства у 16,7% пациентов в группе 2а и у 4,54% в группе 2б на фоне медикаментозной терапии инГКС отмечалось отсутствие полипозных вегетаций в полости носа. 44,5% пациентов группы 2а и 27,3% группы 2б получали стандартные дозы интраназального мометазона фууроата. За первые 2 года наблюдения неконтролируемое течение ПРС наблюдалось у 10 человек (25%), повторно прооперировано 5 человек, при этом у всех этих пациентов кроме аллергического ринита была в наличии сопутствующая аБА. Тем не менее через 3 года лечения у 22% пациентов с сопутствующим АР и 13,6% больных с сопутствующей аБА отмечалось отсутствие полипов полости носа, что позволило отменить инГКС, у 50% пациентов в обеих группах была достигнута стабилизация патологического процесса на фоне постоянного использования инГКС в дозе 400 мкг/сут и лечения

сопутствующего коморбидного аллергического заболевания. Таким образом, сопутствующая аллергическая патология верхних и нижних дыхательных путей привела к более сложному медикаментозному контролю ПРС.

В 3-й группе при ПРС + нБА было наиболее агрессивное течение ПРС. К концу второго года только у 2 человек (5%) была возможность для прекращения базовой терапии инГКС в связи с отсутствием полипов полости носа. За период 1–1,5 года после последней операции повторная FESS выполнена у 6 человек, еще у 9 человек были проведены короткие курсы системной кортикостероидной терапии. Однако к концу 3-го года при очередном контрольном эндоскопическом осмотре полости носа у 3 человек (7,5%) отмечалось отсутствие рецидива роста полипов, а у 45% – медикаментозный контроль был достигнут на фоне базовой терапии инГКС в дозе 400 мкг/сут. и 47% в дозе 800 мкг/сут. при достигнутой стабилизации течения нБА.


ОБСУЖДЕНИЕ

Полипозный риносинусит отличается персистирующим характером воспаления, что требует постоянного динамического наблюдения и коррекции медикаментозного лечения в зависимости от состояния пациента. Длительное постоянное применение интраназальных глюкокортикостероидов в качестве базовой терапии позволяет сократить размеры полипов и вероятность развития рецидива после операции и снизить выраженность клинических симптомов, включая нарушение обоняния, ощущение заложенности носа [9]. Ведение пациентов ПРС оториноларингологом совместно с аллергологом-иммунологом позволяет одновременно контролировать воспалительный процесс на всем протяжении дыхательного тракта и сообща корректировать медикаментозные схемы лечения. Все это позволяет осуществлять контроль течения ПРС при всех клинических фенотипах у больных с рецидивирующим процессом и снизить количество оперативных вмешательств. Согласно нашим наблюдениям, побочных нежелательных явлений при использовании всех препаратов назального спрея мометазона фуората, кроме периодически возникающего чувства жжения, у пациентов замечено не было, несмотря на их длительный по времени прием в течение 3 и более лет. Систематический

обзор литературы, анализирующий влияние современных инГКС на атрофические процессы слизистой оболочки полости носа, показал, что это очень редкое осложнение при ПРС, не зависящее от дозы препарата или продолжительности его использования; инГКС не оказывали значимого действия на целостность и не приводили к истончению эпителиоцитов и базальной мембраны слизистой оболочки. Снижение числа бокаловидных клеток и подслизистых желез после лечения инГКС у пациентов с ПРС является одним из терапевтических механизмов, приводящих к уменьшению образования слизи и выраженности ринореи [16], что клинически может проявляться сухостью слизистой оболочки носа.

Согласно статье 43 «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан», могут использоваться в клинической практике только лекарственные препараты, разрешенные к применению после государственной регистрации и при наличии показаний в инструкции [17]. При анализе лечения в амбулаторных условиях пациентов с полипозным риносинуситом, проживающих в разных регионах Российской Федерации, было выявлено, что в Москве лечение инГКС проводилось в 92,4% случаев, в Московской области – 71%, в остальных 26 регионах РФ – 51%. Отмечалось большое разнообразие назначаемых инГКС, в т. ч. «off label», что не имеет никакого смысла в связи с повышенной активностью пациентов, старающихся проверять все назначения врачей в доступных им интернет-источниках и сверять правильность выписки лекарственных препаратов с инструкциями [18]. При полипозном риносинусите препарат, содержащий мометазона фуорат, назначают по 2 дозы (50 мкг) в каждую половину носа 2 раза в сутки (общая суточная доза 400 мкг) взрослым пациентам с 18 лет [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При полипозном риносинусите длительное использование мометазона фуората является основным средством базовой противорецидивной терапии этого заболевания и сопровождается клинической эффективностью и отсутствием серьезных нежелательных побочных явлений. 

Поступила / Received 20.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2020

Принята в печать / Accepted 06.10.2020

Список литературы

- Ozturan A., Eyigor H., Eyigor M., Osmalı U., Yılmaz M.D., Selcuk O.T., Renda L., Gultekin M. The role of IL-25 and IL-33 in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(1):283–288. doi: 10.1007/s00405-016-4260-6.
- Wu D., Bleier B.S., Li L., Zhan X., Zhang L., Lv Q., Wang J., Wei Y. Clinical phenotypes of nasal polyps and comorbid asthma based on cluster analysis of disease history. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1297–1305. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.020.
- Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H., Smith T.L., Alt J.A., Baroody F.M. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(Suppl 1):S22–S209. doi: 10.1002/alr.21695.
- Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., Mullol J., Bjermer L., Bousquet J. et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy.* 2019;74(12):2312–2319. doi: 10.1111/all.13875.
- Passali D., Spinosi M.C., Crisanti A., Bellussi L.M. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med.* 2016;11:18. doi: 10.1186/s40248-016-0054-3.
- Свистушкин В.М., Синьков Э.В. Эффективный контроль симптомов у пациентов с аллергическим ринитом. *Медицинский совет.* 2019;(12):54–56. doi: 10.21518/2079-701X-2019-12-54-56.
- Samoliński B., Nowicka A., Wojas O., Lipiec A., Krzych-Falta E., Tomaszewska A. Intranasal glucocorticosteroids – not only in allergic rhinitis In the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. *Otolaryngol Pol.* 2014;68(2):51–64. doi: 10.1016/j.otpol.2013.12.003.
- Ушколова Е.А. Интраназальные кортикостероиды в терапии аллергического ринита. *Трудный пациент.* 2005;3(6):18–23. Режим доступа: <http://t-patient.ru/articles/6133>.
- Grzanka A., Misiotek M., Golusiński W., Jarzab J. Molecular mechanisms of glucocorticoids action: implications for treatment of rhinosinusitis and

- nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(2):247–253. doi: 10.1007/s00405-010-1330-z.
10. Pujols L, Mullol J, Picado C. Alpha and beta glucocorticoid receptors: Relevance in airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007;7:93–99. doi: 10.1007/s11882-007-0005-3.
 11. Pujols L, Alobid I, Benitez P, Martinez-Antón A, Roca-Ferrer J, Fokkens WJ. et al. Regulation of glucocorticoid receptor in nasal polyps by systemic and intranasal glucocorticoids. *Allergy.* 2008;63(10):1377–1386. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01745.x.
 12. Scadding G.K., Durham S.R., Mirakian R., Jones N.S., Drake-Lee A.B., Ryan D. et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(2):260–275. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02889.x.
 13. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
 14. 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. *Российский аллергологический журнал.* 2019;16(2):50–60. doi: 10.36691/RAI1198.
 15. Егоров В.И., Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Казанова А.В., Максимова Е.А. Полипозный риносинусит: клинические рекомендации. М.; 2016. 21 с. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/%D0%A0%D0%A0316%20%20Polipoznyj%20rinosinit1.pdf>.
 16. Verkerk M.M., Bhatia D., Rimmer J., Earls P., Sacks R., Harvey R.J. Intranasal steroids and the myth of mucosal atrophy: a systematic review of original histological assessments. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(1):3–18. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4111.
 17. Козлов В.С., Савлевич Е.Л. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению. *Вестник оториноларингологии.* 2015;80(4):107–111. doi: 10.17116/otorino201580495-99.
 18. Савлевич Е.Л., Егоров В.И., Шачнев К.Н., Татаренко Н.Г. Анализ схем лечения полипозного риносинусита в Российской Федерации. *Российская оториноларингология.* 2019;18(1):124–134. doi: 10.18692/1810-4800-2019-1-124-134.
 19. Шахова Е.Г. Место топических глюкокортикостероидов в лечении риносинусита. *Вестник оториноларингологии.* 2017;82(2):70–73. doi: 10.17116/otorino201782270-73.

References

1. Ozturan A., Eyigor H., Eyigor M., Osma U., Yilmaz M.D., Selcuk O.T., Renda L., Gultekin M. The role of IL-25 and IL-33 in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(1):283–288. doi: 10.1007/s00405-016-4260-6.
2. Wu D., Bleier B.S., Li L., Zhan X., Zhang L., Lv Q., Wang J., Wei Y. Clinical phenotypes of nasal polyps and comorbid asthma based on cluster analysis of disease history. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1297–1305. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.020.
3. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H., Smith T.L., Alt J.A., Baroody F.M. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(Suppl 1):S22–S209. doi: 10.1002/alr.21695.
4. Fokkens WJ., Lund V., Bachert C., Mullol J., Bjerner L., Bousquet J. et al. EUPFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy.* 2019;74(12):2312–2319. doi: 10.1111/all.13875.
5. Passali D., Spinosi M.C., Crisanti A., Bellussi L.M. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med.* 2016;11:18. doi: 10.1186/s40248-016-0054-3.
6. Svistushkin V.M., Sinkov E.V. Effective control of symptoms at patients with allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;12(5):54–56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-12-54-56.
7. Samoliński B., Nowicka A., Wojas O., Lipiec A., Krzych-Falta E., Tomaszewska A. Intranasal glucocorticosteroids – not only in allergic rhinitis In the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. *Otolaryngol Pol.* 2014;68(2):51–64. doi: 10.1016/j.otpol.2013.12.003.
8. Ushkalova E.A. Intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Trudny patsiyent = Difficult Patient.* 2005;3(6):18–23. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/articles/6133>.
9. Grzanka A., Misiotek M., Golusiński W., Jarzab J. Molecular mechanisms of glucocorticoids action: implications for treatment of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(2):247–253. doi: 10.1007/s00405-010-1330-z.
10. Pujols L., Mullol J., Picado C. Alpha and beta glucocorticoid receptors: Relevance in airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007;7:93–99. doi: 10.1007/s11882-007-0005-3.
11. Pujols L., Alobid I., Benitez P., Martinez-Antón A., Roca-Ferrer J., Fokkens WJ. et al. Regulation of glucocorticoid receptor in nasal polyps by systemic and intranasal glucocorticoids. *Allergy.* 2008;63(10):1377–1386. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01745.x.
12. Scadding G.K., Durham S.R., Mirakian R., Jones N.S., Drake-Lee A.B., Ryan D. et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(2):260–275. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02889.x.
13. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
14. 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. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy.* 2019;16(2):50–60. (In Russ.) doi: 10.36691/RAI1198.
15. Egorov V.I., Ryazantsev S.V., Karneeva O.V., Kazanova A.V., Maksimova E.A. Polypoid rhinosinusitis: clinical guidelines. Moscow; 2016. 21 p. (In Russ.) Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/%D0%A0%D0%A0316%20%20Polipoznyj%20rinosinit1.pdf>.
16. Verkerk M.M., Bhatia D., Rimmer J., Earls P., Sacks R., Harvey R.J. Intranasal steroids and the myth of mucosal atrophy: a systematic review of original histological assessments. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(1):3–18. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4111.
17. Kozlov V.S., Savlevich E.L. 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):107–111. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201580495-99.
18. Savlevich E.L., Egorov V.I., Shachnev K.N., Tatarenko N.G. The analysis of polypous rhinosinusitis treatment regimens in the Russian Federation. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2019;18(1):124–134. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2019-1-124-134.
19. Shakhova E.G. The role of topical glucocorticoids in the treatment of rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2017;82(2):70–73. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201782270-73.

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; РИНЦ: SPIN-код 7000-3714; Author ID 809942; e-mail: savlenna@gmail.com

Черенкова Виктория Александровна, ординатор 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; e-mail: cherenkova_vika@mail.ru

Молодницкая Анастасия Юрьевна, ординатор 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; e-mail: nas.5@mail.ru

Information about the authors:

Elena L. Savlevich, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education "Central State Medical Academy" of the Presidential administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; e-mail: savlenna@gmail.com

Victoria A. Cherenkova, Resident Physician, Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education "Central State Medical Academy" of the Presidential administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; e-mail: cherenkova_vika@mail.ru

Anastasiya Yu. Molodnitskaia, Resident Physician, Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education "Central State Medical Academy" of the Presidential administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; e-mail: nas.5@mail.ru

Роль деконгестантов в комплексной терапии острого инфекционного ринита

А.А. Кривопалов✉, ORCID: 0000-0002-6047-4924, e-mail: krivopalov@list.ru

П.А. Шамкина, ORCID: 0000-0003-4595-365X, e-mail: p.s.ent@bk.ru

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

Резюме

Проблема лечения острых респираторных вирусных инфекции, в первую очередь проявляющихся клинической картиной острого ринита, остается в современном мире важной проблемой в связи с высокой распространенностью и разнообразием этиологических факторов этого заболевания. При развитии ринита, вне зависимости от этиологии, возникает отек слизистой оболочки полости, происходит усиление назальной секреции, что блокирует носовое дыхание и значительно снижает качество жизни. При неосложненных формах острого инфекционного ринита традиционно применяют симптоматическое лечение, включающее в себя элиминационную терапию и препараты для уменьшения отека слизистой оболочки полости носа. Топические деконгестанты обладают симпатомиметическим эффектом, влияют на $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -адренорецепторы и способствуют устранению отека слизистой носа и улучшению носового дыхания, как следствие, восстановлению проходимости и аэродинамики воздухоносных полостей, восстановлению дренажной функции естественных соустьев околоносовых пазух и слуховой трубы. На сегодняшний день на рынке лекарственных препаратов представлено большое количество интраназальных деконгестантов, отличающихся по длительности воздействия, кратности применения, возникновению побочных эффектов или нежелательных явлений. В статье отражены фармакологические и фармакокинетические характеристики препарата ксилометазолин, освещены результаты российских и зарубежных исследований, которые демонстрируют эффективность и хорошую переносимость ксилометазолина при кратковременном топическом курсе лечения. Сделан вывод о хорошем профиле безопасности и эффективности препарата и подтверждено, что в условиях соблюдения рекомендаций по кратности и длительности применения ксилометазолин может быть рекомендован в составе симптоматического лечения острого ринита у взрослых и детей.

Ключевые слова: инфекции дыхательных путей, острая респираторная вирусная инфекция, острый ринит, симптоматическая терапия, деконгестанты, ксилометазолин

Для цитирования: Кривопалов А.А., Шамкина П.А. Роль деконгестантов в комплексной терапии острого инфекционного ринита. *Медицинский совет*. 2020;(16):80–85. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-80-85.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of decongestants in a complex therapy of acute infectious rhinitis

Aleksandr A. Krivopalov✉, ORCID: 0000-0002-6047-4924, e-mail: krivopalov@list.ru

Polina A. Shamkina, ORCID: 0000-0003-4595-365X, e-mail: p.s.ent@bk.ru

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

Abstract

Nowadays the problem of treating of acute respiratory viral infections, primarily manifested with the clinical picture of acute rhinitis, remains an important problem due to the high prevalence and variety of etiological factors of this disease. Pathogenesis of rhinitis, regardless of the etiology, includes the swelling of the nasal mucosa, the increase in nasal secretion, which blocks nasal breathing and significantly reduces the quality of life. In uncomplicated forms of acute infectious rhinitis, symptomatic treatment is traditionally used, including the elimination therapy and drugs for reducing the nasal mucosa swelling. Topical decongestants have a sympathomimetic effect, affect $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ -adrenergic receptors and help to eliminate swelling of the nasal mucosa and improve nasal breathing, and as a result, restore the patency and aerodynamics of the airways, recover the drainage function of the paranasal sinuses and auditory tube. To date, the pharmaceutical market offers many intranasal decongestants that differ in the duration of exposure, frequency of use, the occurrence of side effects or adverse events. The article shows the pharmacological and pharmacokinetic characteristics of the drug xylometazoline, highlights the results of Russian and foreign studies that demonstrate the efficacy and good tolerability of xylometazoline with a short-term topical course of treatment. The conclusion is made about a good profile of the efficacy and safety of the drug and confirmed that in compliance with the recommendations for the frequency and duration of application, xylometazoline could be recommended for use in a complex symptomatic treatment of acute rhinitis in adults and children.

Keywords: respiratory tract infections, acute respiratory viral disease, acute rhinitis, symptomatic therapy, decongestants, xylometazoline

For citation: Krivopalov A.A., Shamkina P.A. Role of decongestants in a complex therapy of acute infectious rhinitis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):80–85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-80-85.

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

ВВЕДЕНИЕ

По результатам эпидемиологических обзоров острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) занимает первое место в структуре общей заболеваемости в мире. Ежегодно от эпидемии ОРВИ страдает до 15% населения планеты. В России за 2017–2018 гг. было зарегистрировано 19 506 случаев ОРВИ на 100 тыс. населения, что составило около 20% от всей популяции [1, 2]. К частным проявлениям ОРВИ относят острый ринит, неспецифическое воспаление слизистой оболочки полости носа, который в большинстве случаев является первым симптомом поражения верхних дыхательных путей [3].

Основываясь на Международной классификации болезней 10-го пересмотра, следует избегать формулировки диагноза «ОРВИ», а применять нозологии «острый ринит», «острый назофарингит» «острый фарингит» в зависимости от локализации поражения [4].

Высокая распространенность и заболеваемость острым ринитом обуславливается разнообразием этиологических факторов. На сегодняшний день известно более 200 штаммов вирусов возбудителей ОРВИ: аденовирусы, риновирусы, реовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы [3, 5, 6]. По частоте встречаемости в период подъема заболеваемости ОРВИ вирус гриппа выявляют в 16,4% случаев, вирус гриппа В1 – в 5,7%, вирус парагриппа 1–3-го типов – в 4,3%, аденовирус – в 16,4%, РС-вирус – в 6,4%, вирус простого герпеса – в 2,1%, *Mycoplasma pneumoniae* – в 2,1% случаев, встречаемость комбинации двух и более вирусов составляет 33%. В 3,6% случаев вирус может быть не идентифицирован [7, 8].

На фоне развития различных патологических процессов происходит нарушение аэрации полости носа и околоносовых пазух, что может привести к снижению уровня вентиляции легких и уменьшению насыщения крови кислородом. Таким образом, при длительном расстройстве функционирования носа и пазух у пациента могут отмечаться изменения в сердечно-сосудистой, центральной нервной, ретикулоэндотелиальной системах, в составе крови и лимфы, развиваться диспепсические расстройства, в основе которых, по данным ряда авторов, лежат ринопульмональный, ринокардиальный, риноцеребральный, риноваскулярный этиопатогенетический рефлекс [9, 10].

ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО РИНИТА

Патогенез острого ринита запускают следующие процессы: при попадании вирусной инфекции на слизистую оболочку носа запускается каскад воспалительных реакций, первой из которых является вазодилатация, приводящая к воспалительному отеку. Из-за повышения проницаемости стенок эндотелия сосудов происходит накопление хемокинов с активацией Т-клеточного звена иммунитета и увеличение количества Т-хелперов. Нарушение нейротрофической регуляции приводит к раздражению аксонов тригеминного нерва, что приводит к еще более выраженной вазодилатации, гиперсекреции

и чиханию. Все вышеописанные изменения обуславливают повреждение реснитчатого эпителия слизистой оболочки полости носа, угнетение мукоцилиарного клиренса, задержку удаления секрета с поверхности слизистой носа [11, 12]. При развитии ринита, вне зависимости от вызвавшего его этиологического фактора, возникает отек слизистой оболочки полости, происходит усиление назальной секреции, что блокирует носовое дыхание и значительно снижает качество жизни. Кроме того, из-за отека слизистой оболочки происходит нарушение дренажной функции пазух носа и слуховой трубы, что создает условия для активации патологического воспалительного процесса в околоносовых пазухах и среднем ухе [11–13].

Традиционно в клиническом течении острого ринита выделяют следующие стадии: 1) стадия сухого раздражения; 2) стадия серозных выделений; 3) стадия слизистогнойных выделений (разрешения). Стадия сухого раздражения может продолжаться от нескольких часов до 1–2 сут. Среди жалоб на этой стадии выделяют: сухость, жжение, щекотание в носу, а также в глотке, чихание с постепенным нарушением дыхания через нос, ухудшением обоняния (развитие респираторной гипосмии), снижением вкусовых ощущений, появлением закрытой гнусавости. При объективном осмотре отмечают гиперемия и сухость слизистой оболочки носа. На первой стадии происходит инвазия вируса, его репликация в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа. Стадия серозных выделений характеризуется нарастанием воспаления, в воспалительный процесс вовлекается эндотелий микроциркуляторного русла слизистой оболочки носа, происходит повышение его проницаемости и миграция иммунокомпетентных клеток из сосудистого русла в очаг воспаления, в результате чего в полости носа появляется обильное серозно-слизистое отделяемое. Также на этой стадии пациентов беспокоит слезотечение, конъюнктивит, резкое нарушение дыхания через нос, шум, заложенность и покалывание в ушах. На фоне вирусного повреждения эпителия создаются условия для персистенции патогенной флоры, колонизирующей слизистую оболочку носа. Появляется слизисто-гнойное отделяемое, что обусловлено наличием в нем форменных элементов крови – лейкоцитов, лимфоцитов, а также муцина и отторгнувшегося эпителия. В последующие дни количество секрета уменьшается, восстанавливается носовое дыхание и обоняние, улучшается общее состояние, и спустя 7–14 дней острый насморк заканчивается [10, 11, 14, 15].

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО РИНИТА

При неосложненных формах острого ринита традиционно применяют симптоматическое лечение, включающее в себя элиминационную терапию (промывание носа растворами морской соли) и препараты для уменьшения отека слизистой оболочки полости носа [2, 10].

Основной целью первой стадии ринита является предотвращение инвазии вируса и его репликации в

эпителии слизистой носа, что обуславливает усиление воздействия неспецифических факторов местной защиты. С целью активации нервно-рефлекторных реакций в области носа применяют отвлекающую и местнораздражающую терапию. Описанные мероприятия наиболее действенны при их использовании с начала появления первых симптомов заболевания (I стадия заболевания), однако они эффективны и во II стадии острого ринита. Но на второй стадии первостепенное значение имеет применение сосудосуживающих препаратов, что способствует снижению проницаемости эндотелия, уменьшению отека и созданию благоприятных условий для синтеза собственного интерферона [11, 13]. Сосудосуживающие лекарственные вещества – деконгестанты по механизму действия – являются адреномиметиками и действуют на α -адренорецепторы. В слизистой оболочке носа находятся α_1 - и α_2 -адренорецепторы, таким образом, для терапевтического воздействия применяются α_1 - и α_2 -адреномиметики. α_1 -адренорецепторы локализованы постсинаптически, а α_2 -адренорецепторы в основном пресинаптически, причем стимуляция α_1 -адренорецепторов приводит к сужению венозных сосудов, а в меньшей степени воздействие оказывается на артерии, в связи с этим для препаратов с α_1 -адреномиметической способностью (фенилэфрин) характерен умеренный сосудосуживающий эффект. α_2 -адренорецепторы располагаются преимущественно на сосудистой стенке артерий и артериол, таким образом, раздражение этих рецепторов ведет к сужению артериальных сосудов, обеспечивая более выраженный и длительный вазоконстрикторный эффект. Продолжительный эффект объясняется еще и длительной персистенцией α_2 -адреномиметических препаратов в полости носа в результате вызванного ими уменьшения кровотока в слизистой оболочке носа. Топические деконгестанты длительного действия обладают низкой биодоступностью: лишь незначительная часть введенного в полость носа раствора всасывается со слизистой оболочки [13, 16, 17]. В связи с этим большая часть используемых на сегодняшний день топических деконгестантов являются селективными α_2 -адреномиметиками, действующими на α_2 -адренорецепторы, которые регулируют объем сосудистой сети носовых раковин и осуществляют основную функцию в реализации симпатических стимулов в полости носа [17, 18].

Деконгестанты вызывают сужение сосудов, что приводит к уменьшению притока крови, устранению отека тканей и, как следствие, восстановлению проходимости и аэродинамики воздухоносных полостей, восстановлению дренажной функции естественных соустьев околоносовых пазух. Согласно метаанализу рандомизированных контролируемых исследований, проведенному L. Decsk et al. в 2016 г., применение интраназальных деконгестантов в многократной дозе (3–4 раза в день) по сравнению с приемом плацебо статистически значимо снижало выраженность назальной обструкции и улучшало носовое дыхание, что благоприятно сказывалось на общем самочувствии исследуемых пациентов [13].

Сосудосуживающие лекарственные средства входят в стандарты лечения острого и хронического ринита и риносинусита, аллергического ринита, острого и хронического среднего отита, тугоухости, экссудативного среднего отита [19–21]. Однако следует подчеркнуть, что при неосложненном аллергическом рините топические деконгестанты назначаются только в виде средств симптоматической терапии в тех случаях, когда назначение патогенетической терапии в виде антигистаминных препаратов, интраназальных глюкокортикостероидов не приводит к быстрому купированию симптомов заболевания. Интраназальные деконгестанты оказывают хороший эффект, если их применять в течение 3–5 дней непосредственно перед назначением топических кортикостероидов у пациентов с аллергическим ринитом в период обострения заболевания. Также применима комбинация деконгестантов с антигистаминными препаратами 2-го поколения у пациентов с легкими симптомами аллергического ринита [9, 10].

Препараты группы деконгестантов различаются по типу воздействия на адренорецепторы, по своей химической структуре, а также по длительности действия (табл.). Среди топических α_2 -адреномиметиков наиболее часто используют производные имидазолина средней и длительной продолжительности воздействия.

Важно подчеркнуть, что, несмотря на высокоэффективное действие препаратов, применение топических деконгестантов регламентирует строгое соблюдение

● **Таблица.** Классификация топических деконгестантов [22]

● **Table.** Classification of topical decongestants [22]

По воздействию на адренорецепторы	
α_1	Фенилэфрин
α_2	Оксиметазолин Ксилометазолин Нафазолин Тетризолин Трамазолин
α, β	Эпинефрин (адреналин)
По химической структуре	
Производные имидазола	Оксиметазолин Ксилометазолин Нафазолин Тетризолин Трамазолин
Производные бензолэтанола	Фенилэфрин Эпинефрин
По длительности эффекта	
Ультракраткого действия (0,5–2 ч)	Эпинефрин
Короткого действия (4–6 ч)	Фенилэфрин Нафазолин Тетризолин
Средней продолжительности действия (6–8 ч)	Ксилометазолин
Длительного действия (8–12 ч)	Оксиметазолин

рекомендованного режима дозирования, способа применения (в виде капель, спрея), а также продолжительности использования (не более 3–5 дней), т. к. при несоблюдении вышеуказанных факторов повышается риск развития побочных и нежелательных явлений как в виде местных, так и системных реакций. В большинстве случаев местные побочные эффекты возникают при бесконтрольном применении топических деконгестантов и в основном представлены раздражением и сухостью слизистой оболочки полости носа [10, 21, 23].

На сегодняшний день одним из современных и наиболее безопасных деконгестантов является ксилометазолин. Ксилометазолин – α_2 -агонист, симпатомиметик средней продолжительности действия до 10 ч, имитирующий адренергическую активацию в полости носа [13, 16, 18].

Ксилометазолин по сравнению с тетризолином, инданазолином, нафазолином в меньшей степени влияет на мукоцилиарный клиренс и в меньшей степени угнетает активность реснитчатого эпителия слизистой дыхательных путей, что делает его препаратом выбора в лечении ринитов. Реактивная гиперемия после применения ксилометазолина наблюдается крайне редко [24, 25]. Резорбтивная способность разных селективных β -адреномиметиков существенно различается. Максимальной резорбтивной способностью обладает нафазолин (системная биодоступность – более 50%), а минимальной – ксилометазолин (около 1%). Этим и обуславливаются крайне низкие риски отравления препаратами ксилометазолина даже в детском возрасте [22, 25]. Помимо аффинности, при изучении процессов взаимодействия вещества и рецепторов оценивают силу их связывания или эффективность. Самая низкая сила связывания с рецепторами отмечается у эпинефрина, нафазолина, тетризолина и фенилэфрина, что коррелирует с их клиническими возможностями: кратковременностью и/или недостаточностью эффекта вазоконстрикции, и, напротив, более быстрое и продолжительное связывание с α_2 -адренорецепторами наблюдается у оксиметазолина и ксилометазолина [26].

Эффективность ксилометазолина в устранении симптомов острого ринита и хорошая переносимость при кратковременном топическом курсе лечения были продемонстрированы в ряде клинических исследований, представленных как российскими, так и зарубежными авторами [9, 27–30].

Проведенное двойное слепое плацебо-контролируемое групповое исследование на основании данных риноманометрии выявило снижение носового сопротивления после применения ксилометазолина ($384,23 \text{ см}^3/\text{с}$) на 69,7% через 1 ч, в отличие от пробы с применением плацебо ($226,42 \text{ см}^3/\text{с}$). Кроме того, на фоне лечения ксилометазолином отмечалась положительная динамика симптомов респираторного заболевания, что было на 28,2% выше, чем при использовании плацебо [27].

В сравнительном исследовании эффективности деконгестантов был доказан более длительный эффект применения ксилометазолина по сравнению с фенил-

эфрином (6–8 ч против < 2 ч соответственно). По оценке возникновения побочных эффектов была отмечена хорошая переносимость препарата ксилометазолин. Не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного эффекта препарата или летального случая. Наиболее часто встречаемые побочные эффекты в виде кровавых выделений или сухости носа были легкой/средней степени тяжести и легко разрешались. Не было зарегистрировано ни одного случая седативного действия ксилометазолина. Клинически значимых различий в цилиарной подвижности и снижении функции мукоцилиарного клиренса не наблюдалось. Как и ожидалось, при кратковременном применении (<7 дней) развития медикаментозного ринита, «синдрома рикошета» не наблюдалось. Также в условиях правильного дозирования и соблюдения рекомендованной длительности использования препарата ксилометазолин не приводил к симпатомиметическим системным побочным эффектам, наблюдаемым при использовании пероральных противоотечных средств (например, псевдоэфедрин, фенилэфрин) [28, 29].

В турецком исследовании 2013 г. проводилось сравнение эффективности адренергического действия препаратов ксилометазолин и оксиметазолин. В исследовании принимали участие 30 здоровых взрослых людей, которым выполнялась активная передняя риноманометрия и акустическая риноманометрия после пробы с деконгестантом или пробы с плацебо (физиологический раствор). Согласно результатам использование плацебо не вызвало статистически значимых изменений носового сопротивления, носового воздушного потока и площади поперечного сечения полости носа. После применения проб с деконгестантами были выявлены статистически значимые изменения носового сопротивления, при этом значения при использовании как ксилометазолина, так и оксиметазолина были статистически однородны. По данным риноманометрии был сделан вывод о сходном антиконгестивном действии ксилометазолина и оксиметазолина [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема лечения острого вирусного ринита у взрослых и детей остается крайней актуальной в связи с высокой распространенностью респираторных инфекций. На сегодняшний день в качестве препаратов для уменьшения назальной обструкции воспалительной этиологии активно используются назальные деконгестанты, в частности ксилометазолин (Ксилен®), один из наиболее применяемых в современной оториноларингологической практике. Препарат обладает хорошим профилем эффективности, безопасности и в правильно подобранной дозировке и продолжительности курса лечения может быть рекомендован для симптоматического лечения острого ринита.



Поступила / Received 17.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 02.06.2020
Принята в печать / Accepted 22.06.2020

Список литературы

- Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Лечащий врач*. 2010;10:66–69. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/10/15435060/>.
- Krantz E.M., Zier J., Stohs E. Ogimi C., Sweet A., Marquis S. et al. Antibiotic Prescribing and Respiratory Viral Testing for Acute Upper Respiratory Infections Among Adult Patients at an Ambulatory Cancer Center. *Clin Infect Dis*. 2020;70(7):1421–1428. doi: 10.1093/cid/ciz409.
- Kardos P., Malek F. Common Cold – an Umbrella Term for Acute Infections of Nose, Throat, Larynx and Bronchi. *Pneumologie*. 2016;71(4):221–226. doi: 10.1055/s-0042-116112.
- Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(2):100–108. doi: 10.15690/pf.v14i2.1724.
- Крючко Т.А., Кушнерева Т.В., Остапенко В.П., Коленко И.А. Проблемные вопросы амбулаторного ведения детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Современная педиатрия*. 2014;(8):65. Режим доступа: <https://med-expert.com.ua/problemnye-voprosy-ambulatornogo-vedeniya-detej-s-ostrymi-respiratornymi-virusnymi-infekcijami/>.
- Бартлетт Дж. *Инфекции дыхательных путей*. М., СПб.: БИНОМ, Невский диалект; 2000. 192 с. Режим доступа: https://www.studmed.ru/bartlett-dzh-infekcii-dyhatelnyh-putej_769113cae5.html/.
- Маркова Т.П. Профилактика и лечение респираторных инфекций. *РМЖ*. 2010;(2): 77–82. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Profilaktika_i_lechenie_respiratornyh_infekcij/.
- Горенков Р.В., Круглов В.А. Диагностика и лечение острых респираторных заболеваний. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(10):24–34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34943060>.
- Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Дедова М.Г. Использование интраназальных препаратов в лечении больных острым инфекционным ринитом. *РМЖ. Оториноларингология*. 2014;(26):1903–1907. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/ispolyzovanie_intranazalnyh_preparatov_v_lechenii_bolnyh_ostрым_infekcionnym_rinitom.
- Лопатин А.С. *Ринит: руководство для врачей*. М.: Литтерра; 2010. 424 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090302.html>.
- Радциг Е., Ермилова Н., Сапаева Н., Богомилский М. Альтернатива топическим деконгестантам при симптоматическом лечении острого ринита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(5):92–95. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1288>.
- Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шамкина П.А. Комплексная терапия острого инфекционного ринита. *Медицинский совет*. 2019;(8):38–42. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-38-42.
- Deckx L., De Sutter A.I., Guo L., Mir N.A., van Driel M.L. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD009612. doi: 10.1002/14651858.CD009612.pub2.
- Жукова Л. Дифференциальный диагноз, лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций. *Врач*. 2010;(10):2–6. Режим доступа: <http://lor.rusvrach.ru/archive/vrach-2010-10-01.pdf>.
- Пивнева Н.Д., Котова Е.Н., Радциг Е.Ю. Терапия острого ринита у грудных детей. *Практика педиатра*. 2013;(6):43–47. Режим доступа: <https://medi.ru/docplus/j01131243.pdf>.
- Corboz M.R., Mutter J.C., Rivelli M.A., Mingo G.G., McLeod R.L., Varty L. et al. alpha2-adrenoceptor agonists as nasal decongestants. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20(2):149–156. doi: 10.1016/j.pupt.2006.03.012.
- Haenisch B., Walstab J., Herberhold S., Bootz F., Tschäpkin M., Ramseger R., Bönisch H. Alpha-adrenoceptor agonistic activity of oxymetazoline and xylometazoline. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24(6):729–739. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00805.x.
- Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Плюсы и минусы назальных деконгестантов. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2016;(3):31–36. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/pljusy-i-minusy-nazalnyh-dekongestantov>.
- Грищенко Е.Б. Назальные деконгестанты в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2012;2:28–31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nazalnye-dekongestanty-v-otorinolaringologii>.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
- Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Шахназаров А.З., Муратова Е.И. Острые и хронические риносинуситы: дополнительные возможности консервативной терапии. *Журнал оториноларингологии и респираторной патологии*. 2018;24(4):62–68. Режим доступа: https://foliaop.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia_24_4_2018.pdf.
- Пшеничная Е.В., Дудчак А.П., Усенко Н.А. Деконгестанты и их побочные действия в лечении острого ринита у детей (клинический пример). *Мать и дитя в Кубассе*. 2018;(3):50–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35588248>.
- Киселев А.Б., Чаукина В.А. Уменьшение нагрузки деконгестантами в лечении острого инфекционного ринофарингита у детей. *Российская оториноларингология*. 2018;(2):135–139. doi: 10.18692/1810-4800-2018-2-135-139.
- Губин М.М., Азметова Г.В. Новая лекарственная форма ксилотметазолина. *Фармация*. 2009;(7):29–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13045968>.
- Тулупов Д.А. Острый ринит у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(5):124–129. doi: 10.15690/vsp.v11i5.440.
- Chiba Y., Matsuo K., Sakai H., Abe K., Misawa M. Regional differences in vascular responsiveness of nasal mucosae isolated from naive guinea pigs. *Auris Nasus Larynx*. 2007;34(2):197–201. doi: 10.1016/j.anl.2006.09.014.
- Graf P., Eccles R., Chen S. Efficacy and safety of intranasal xylometazoline and ipratropium in patients with common cold. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2009;10(5):889–908. doi: 10.1517/14656560902783051.
- Eccles R., Eriksson M., Garreffa S., Chen S.C. The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold. *Am J Rhinol*. 2008;22(5):491–496. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3202.
- Eccles R., Martensson K., Chen S.C. Effects of intranasal xylometazoline, alone or in combination with ipratropium, in patients with common cold. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(4):889–899. doi: 10.1185/03007991003648015.
- Eskizmir G., Hircin Z., Özyurt B., Ünlü H. A comparative analysis of the decongestive effect of oxymetazoline and xylometazoline in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(1):19–23. doi: 10.1007/s00228-010-0941-z.

References

- Lytkina I.N., Malyshev N.A. Prevention and treatment of influenza and acute respiratory viral infections among epidemiologically significant population groups. *Lechaschiy vrach = Lechaschi Vrach Journal*. 2010;10:66–69. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/10/15435060/>.
- Krantz E.M., Zier J., Stohs E. Ogimi C., Sweet A., Marquis S. et al. Antibiotic Prescribing and Respiratory Viral Testing for Acute Upper Respiratory Infections Among Adult Patients at an Ambulatory Cancer Center. *Clin Infect Dis*. 2020;70(7):1421–1428. doi: 10.1093/cid/ciz409.
- Kardos P., Malek F. Common Cold – an Umbrella Term for Acute Infections of Nose, Throat, Larynx and Bronchi. *Pneumologie*. 2016;71(4):221–226. doi: 10.1055/s-0042-116112.
- Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. Acute respiratory viral infection in children: modern approaches to diagnosis and treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2017;2(14):100–108. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v14i2.1724.
- Kryuchko T.A., Kushnereva T.V., Ostapenko V.P., Kolenko I.A. Problematic issues of outpatient management of children with acute respiratory viral infections. *Sovremennaya pediatriya*. 2014;(8):65. (In Russ.) Available at: <https://med-expert.com.ua/problemnye-voprosy-ambulatornogo-vedeniya-detej-s-ostrymi-respiratornymi-virusnymi-infekcijami/>.
- Bartlett J.G. *Management of Respiratory Tract Infections*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin; 1999.
- Markova T.P. Prevention and treatment of respiratory infections. *RMZH = RMJ*. 2010;(2):77–82. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Profilaktika_i_lechenie_respiratornyh_infekcij/.
- Gorenkov R.V., Kруглов V.A. Diagnosis and Treatment of Acute Respiratory Diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2018;(10):24–34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34943060>.
- Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A., Dedova M.G. Use of intranasal drugs in the treatment of patients with acute infectious rhinitis. *RMZH = RMJ*. 2014;(26):1903–1907. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/ispolyzovanie_intranazalnyh_preparatov_v_lechenii_bolnyh_ostрым_infekcionnym_rinitom.
- Lopatyn A.S. *Rhinitis: a guide for physicians*. Moscow: Litterra; 2010. 424 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090302.html>.
- Radtzig E., Ermilova N., Sapaeva N., Bogomil'sky M. Alternative to topical decongestants for symptomatic treatment of children's acute rhinitis. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2007;6(5):92–95. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1288>.
- Krivovalov A.A., Ryzansev S.V., Shamkina P.A. Complex homeopathic therapy of acute infectious rhinitis. *Meditinskiiy sovet = Medical Council*. 2019;(8):38–42. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-38-42.
- Deckx L., De Sutter A.I., Guo L., Mir N.A., van Driel M.L. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD009612. doi: 10.1002/14651858.CD009612.pub2.
- Zhukova L. Differential diagnosis, treatment and prevention of acute respiratory viral infections. *Vrach*. 2010;(10):2–6. (In Russ.) Available at: <http://lor.rusvrach.ru/archive/vrach-2010-10-01.pdf>.
- Pivneva N.D., Kotova E.N., Radzig E.Y. Therapy of acute rhinitis in infants. *Practica pediastra = Paediatrician Practice*. 2013;(6):43–47. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/docplus/j01131243.pdf>.

16. Corboz M.R., Mutter J.C., Rivelli M.A., Mingo G.G., McLeod R.L., Varty L. et al. alpha2-adrenoceptor agonists as nasal decongestants. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20(2):149–156. doi: 10.1016/j.pupt.2006.03.012.
17. Haenisch B., Walstab J., Herberhold S., Bootz F., Tschalkin M., Ramseger R., Bönnisch H. Alpha-adrenoceptor agonistic activity of oxymetazoline and xylometazoline. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(6):729–739. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00805.x.
18. Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. Pros and cons of nasal decongestants. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2016;3(3):31–36. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/plyusy-i-minusy-nazalnyh-dekongestantov>.
19. Grischenko E.B. Nasal decongestants in otorhinolaryngology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2012;2:28–31. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nazalnye-dekongestanty-v-otorinolaringologii>.
20. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl. 29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
21. Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Shakhnazarov A.E., Muratova E.I. Acute and chronic rhinosinusitis: additional opportunities for conservative therapy. *Zhurnal otorinolaringologii i respiratornoy patologii = Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2018;24(4):62–68. (In Russ.) Available at: https://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia_24_4_2018.pdf.
22. Pshenichaya E.V., Dudchak A.P., Usenko N.A. Decongestants and their side effects for treatment of acute rhinitis in children (clinical example). *Mat i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass.* 2018;3(3):50–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35588248>.
23. Kiselev A.B., Chaukina V.A. Reducing the load decongestants in the treatment of acute infectious rhinopharyngitis in children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2018;2(2):135–139. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2018-2-135-139.
24. Gubin M.M., Azmetova G.V. New xylomethazoline formulation. *Farmatsiya = Pharmacy.* 2009;7(7):29–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13045968>.
25. Tulupov D.A. Acute rhinitis in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2012;11(5):124–129. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v11i5.440.
26. Chiba Y., Matsuo K., Sakai H., Abe K., Misawa M. Regional differences in vascular responsiveness of nasal mucosae isolated from naive guinea pigs. *Auris Nasus Larynx.* 2007;34(2):197–201. doi: 10.1016/j.anl.2006.09.014.
27. Graf P., Eccles R., Chen S. Efficacy and safety of intranasal xylometazoline and ipratropium in patients with common cold. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2009;10(5):889–908. doi: 10.1517/14656560902783051.
28. Eccles R., Eriksson M., Garreffa S., Chen S.C. The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold. *Am J Rhinol.* 2008;22(5):491–496. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3202.
29. Eccles R., Martensson K., Chen S.C. Effects of intranasal xylometazoline, alone or in combination with ipratropium, in patients with common cold. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(4):889–899. doi: 10.1185/03007991003648015.
30. Eskiizmir G., Hirçin Z., Özyurt B., Ünlü H. A comparative analysis of the decongestive effect of oxymetazoline and xylometazoline in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(1):19–23. doi: 10.1007/s00228-010-0941-z.

Информация об авторах:

Кривопалов Александр Александрович, д.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи», 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: krivopalov@list.ru.

Шамкина Полина Александровна, аспирантка, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи», 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: p.s.ent@bk.ru

Information about the authors:

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.

Polina A. Shamkina, graduate student, 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: p.s.ent@bk.ru

Модифицированная классификация инфралабиринтной холестеатомы пирамиды височной кости и шкала распространенности патологического процесса

Х.М. Диаб^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5337-3239, e-mail: hasandiab@mail.ru

О.С. Панина^{1✉}, ORCID: 0000-0002-5177-4255, e-mail: dr.panina@gmail.com

О.А. Пашчинина¹, ORCID: 0000-0002-7188-3280, e-mail: OlgaP83@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117197, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Холестеатома пирамиды височной кости (ПВК) представляет из себя эпидермальную кисту, которая является результатом бесконтрольного роста ороговевающего плоскоклеточного эпителия и занимает каменистую часть височной кости. Различают врожденную, приобретенную и ятрогенную холестеатому.

Цель исследования. Рассмотреть имеющиеся классификации инфралабиринтной холестеатомы пирамиды височной кости (ПВК), предложить модифицированную классификацию и на основании нее дифференцированную тактику хирургического лечения.

Материалы и методы. Данные 14 пациентов с различными формами инфралабиринтной холестеатомы, перенесших оперативное лечение в НМИЦ оториноларингологии ФМБА РФ, в период с 2017 по 2020 г. были детально изучены и включены в исследование (локализация процесса по КТ и МРТ, тип хирургического доступа, осложнения, наличие рецидива и результаты лечения). Период послеоперационного наблюдения составил от 6 до 34 мес. с медианой 18 мес.

Результаты. На основании анализа предоперационных КТ височных костей и интраоперационных находок предложена шкала распространенности патологического процесса CLIF(APO) и модифицированная классификация инфралабиринтной холестеатомы пирамиды височной кости по отношению к мастоидальному отделу лицевого нерва (кпереди или кзади от него). В шкалу включены основные анатомические структуры височной кости и прилежащих отделов затылочной и клиновидной костей, которые могут быть вовлечены в процесс при холестеатоме пирамиды: улитка, преддверие и полукружные каналы, внутренний слуховой проход, яремное отверстие, канал внутренней сонной артерии, верхушка пирамиды, мыщелок затылочной кости. На основании предложенных классификации и шкалы представлен алгоритм выбора тактики хирургического лечения и хирургического доступа.

Заключение. Внедрение в практику оториноларингологов и лучевых диагностов шкалы распространенности процесса позволит унифицировать данные локализации холестеатомы и вовлеченности важных анатомических структур пирамиды височной кости, латерального основания черепа; обеспечит преемственность медицинской документации на всех этапах лечения. Предложенная модифицированная классификация инфралабиринтной холестеатомы облегчит методологию выбора типа хирургического доступа и определения возможности выполнения менее агрессивных комбинированных микроскопических доступов с эндоскопическим контролем.

Ключевые слова: инфралабиринтная холестеатома, классификация холестеатомы, внутренняя сонная артерия, лицевой нерв, затылочный мыщелок

Для цитирования: Диаб Х.М., Панина О.С., Пашчинина О.А. Модифицированная классификация инфралабиринтной холестеатомы пирамиды височной кости и шкала распространенности патологического процесса. *Медицинский совет.* 2020;(16):86–94. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-86-94.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modified classification of infralabyrinthine cholesteatoma and scale of cholesteatoma extension

Khassan M. Diab^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5337-3239, e-mail: hasandiab@mail.ru

Olga S. Panina^{1✉}, ORCID: 0000-0002-5177-4255, e-mail: dr.panina@gmail.com

Olga A. Pashchinina¹, ORCID: 0000-0002-7188-3280, e-mail: OlgaP83@mail.ru

¹ Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

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

Abstract

Introduction. Petrous temporal bone (PTB) cholesteatoma is an epidermal cyst, which is the result of uncontrolled growth of keratinizing squamous epithelium in the petrous part of the temporal bone. Cholesteatoma is classified into congenital, acquired, and iatrogenic.

Objective. To discuss the classification of infralabyrinthine petrous bone cholesteatoma (PBC), add modified classification and to propose adequate differential surgical management.

Methods. The setting was a National Medical Scientific Center of Otorhinolaryngology FMBA (Russia). The data of 14 patients who underwent surgery for different variations of infralabyrinthine PBC from 2017 till 2020 were analyzed and included into the study (with respect to localization type of the approach used, complications, recurrences and outcome). The follow-up period ranged from 6 to 34 months with a median of 18 months.

Results. Based on preoperative CT scans and intraoperative findings a Scale of Cholesteatoma extension CLIF(APO) and Modified classification of infralabyrinthine cholesteatoma (in relation to mastoid segment of the facial nerve) are proposed. The scale includes the main anatomical structures of the temporal bone and the adjacent parts of the occipital and sphenoid bones, which may be involved in the cholesteatoma process: cochlea, vestibule and semicircular canals, internal auditory canal, jugular foramen, bony canal of the internal carotid artery, petrous apex, occipital condyle. Based on the modified classification and scale we present an algorithm for decision making and surgical approach choosing. **Conclusion.** The implementation of the Scale of Cholesteatoma Extension in Otolaryngology and Radiology practice will allow to preoperatively diagnose the extension of PBC, unify the data of the localization of cholesteatoma; allows standardization in reporting and continuity at all stages of treatment. The modified classification proposed by us in this article facilitates the algorithm for selecting the type of surgical approach and determine whether to perform less aggressive combined microscopic approaches with endoscopic control.

Keywords: infralabyrinthine cholesteatoma, cholesteatoma classification, internal carotid artery, facial nerve, occipital condyle

For citation: Diab Kh.M., Panina O.S., Pashchinina O.A. Modified classification of infralabyrinthine cholesteatoma and scale of cholesteatoma extension. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(16):86–94. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-86-94.

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

ВВЕДЕНИЕ

Холестеатома пирамиды височной кости (ПВК) представляет из себя эпидермальную кисту, которая является результатом бесконтрольного роста ороговевающего плоскоклеточного эпителия и занимает каменистую часть височной кости [1–3]. Различают врожденную, приобретенную и ятрогенную холестеатому; врожденная холестеатома является наиболее агрессивной и часто длительное время асимптомна, манифестируя грубыми осложнениями (парез лицевой мускулатуры, глухота, менингит или другие интракраниальные осложнения) [4, 5]. Впервые деление холестеатомы ПВК на различные типы (супралабиринтная и инфралабиринтная апикальная) было предложено U. Fish в 1977 г. [6]. Дополнительный транслабиринтный класс был предложен L. Bartels в 1991 г. [7]. Однако эти классификации не нашли широкого отражения в литературе. В клинической практике наиболее широко используются классификации M. Sanna (1993 г. и модификация 2011 г.) и D. Moffat и W. Smith от 2008 г., которые точкой отсчета считают отношение патологического очага к капсуле внутреннего уха и формально делят височную кость на два этажа (верхний и нижний, как было предложено еще U. Fish в 1979 г., – supralabyrinthine and infralabyrinthine-apical) с выделением отдельно области верхушки [8–10]. Согласно классификации M. Sanna, существует 5 классов: I – супралабиринтная; II – инфралабиринтная; III – инфралабиринтная-апикальная; IV – массивная; V – апикальная – и 3 подкласса, которые являются уточняющими и добавляются к номеру класса при наличии холестеатомы ската (C), холестеатомы с распространением клиновидной пазухи (S), холестеатомы носоглотки (R) [10–13]. Классификация D. Moffat и W. Smith в отличие от M. Sanna разделяет супралабиринтные холестеатомы на

простую супралабиринтную и супралабиринтную-апикальную, однако понимание инфралабиринтных холестеатом не претерпело никаких изменений.

Соответственно этим классификациям инфралабиринтная холестеатома локализуется в гипотимпануме, может распространяться вперед по инфралабиринтному ячейному тракту к вертикальному отделу внутренней сонной артерии (ВСА), подвисочной ямке; сзади к задней черепной ямке и сигмовидному синусу; медиально доходить до основания внутреннего слухового прохода (передней поверхности ПВК); вниз до яремного отверстия, вовлекая в процесс луковичку яремной вены (ЛЯВ) и нижние черепно-мозговые нервы (IX/X/XI), канал подъязычного нерва, мыщелок затылочной кости. Инфралабиринтная апикальная холестеатома отличается от предыдущего класса более значительными повреждениями вершины пирамиды с вовлечением ската в верхних и средних отделах [14], каменисто-клиновидного сочленения, клиновидной пазухи, горизонтального отдела ВСА, в исключительно редких случаях – носоглотки.

Несмотря на то что эти классификации описывают характер распространения процесса по клеточным трактам пирамиды височной кости (инфра-/супра-), они не дают полного представления о протяженности процесса и вовлеченности конкретных анатомических структур. В реальной практике границы между различными типами холестеатомы бывают стерты в связи с отсутствием жестких рамок между отдельными частями височной кости и возможностью перехода одного типа в другой, что ведет к недооценке обширности процесса. В связи с этим знание расположения патологического процесса только под или над лабиринтом недостаточно для выбора адекватного хирургического доступа.

В данной статье будут представлены разработанные нами шкала распространенности процесса и модифици-

рованная классификация инфралабиринтной холестеатомы, предложена дифференцированная тактика хирургического лечения в соответствии с новыми представлениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование было проведено на базе НМИЦ оториноларингологии. В исследование были включены 14 пациентов с холестеатомой пирамиды височной кости с инфралабиринтным распространением (16 клинических случаев – 1 рецидив, 1 резидуальная холестеатома), прооперированных одним хирургом в период с 2017 по 2020 г. Средний возраст составил от 8 до 69 лет. 7 из пациентов – мужского, 7 – женского пола. У 11 из них было от 1 до 8 операций в зоне интереса в анамнезе. В 11 случаях патологический процесс был на левом ухе, в 3 – на правом. Всем пациентам выполнялось стандартное исследование лор-органов, отоэндокопия, определялся статус черепно-мозговых нервов, выполнялась тональная аудиометрия, КТ височных костей (с шириной срезов 1–2 мм), МРТ головного мозга с в/в усилением, в T1-, T2-, DWI non-EPI-режимах (при массивном разрушении яремного отверстия, канала ВСА, поверхностей пирамиды с выходом на мягкие ткани или в пространство черепа), при дисфункции лицевого нерва – электронейромиография. Были проанализированы видео- и фотоматериалы, протоколы операций. Минимальный период послеоперационного наблюдения составил 6 мес. (2 пациента), максимальный – 34 мес. с медианой 18 мес. Всем пациентам выполнялось МРТ-исследование через 5–10 мес. для определения возможного рецидива холестеатомы. Функция лицевого нерва оценивалась с использованием шкалы House-Brackmann.

Шкала распространенности патологического процесса

Для определения степени распространенности холестеатомы, вовлеченности важных анатомических структур и определения оптимальной возможной тактики хирургического лечения детально изучены данные КТ височных костей с использованием шкалы оценки распространенности патологического процесса (CLIF (APO)) (табл. 1). В основу данной шкалы включено 6 компонентов (структуры внутреннего уха, ВСА, яремное отверстие, ВСП, вершина пирамиды, затылочный мыщелок), вовлеченность в процесс которых определяет хирургическую тактику и прогноз исходов заболевания. Цифра рядом с компонентом указывает на сохранность или разрушение той или иной анатомической структуры.

Для упрощения восприятия в случае отсутствия признаков деструкции той или иной структуры рекомендуется пропускать 0. К примеру, $C_0L_1I_0F_1(A_0P_0O_0) = CL_1IF_1(APO)$. При этом при незначительной распространенности процесса возможно использование только первой части шкалы. К примеру, в случае ограниченного расположения холестеатомы в инфракохлеарном тракте при интактной улитке и полукружных каналах с разрушением только стенки ЛЯВ в передних отделах – $CLIF_1$.

● **Таблица 1.** Шкала распространенности патологического процесса (холестеатомы)

● **Table 1.** The Scale of Pathologic Process Extension

Буква	Обозначение	Вовлеченность в патологический процесс
C	cochlea (улитка)	C_0 – интактна C_1 – есть фистула либо разрушена
L	labyrinth (преддверие и ПК)	L_0 – интактен L_1 – разрушены 1 или 2 структуры (I – LSC; S – SSC; P – PSC; V – vestibule) L_2 – массивное поражение
I	internal auditory canal (внутренний слуховой проход)	I_0 – интактен I_1 – разрушен
F	jugular foramen (яремное отверстие)	F_0 – интактно F_1 – разрушена part nervosa (передний отдел ЯО) F_2 – разрушена vascular part (задний отдел ЯО) F_3 – полное разрушение яремного отверстия
Дополнение		
A	internal carotid artery (канал внутренней сонной артерии)	0 – канал интактен A_1 – канал разрушен в c1-сегменте (вертикальный отдел) A_2 – канал разрушен в c2-сегменте (горизонтальный отдел) A_3 – разрушены оба отдела
P	petrous apex (вершина каменистой части височной кости)	P_0 – интактна P_1 – разрушена
O	occipital condyle (мыщелок затылочной кости)	O_0 – интактен O_1 – разрушен

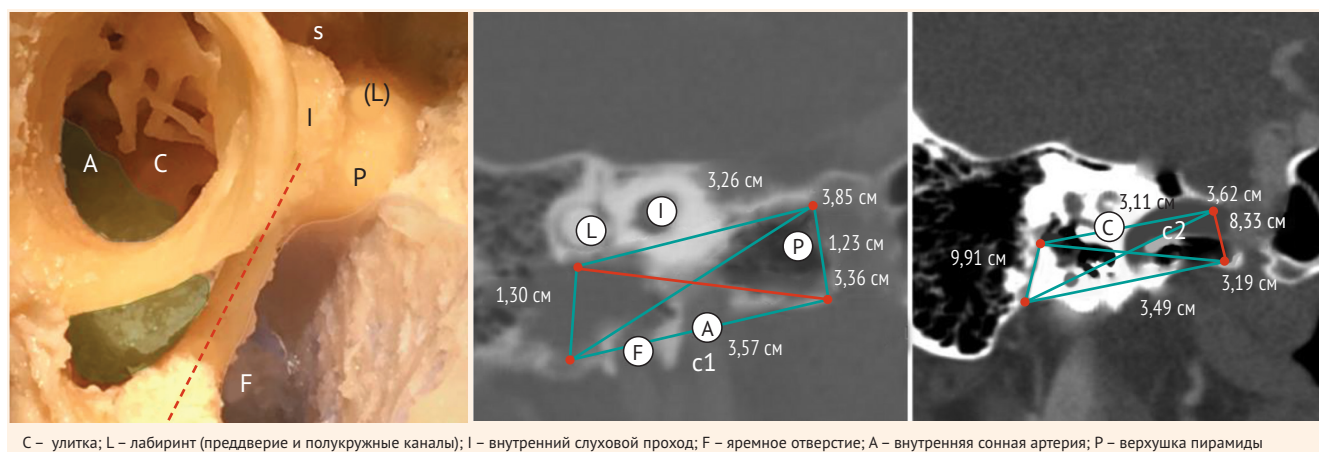
В таком виде шкала распространенности холестеатомы позволяет шифровать любые сочетания особенностей патологического процесса, может быть понятна любому специалисту (ЛОР-врачу в амбулаторном или госпитальном звене; лучевому диагносту) и удобна в ведении/преимственности медицинской документации.

По результатам лучевых методов исследований все пациенты были разделены на две большие группы: 1) с холестеатомой пирамиды височной кости с инфралабиринтным распространением; 2) с холестеатомой пирамиды височной кости с инфралабиринтным апикальным распространением. При этом в 1-й группе выделено две категории: 1а – собственно инфралабиринтная (1а – $CLIF_2$; CL_2IF_2); 1б – инфракохлеарная (1б – $CLIF(A_1PO)$ и $CLIF_1(A_1PO)$) (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Снижение слуха – наиболее частый симптом, который наблюдался у 100% пациентов на предоперационном этапе, причем в 42,8% была выявлена глухота (преимущественно группа 2 и 1б). В послеоперационном периоде получены положительные функциональные результаты в

● **Рисунок 1.** Взаимоотношение анатомических структур и отделов височной кости
● **Figure 1.** The Relation between anatomical structures and parts of temporal bone



случаях с сохраненной улиткой: удалось сохранить и улучшить слух (сокращение КВИ на 10–20%) у 4 пациентов с преимущественно инфралабиринтным характером процесса (в 1 случае цепь слуховых косточек сохранена), у 3 пациентов с инфракохлеарным вариантом холестеатомы. В одном случае в результате рецидива холестеатомы и ее глубокого распространения за улитку слух сохранить не удалось.

Частота встречаемости различных вариантов дисфункции лицевого нерва на предоперационном этапе составила 28,6%. 10 пациентам выполнена скелетенизация лицевого нерва, из них 7 пациентам с последующей его декомпрессией. У 1 пациента с инфракохлеарной холестеатомой, распространяющейся к КГ, в область дна ВСП, и парезом V степени при поступлении выполнен комбинированный транскохлеарный доступ, наблюдалось практически полное восстановление функции мимической мускулатуры спустя 8 мес. после операции (до I–II степени). В 3 случаях инфралабиринтной апикальной холестеатомы в раннем послеоперационном периоде мы наблюдали транзитное снижение функции лицевого нерва с частичным ее восстановлением спустя 1 год у 2 из них (с V до II; с V до IV при выполнении анастомоза конец в конец). У одного пациента положительной динамики в функции мимической мускулатуры не наблюдалось, ему было выполнено усиление лицевой мускулатуры *m. temporalis*. Функция нижних черепно-мозговых нервов была сохранена у всех пациентов даже при полном разрушении всех отделов яремного отверстия.

Интраоперационные осложнения включали в себя ликворею в 4 случаях (25%), вскрытие просвета сигмовидного синуса и ЛЯВ в 1 случае (6,25%). Периоперационная смертность равнялась нулю. В 11 из 14 случаев минимальный период наблюдения составил более 1 года. Всем пациентам выполнялось КТ височных костей и МРТ в DWI/non-EPI-режиме и T1-, T2-режимах жироподавления спустя 6 мес., 1 год. Спустя 1–1,5 года мы рекомендовали выполнение ревизионной операции; в случае невозможности – выполнение МРТ не реже 1 раза в год. В нашей

практике у одного пациента была выявлена резидуальная холестеатома, у другого был рецидив. Пациенты были реоперированы, в дальнейшем без признаков рецидивирования (максимальный срок наблюдения составил 34 мес.) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Классификация

Классификация важна не только для планирования операции, но и для стандартизации медицинской документации и публикации накопленных данных. Использование имеющихся классификаций M. Sanna (1993), D. Moffat (2011), W. Smith (2008) в ходе нашей работы оказалось недостаточным ввиду низкой дифференцировки инфралабиринтной холестеатомы, что привело к формированию неоднородной группы пациентов с разным уровнем слуха, функцией лицевого нерва, выполненными хирургическими доступами и исходами заболевания. Это привело к созданию шкалы распространенности процесса, а также разделению инфралабиринтной холестеатомы относительно мастоидального отдела лицевого нерва на инфракохлеарный и непосредственно инфралабиринтный типы.

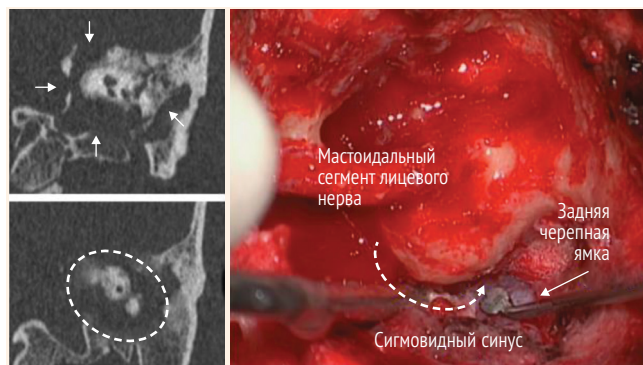
Шкала распространенности процесса основана на предоперационных данных КТ-исследований, позволяет определить распространенность процесса, степень поражения отдельных жизненно важных структур височной кости и латерального основания черепа на имеющемся клиническом материале, а также стандартизировать медицинскую документацию. Определение степени вовлеченности ВСП коррелировало с вероятностью интраоперационной ликвореи и необходимостью облитерации послеоперационной полости аутожиром и закрытия наружного слухового прохода наглухо.

Деление инфралабиринтной холестеатомы на 2 типа было связано с вовлечением в патологический процесс при каждом типе разных анатомических структур, разнообразием симптоматики, особенно уровня слуха, и хирургических подходов для санации.

- **Таблица 2.** Вариант холестеатомы и использованный хирургический доступ
- **Table 2.** Type of cholesteatoma and surgical approach

№ пациента	Характер процесса	CLIF (APO)	Доступ	Эндоскоп. ассистенция	Нейромонитор. ЛН, н.ч.м.н.	Завершение операции
1	Инфралаб., приобр.	CLIF ₂	заушный подход, антромастоидотомия, комбинированный инфралабиринтный ретрофациальный доступ без сохранения задней стенки НСП	+	-	тимпанопластика
2	Инфралаб., врожд.	CLIF ₂	заушный подход, антромастоидотомия, комбинированный инфралабиринтный ретрофациальный доступ без сохранения задней стенки НСП		+	тимпанопластика
3	Инфралаб., приобр.	CLIF ₂	заушный подход, антромастоидотомия, комбинированный инфралабиринтный ретрофациальный доступ без сохранения задней стенки НСП	+	-	тимпанопластика
4	Инфралаб., врожд.	CL ₂ IF ₂	заушный подход, антромастоидотомия, комбинированный инфралабиринтный ретрофациальный доступ с сохранением задней стенки НСП	-	+	реконструкция задней стенки НСП, тимпанопластика
5.	Инфракох., приобр.	CLIF (A ₁ P ₀ O ₀)	заушный подход, антромастоидотомия с формированием радикальной операции, комбинированный инфракохлеарный доступ с использованием эндоскопа	+	-	реконструкция стенки СЧЯ пластинкой остеоматрикса; аутохрящевая пластинка на головку стремени, тимпанопластика
6.	Инфралаб., приобр.	CLIF ₁ (A ₁ PO)	заушный подход, антромастоидотомия с формированием радикальной полости, комбинированный инфракохлеарный доступ	+	-	тимпанопластика
7.	Инфракох., приобр.	CLIF ₁ (A ₁ PO)	заушный подход, антромастоидотомия с формированием радикальной полости, комбинированный инфракохлеарный доступ	+	-	аутохрящевая колумелла установлена на подножную пластинку стремени; тимпанопластика
8.a	Инфракох., приобр.	CLIF (A ₁ PO)	заушный подход, повторная санирующая операция с санацией инфракохлеарного тракта	-	-	установка тотального протеза с гидроксиапатитной шляпкой, тимпанопластика
8.б	Инфракох., приобр.	C ₀₋₁ LIF (A ₁ PO)	заушный подход, комбинированный транскохлеарный доступ	+	-	тимпанопластика
9.	Инфракох., врожд.	C ₁ LI ₁ F (A ₁ PO)	заушный подход, субтотальная петрозэктомия, комбинированный транскохлеарный доступ с декомпрессией лицевого нерва	+	+	cul de sac
10.	Инфракох., приобр.	C ₁ LI ₁ F ₁ (A ₁ PO)	заушный подход, комбинированный транскохлеарный доступ	+	-	тимпанопластика
11.	Инфралаб.-апикальный, ятрогенный	C ₁ LIF ₁ (A ₃ P ₁ O)	заушный подход, субтотальная петрозэктомия, комбинированный транскохлеарный доступ	+	+	тампонада верхушки височной кости фрагментом височной мышцы, уложена пластинка аутохряща, тимпанопластика
12.a	Инфралаб.-апикальный, врожд.	C ₁ LI ₁ F ₃ (A ₃ P ₁ O)	заушный подход, повторная санирующая операция с санацией инфракохлеарного тракта, реконструкция лицевого нерва «конец в конец»	+	+	тимпанопластика
12.б	Инфралаб.-апикальный, врожд.	C ₁ LI ₁ F ₃ (A ₃ P ₁ O)	заушный подход, субтотальная петрозэктомия, комбинированный транскохлеарный доступ	+	+	cul de sac
13.	Инфралаб.-апикальный, врожд.	C ₁ LI ₀ F ₃ (A ₃ P ₁ O ₁)	заушный подход, субтотальная петрозэктомия, комбинированный транскохлеарный доступ	+	+	cul de sac
14.	Инфралаб.-апикальный, врожд.	C ₁ LI ₁ F ₃ (A ₃ P ₁ O)	заушный подход, субтотальная петрозэктомия, транслабиринтный доступ с использованием эндоскопической техники	+	+	cul de sac

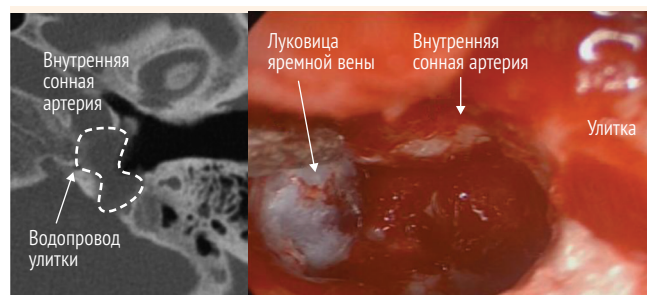
- **Рисунок 2.** Инфралабиринтная холестеатома, стелющаяся по твердой мозговой оболочке ЗЧЯ вокруг полукружных каналов
- **Figure 2.** Infralabyrinthine cholesteatoma on dura mater of posterior cranial fossa around semicircular canals



При непосредственно инфралабиринтной холестеатоме (у 4 пациентов в 1а-группе) выявлено преимущественное поражение задних отделов ПВК под полукружными каналами с разрушением *pars vascularis* яремного отверстия, стенки ЛЯВ, ЭМ, что соответствовало вариантам CLIF₂, CL₂IF₂ (рис. 2). При этой форме слуховая функция сохраняется: так, у представленных в данной статье пациентов по результатам тональной аудиометрии определялась II–III степени смешанной тугоухости. На завершающем этапе операции этим пациентам выполнялась тимпанопластика с использованием аутофасции, реконструкция цепи слуховых косточек аутохрящевой колумеллой или титановым протезом. Иногда стенка высоко стоящей луковичи яремной вены является естественным барьером в распространении холестеатомы кпереди от мастоидального отдела лицевого нерва, что позволяет сохранить заднюю стенку наружного слухового прохода (в 1 случае).

В случае инфракохlearной холестеатомы (у 6 пациентов в 1б-группе) выявляется разрушение инфракохlearного, перикаротидного клеточных трактов, часто сопровождающееся деструкцией канала ВСА в вертикальном отделе, интрауглярного гребня и прилежащих отделов яремного отверстия (*pars nervosa*), передней стенки ЛЯВ (рис. 3). У одной половины пациентов из

- **Рисунок 3.** Инфракохlearная холестеатома, разрушающая инфракохlearный клеточный тракт, вертикальный отдел ВСА (A1), стенки ЛЯВ
- **Figure 3.** Destruction of infracochlear cell tract, ICA canal in vertical part



1б-группы костные стенки улитки были сохранены (CLIF (A₁PO); CLIF₁ (A₁PO)); у другой по данным КТ выявлялась эрозия костной стенки с формированием фистулы, что соответствовало C₀₋₁LIF (A₁PO); C₁L₁F (A₁PO); C₁L₁I₁F₁ (A₁PO).

Данный тип холестеатомы при отсутствии своевременного хирургического лечения приводит к разрушению костных стенок улитки и дальнейшему распространению холестеатомы в вершину пирамиды височной кости (формирование инфралабиринтной апикальной холестеатомы – группа 2).

Отдельное внимание стоит уделить вовлеченности внутреннего слухового прохода в патологический процесс при различных типах инфралабиринтной холестеатомы.

Интраканальный отдел ЛН может вовлекаться при любом типе холестеатомы [15–17], но при анализе клинического материала выявлена следующая закономерность: область ВСП, расположенная ближе к внутреннему слуховому отверстию, чаще подвергается деструкции при локализации процесса кзади от мастоидального сегмента ЛН (при разрушении клеток под ЗПК, инфрамеатальных клеток, стелющейся холестеатоме по ЭМ и твердой мозговой оболочке задней черепной ямки), а область дна ВСП преимущественно инфракохlearных холестеатомах.

Принципы хирургического лечения

Хирургическое лечение холестеатомы ПВК любой локализации представляет из себя непростую задачу, всегда направленную на полное удаление патологического процесса. Чем раньше выявляется холестеатома, особенно асимптомная врожденная, тем больше шансов сохранить слух и функцию лицевого нерва (до перехода стадии C₀ в C₁). В случае инфралабиринтной холестеатомы ключевое значение имеет расположение патологического процесса относительно мастоидального отдела лицевого нерва, определяя выбор хирургической тактики. При этом холестеатома ПВК не имеет четко очерченных границ или капсулы, ее стелющийся рост делает деление на типы весьма условным, и отохирургу приходится идти по ходу патологического процесса.

В случае расположения холестеатомы преимущественно кзади от мастоидального отдела лицевого нерва (группа 1а) и сохраненной слуховой функции целесообразно выполнение антростомастотомии со скелетизацией по ходу патологического процесса стенки сигмовидного синуса, лицевого нерва, полукружных каналов (которые зачастую разрушены). Для санации холестеатомы медиальнее ствола лицевого нерва мы выполняли ретрофациальный инфралабиринтный доступ – 25% от всех операций; немаловажную роль при этом играла возможность использования эндоскопической техники (рис. 4). В случае ограниченного распространения холестеатомы в барабанную полость при сохраненной задней стенке НСП необходимо также формирование широкой задней тимпаностомии для санации ретро- и гипотимпанума.

- **Рисунок 4.** Алгоритм хирургического лечения инфралабиринтной холестеатомы (красным выделены вовлеченные анатомические структуры, имеющие принципиальное значение в выборе тактики)
- **Figure 4.** Algorithm of surgical treatment of infralabyrinthine cholesteatoma (extraimportant for surgical tactic anatomical structures are marked with red color)



При инфралабиринтном характере холестеатомы с вовлечением pars vascularis яремного отверстия, сигмовидного синуса важна техника работы с венозными структурами. Холестеатома не имеет свойств истинного вставания в стенку сосудов, однако ее диффузный рост, не требующий кровоснабжения, во-первых, создает предпосылки для рецидивирования в местах переходов между ЛЯВ, СС, ЗПК, ЛН, а во-вторых, повышает риск возникновения кровотечения, особенно из ЛЯВ, имеющей только два слоя в своей стенке. Снятие матрикса с ЛЯВ, СС проводится исключительно тупым путем с использованием ватных шариков или нетканых салфеток, но хирург всегда должен быть готов к интраоперационной остановке профузного кровотечения с использованием Surgicell, воска [18].

При преимущественно инфракохлеарном характере холестеатомы (группа 16) и интактной улитке после антростоидотомии мы выполняли комбинированный (микро-/эндоскопический) инфракохлеарный доступ (18,7%). Санация труднодоступных областей между улиткой и сонной артерией, медиальнее улитки проводилась непосредственно при эндоскопической визуализации, что в части случаев позволило сохранить слух. Однако такие пациенты требуют особо пристального динамического наблюдения, выполнения МРТ в DWI non-EPI и других режимах каждые полгода в течение 1-го года и далее раз в год в течение 5 лет. В 1 случае нами спустя 8 мес. был выявлен рецидив и для санации выполнен транскохлеарный доступ.

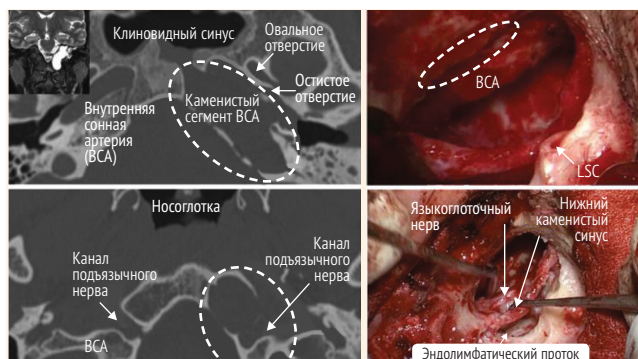
Наиболее часто при локализации процесса перед мастоидальным отделом лицевого нерва выявляется разрушение канала ВСА в ее вертикальном отделе (A_1).

В случае холестеатомы в отличие от других новообразований, например параганглиомы височной кости, нет должного роста в верхние отделы шеи; не требуется особая предоперационная подготовка, такая как стентирование, временная окклюзия ее просвета. Мобилизация артерии в вертикальном отделе и области заднего колена – возможный необходимый максимум в случае распространенных инфралабиринтных апикальных холестеатом (группа 2). При этом при удалении перикаротидных клеток, санации клеток вокруг горизонтального отдела сонного канала удалялся тимпальный отдел височной кости, также мы использовали некоторые другие элементы инфратемпоральных доступов без транслокации лицевого нерва кпереди и выделения сосудисто-нервного пучка на шее [18; 19, pp. 22–32; 20].

Трем пациентам с инфракохлеарной холестеатомой и фистулой улитки и трем пациентам с инфралабиринтной апикальной холестеатомой был выполнен комбинированный (микро-/эндоскопический) транскохлеарный доступ (37,5%). Комбинированный транскохлеарный доступ, проведенный нами при разрушении капсулы улитки, в целом близок к предложенному M. Sanna модифицированному транскохлеарному доступу типа А, за исключением этапа транслокации лицевого нерва назад [21, 22]. Перемещение протяженного участка обнаженного лицевого нерва из его костного канала в большинстве случаев вызывает постоперационный парез лицевого нерва в связи с ишемией нерва вследствие снижения кровотока по глубокой каменистой артерии, кровоснабжающей коленчатый ганглий [23]. Командная работа в две руки (отсос/удлиненный нож Розена или другой инструмент) с использованием эндоскопической видеоассистенции в подавляющем большинстве операций позволяла нам избегать этого, а также осуществить санацию верхушки пирамиды, мыщелка затылочной кости (рис. 5, 6).

- **Рисунок 5.** Деструкция пирамиды с разрушением ее вершины и распространением по ходу ската в мыщелок затылочной кости. На интраоперационных фото после санации визуализируется вертикальный отдел сонной артерии, pars nervosa яремного отверстия: IX ч.м.н., нижний каменистый синус

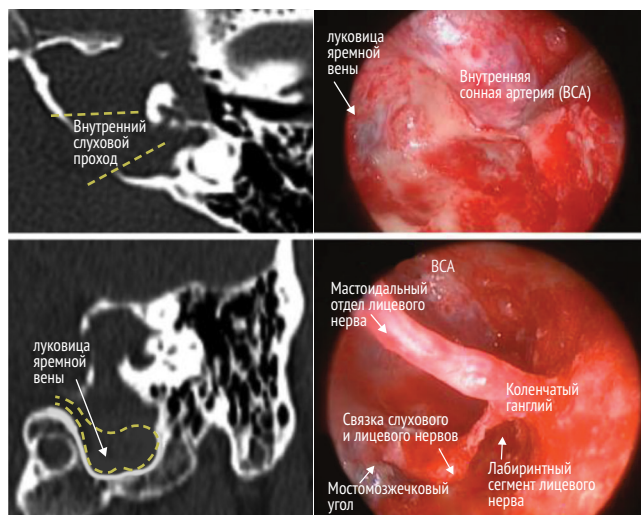
- **Figure 5.** Petrous bone destruction with extension to occipital condyle. On intraoperative photos view of vertical part of ICA, pars nervosa jugular foramen after sanation: IX Lc.n., inferior petrosal sinus



- **Рисунок 6.** Алгоритм хирургического лечения инфралабиринтной апикальной холестеатомы
- **Figure 6.** Algorithm of surgical treatment of infralabyrinthine cholesteatoma



- **Рисунок 7.** Разрушение канала ВСП, пространство височной кости от задней поверхности до вершины заполнено мягкотканым субстратом. У пациента в анамнезе попытка удаления холестеатомы ретролабиринтным доступом
- **Figure 7.** IAC canal destruction, petrous bone from posterior border to petrous apex. In history 1 attempt of surgical treatment with retrosigmoid approach



Однако сохраняется необходимость адаптации некоторых инструментов (удлинение, изменения угла) для выполнения таких маневров в узких пространствах. Сохранение лицевого нерва в его привычной позиции достоверно снижает риск развития паралича и степень дисфункции лицевого нерва, что, с нашей точки зрения, является приоритетным. Во всех случаях инфралабиринтной апикальной холестеатомы этой серии костный канал лицевого нерва в мастоидальном отделе был в разной степени разрушен, и сохранение его в костном мостике не было возможным.

Определение протяженности разрушения канала ВСП по данным предоперационного КТ имеет критическую роль: при ограниченной деструкции дна ВСП возможно достижение адекватной санации из транскохлеарного доступа, а при распространенной деструкции (более 1/3 длины) и локализации ближе к внутреннему слуховому отверстию необходимо выполнение транслабиринтного доступа.

Так, в 1 случае (6,25%) при значительном разрушении костной стенки ВСП нами был выполнен транслабиринтный доступ для контроля лицевого нерва на всем протяжении (рис. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Классификация патологического процесса – ключ к адекватному выбору хирургических подходов для достижения полной санации холестеатомы. Внедрение в практику оториноларингологов и лучевых диагностов шкалы распространенности процесса позволит унифицировать данные локализации холестеатомы (любого типа) и вовлеченности важных анатомических структур ПВК, латерального основания черепа; обеспечить преемственность в терминологии на всех этапах лечения; спланировать методику завершения операции; определить прогноз результатов лечения таких пациентов. Использование модифицированной классификации инфралабиринтной холестеатомы ПВК облегчит методологию выбора типа хирургического доступа и определения возможности выполнения менее агрессивных комбинированных микроскопических доступов с эндоскопическим контролем в конкретных клинических случаях.

Поступила / Received 23.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2020
Принята в печать / Accepted 20.09.2020

Список литературы / References

1. Omran A., De Denato G., Piccirillo E., Leone O., Sanna M. Petrous bone cholesteatoma: management and outcomes. *Laryngoscope*. 2006;116(4):619–626. doi: 10.1097/01.mlg.0000208367.03963.ca.
2. Olszewska E., Wagner M., Bernal-Sprekelsen M., Ebmeyer J., Dazert S., Hildmann H., Sudhoff H. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004;261(1):6–24. doi: 10.1007/s00405-003-0623-x.
3. Lin Y., Chen Y., Lu L.J., Qiao L., Qiu J.H. Primary cholesteatoma of petrous bone presenting as cervical fistula. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36(4):466–469. doi: 10.1016/j.anl.2008.09.006.
4. Levenson M.J., Michaels L., Parisier S.C., Juarbe C. Congenital cholesteatomas in children: an embryologic correlation. *Laryngoscope*. 1988;98(9):949–955. doi: 10.1288/00005537-198809000-00008.
5. Potsic W.P., Samadi D.S., Marsh R.R., Wetmore R.F. A staging system for congenital cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(9):1009–1012. doi: 10.1001/archotol.128.9.1009.
6. Fisch U., Pillsbury H.C. Infratemporal fossa approach to lesions in the temporal bone and base of skull. *Arch Otolaryngol*. 1979;105(2):99–107. doi: 10.1001/archotol.1979.00790140045008.
7. Bartels L.J. Facial nerve and medially invasive petrous bone cholesteatomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100(4 Pt 1):308–316. doi: 10.1177/000348949110000408.
8. Sanna M., Zini C., Gamoletti R., Frau N., Taibah A.K., Russo A., Pasaninci E. Petrous bone cholesteatoma. *Skull Base*. 1993;3(4):201–213. doi: 10.1055/s-2008-1060585.
9. Moffat D., Jones S., Smith W. Petrous temporal bone cholesteatoma: a new classification and long-term surgical outcomes. *Skull Base*. 2008;18(2):107–115. doi: 10.1055/s-2007-991112.
10. Sanna M., Pandya Y., Manchini F., Sequino G., Piccirillo E. Petrous bone cholesteatoma: classification, management and review of literature. *Audiol Neurotol*. 2011;16(2):124–136. doi: 10.1159/000315900.

11. Lin Y., Chen Y., Lu L.J., Qiao L., Qiu J.H. Primary cholesteatoma of petrous bone presenting as cervical fistula. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36(4):466–469. doi: 10.1016/j.anl.2008.09.006.
12. Pandya Y., Piccirillo E., Mancini F., Sanna M. Management of complex cases of petrous bone cholesteatoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010;119(8):514–525. doi: 10.1177/000348941011900803.
13. Rijuneeta Parida P.K., Bhagat S. Parapharyngeal and retropharyngeal space abscess: an unusual complication of chronic suppurative otitis media. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;60(3):252–255. doi: 10.1007/s12070-008-0001-5.
14. Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Пашчинина О.А., Зухба А.Г., Панина О.С. Комбинированная техника в хирургии холестеатомы с инфралабиринтным и инфралабиринтным апикальным распространением: сравнение двух клинических случаев. *Российская оториноларингология*. 2018;(6):130–138. doi: 10.18692/1810-4800-2018-6-130-138. Diab Kh.M., Daikhes N.A., Pashchinina O.A., Zukhba A.G., Panina O.S. A combined approach in the surgery of infra-labyrinthine and infra-labyrinthine apical cholesteatoma: the comparison of two clinical cases. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2018;(6):130–138. doi: 10.18692/1810-4800-2018-6-130-138.
15. Prasad S.C., Piras G., Piccirillo E., Taibah A., Russo A., He J., Sanna M. Surgical Strategy and Facial Nerve Outcomes in Petrous Bone Cholesteatoma. *Audiol Neurotol*. 2016;21(5):275–285. doi: 10.1159/000448584.
16. Yanagihara N., Matsumoto Y. Cholesteatoma in the petrous apex. *Laryngoscope*. 1981;91(2):272–278. doi: 10.1288/00005537-198102000-00016.
17. Brackmann D.E. The facial nerve in the infratemporal approach. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;97(1):15–17. doi: 10.1177/019459988709700103.
18. Friedmann R.A., Slattery W.H., Brackmann D.E., Fayad J.N., Schwartz M.S. (eds.) *Lateral skull base surgery: the house clinic atlas*. Thieme; 2012. 224 p.
19. Mattox D., Fisch U. *Microsurgery of the Skull Base*. New York: Thieme; 1988. 704 p.
20. Leonetti J.P., Brackmann D.E., Prass R.L. Improved preservation of facial nerve function in the infratemporal approach to the skull base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;101(1):74–78. doi: 10.1177/019459988910100112.
21. Sanna M., Mazzoni A., Saleh E.A., Taibah A.K., Russo A. Lateral approaches to the median skull base through the petrous bone: the system of the modified transcochlear approach. *J Laryngol Otol*. 1994;108(12):1036–1044. doi: 10.1017/s0022215100128841.
22. Angeli S.I., De la Cruz A., Hitselberger W. The transcochlear approach revisited. *Otol Neurotol*. 2001;22(5):690–695. doi: 10.1097/00129492-200109000-00023.
23. Axon P.R., Fergie N., Saeed S.R., Temple R.H., Ramsden R.T. Petrosal cholesteatoma: management considerations for minimizing morbidity. *Am J Otol*. 1999;20(4):505–510. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10431894>.

Информация об авторах:

Диаб Хассан Мохамед Али, д.м.н., заместитель директора по международным отношениям, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии дополнительного постдипломного образования, Федеральное государственное автономное 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: hasandib@mail.ru

Панина Ольга Сергеевна, сотрудник научно-клинического отдела заболеваний уха и основания черепа, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: dr.panina@gmail.com

Пашчинина Ольга Александровна, к.м.н., руководитель оториноларингологического отдела заболеваний уха и основания черепа, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: OlgaP83@mail.ru

Information about the authors:

Khassan M. Diab, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of International Relations, Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation”; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of Otorhinolaryngology Department of Further Postgraduate Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: hasandib@mail.ru

Olga S. Panina, researcher of Clinical Research Department of Diseases of the Ear and Skull Base, Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation”; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: dr.panina@gmail.com

Olga A. Pashchinina, Cand. of Sci. (Med.), branch manager of Clinical Research Department of Diseases of the Ear and Skull Base, Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation”; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: olgaP83@mail.ru

Острый вирусный средний отит: этиология, диагностика, лечение

С.В. Морозова✉, ORCID: 0000-0003-1458-6279, e-mail: doctormorozova@mail.ru

Л.С. Карапетян, ORCID: 0000-0002-3376-3747, e-mail: lianaent@gmail.com

А.М. Магомедова, e-mail: aynamagomedova888@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Острый средний отит является одним из наиболее распространенных заболеваний у детей и взрослых и наиболее частой причиной назначения антибактериальной терапии, чаще необоснованной. 20–70% респираторных инфекций у взрослых и детей осложняется развитием острого среднего отита. Несмотря на то что только 10% острого среднего отита имеет вирусную этиологию, подавляющее большинство острого среднего отита также является вирусно-бактериальной коинфекцией. В статье представлены основные патогенетические механизмы развития острого среднего отита, такие как вирусный и вирусно-индуцированный. Введен термин «отопатогенные микроорганизмы». Представлен обзор по наиболее частым возбудителям острого среднего отита – вирусным и бактериальным. Описана отомикроскопическая картина на основе общепринятой отечественной классификации острого среднего отита. Представлены основные тимпанометрические кривые и их виды при остром среднем отите. Большое внимание уделено современным принципам патогенетической и симптоматической терапии, в особенности местной противовоспалительной и обезболивающей терапии с использованием ушных капель, содержащих лидокаин. Обсуждается некий прогресс в области профилактики острого среднего отита, что привело к снижению частоты обращений к врачам по поводу отита и назначению антибиотиков. Это связано с широким использованием вакцин, а также введением тактики «выжидательного наблюдения» в легких и умеренных случаях острого среднего отита без первоначального лечения антибиотиками. Успех в снижении заболеваемости острым средним отитом будет зависеть главным образом от предотвращения колонизации носоглотки отопатогенами, а также снижения заболеваемости вирусными инфекциями. Основой профилактики острого среднего отита, согласно международным и отечественным рекомендациям, является вакцинация от пневмококка, гемофильной палочки и вируса гриппа.

Ключевые слова: острый средний отит, вирусный отит, тимпанограмма, респираторные вирусы, вирусно-бактериальные взаимодействия, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы

Для цитирования: Морозова С.В., Карапетян Л.С., Магомедова А.М. Острый вирусный средний отит: этиология, диагностика, лечение. *Медицинский совет*. 2020;(16):95–100. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-95-100.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute viral otitis media: etiology, diagnosis, treatment

Svetlana V. Morozova✉, ORCID: 0000-0003-1458-6279, e-mail: doctormorozova@mail.ru

Liana S. Karapetyan, ORCID: 0000-0002-3376-3747, e-mail: lianaent@gmail.com

Ayna M. Magomedova, e-mail: aynamagomedova888@gmail.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Acute otitis media (OSA) is one of the most common diseases in children and adults and the most common cause of antibiotic therapy, often unreasonable. 20–70% of respiratory infections in adults and children is complicated by the development of CCA. Despite the fact that only 10% of CCA has a viral etiology, the vast majority of CCA are also viral-bacterial co-infection. The article presents the main pathogenetic mechanisms of the development of CCA, such as viral and virus-induced. The term “heat-generating” microorganisms is introduced. A review of the most common pathogens of CCA viral and bacterial. An otomicroscopic picture is described based on the generally accepted domestic classification of CCA. The main tympanometric curves and their types during CCA are presented. Much attention is paid to the modern principles of pathogenetic and symptomatic therapy. In particular, local anti-inflammatory and analgesic therapy using ear drops containing lidocaine. Some progress in the prevention of acute otitis media is discussed, which has led to a decrease in the frequency of visits to doctors about otitis media and the appointment of antibiotics. This is due to the widespread use of vaccines, as well as the introduction of “wait-and-see” tactics in mild and moderate cases of CCA without initial antibiotic treatment. Success in reducing the incidence of CCA will depend mainly on preventing the colonization of the nasopharynx by otopathogens, as well as reducing the incidence of viral infections. According to international and domestic recommendations, the basis for the prevention of acute otitis media is vaccination against pneumococcus, hemophilus bacillus and influenza virus.

Keywords: acute otitis media, otitis media, tympanogram, respiratory viruses, viral-bacterial interactions, respiratory syncytial virus, rhinoviruses

For citation: Morozova S.V., Karapetyan L.S., Magomedova A.M. Acute viral otitis media: etiology, diagnosis, treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):95–100. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-95-100.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый средний отит (ОСО) – воспалительный процесс, охватывающий слизистую оболочку среднего уха, евстахиеву трубу и клетки сосцевидного отростка [1].

Проявляется ОСО одним или несколькими характерными симптомами: болью в ухе, повышением температуры, снижением слуха. У детей при ОСО может отмечаться возбуждение, раздражительность, рвота, понос. Заболевание, как правило, длится не более трех недель, однако возможно развитие затянувшегося или рецидивирующего ОСО, которое может привести к возникновению стойких изменений в среднем ухе и снижению слуха. Рецидивирующее течение ОСО приводит к развитию хронической воспалительной патологии среднего уха, к прогрессирующему понижению слуха, вызывая нарушение формирования речи и общего развития ребенка. По данным отечественной литературы, ОСО вирусной этиологии встречается в 10% случаев [1]. Однако доказано, что ОСО всегда возникает как осложнение вирусной инфекции верхних дыхательных путей, которая приводит к воспалению/дисфункции евстахиевой трубы, развитию отрицательного давления в среднем ухе и перемещению секрета, содержащего возбудитель инфекции верхних дыхательных путей и патогенные бактерии и вирусы, из носоглотки в полость среднего уха [2]. При этом около 35% острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей осложняется ОСО [3].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

Острые вирусные инфекции дыхательных путей могут быть вызваны различными вирусами. Риновирусы и коронавирусы (229E, OC43 и NL63) являются наиболее распространенными причинами воспалительных заболеваний дыхательных путей. Другие группы вирусов могут иметь отличительные признаки, например, респираторно-синцитиальный вирус (RSV) является основной причиной тяжелого бронхолита [4], требующего госпитализации среди новорожденных и младенцев; вирусы гриппа вызывают ежегодные эпидемии с потенциально тяжелыми респираторными симптомами и осложнениями. К тому же вирусы парагриппа обычно связаны с острым ларингитом. Также было показано, что относительно новые респираторные вирусы, такие как человеческие бокавирусы и метапневмовирусы, вызывают ОСО у детей [5]. Хотя человеческий бокавирус 1-го типа вызывает в основном респираторные инфекции, выделение вируса может сохраняться в носоглотке в течение длительного периода, поэтому общее значение этого вируса при респираторных инфекциях до сих пор неясно [6–8].

Основным общепринятым патогенезом ОСА является вирус-индуцированный патогенез. ОСО возникает обычно сразу после или одновременно с острой инфекцией верхних дыхательных путей. По данным литературы, более 90% детей с ОСО имеют сопутствующие симптомы острой инфекции верхних дыхательных путей [9].

Три наиболее распространенных бактериальных отопатогена: *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* – колонизируют носоглотку младенца с раннего возраста, не заражают дыхательные пути и не вызывают симптомы до появления вирусного ринофарингита, продуцируя изменения в носоглотке. Сосуществование бактериальных отопатогенов и сложные взаимодействия между бактериями и респираторными вирусами влияют на течение острой респираторной инфекции и в конечном итоге на исход ОСО [9–11]. Более ранние сообщения, полученные на основе экспериментальных моделей на животных, исследований *in vitro*, взрослых добровольцев, инфицированных респираторными вирусами, а также исследований детей с острыми респираторными инфекциями, позволили понять основные этапы патогенеза развития ОСО. Респираторные вирусы вызывают воспаление носоглотки и евстахиевой трубы, вызывая иммунные и воспалительные реакции организма, включая генерацию цитокинов, хемокинов и медиаторов воспаления. Вирусные инфекции также усиливают колонизацию носоглотки и адгезию бактерий к эпителиальным клеткам. Химические и иммунологические свойства секретиремых веществ ухудшают мукоцилиарный клиренс клеток слизистой оболочки носоглотки и среднего уха. Затем возникает дисфункция евстахиевой трубы/обструкция и отрицательное давление в среднем ухе, облегчая проникновение как колонизированных бактерий, так и респираторных вирусов из носоглотки в полость среднего уха. Затем следует воспаление среднего уха, приводящее к накоплению жидкости в среднем ухе, повышению давления в среднем ухе и развитию признаков и симптомов ОСО. Убедительным доказательством важной роли вирусов являются данные о том, что во время ОСО респираторные вирусы обнаруживаются в большинстве образцов носоглотки и до 70% образцов жидкости среднего уха [12].

Хотя ОСО часто является бактериальной или вирусно-бактериальной коинфекцией, есть доказательства того, что респираторный вирус сам по себе, без коинфекции бактерий, может вызывать ОСО. Экспериментальные исследования у взрослых и у шиншиллы показали, что индуцированная вирусная инфекция может привести к развитию ОСО. K. Revaï et al. сообщили, что у 10% детей с ОСО не было обнаруженных бактериальных патогенов, колонизированных в носоглотке, что позволяет предположить, что это случаи вирусного ОСО [12, 13]. Еще одним доказательством вирусного ОСО стало то, что вирусы или вирусные нуклеиновые кислоты были обнаружены в жидкости среднего уха детей с ОСО при отсутствии бактерий [14, 15].

Статистические данные говорят о том, что только 3 из 10 детей с острым респираторным заболеванием переносят ОСО [16, 17]. Заболеваемость зависит от многих факторов, в т. ч. типа и количества возбудителя, факторов окружающей среды, воздействия сигаретного дыма и посещения детских садов, а также индивидуальных генетических рисков. Рецидив ОСО и/или склонность к отиту связаны также с генетической предрасположенностью.

У людей могут быть различные генетические восприимчивости к респираторным инфекциям и различные иммунные ответы на инфекции, которые влияют на восприимчивость к развитию ОСО [18–21].

За последние 15 лет был достигнут некий прогресс в области профилактики ОСО, что привело к снижению частоты обращений к врачам по поводу отита и назначению антибиотиков. Это было связано с широким использованием вакцин, а также введением тактики «выжидательного наблюдения» в легких и умеренных случаях ОСО без первоначального лечения антибиотиками [22, 23]. Вакцина против *Streptococcus pneumoniae* – ведущей патогенной бактерии ОСО была впервые создана в 2000 г. С тех пор пневмококковые конъюгированные вакцины были внедрены во многие национальные программы иммунизации по всему миру. Одновременно в последнее десятилетие была рекомендована плановая вакцинация детей против гриппа. Показано, что вакцины против гриппа эффективно предотвращают сезонный грипп, который в 30% случаев осложняется ОСО, а раннее лечение в ходе гриппа противовирусной терапией также снижает частоту осложнений ОСО [22–25].

ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

Клинические проявления острого среднего отита у детей младшего и среднего возраста, как правило, неспецифичны: лихорадка, боль в ухе, раздражительность, трение или потягивание уха, нарушение сна, одновременные другие острые симптомы со стороны дыхательных путей, рвота или диарея.

Обязательным методом исследования является отомикроскопия. В случае ОСО будет наблюдаться гиперемия, по интенсивности колеблющаяся от умеренно до ярко выраженной, стертость опознавательных знаков, мутность перепонки, отсутствие ее движения, выпуклость барабанной перепонки. В качестве дополнительного метода исследования рекомендуется тимпанометрия [16]. Этот метод объективной оценки податливости барабанной перепонки путем регистрации импеданса среднего уха является эффективным при диагностике патологий среднего уха. По классификации J. Jerger (1970) и G. Liden et al. (1970) выделяют три основных типа тимпанограмм и четыре дополнительных. При ОСО тимпанограмма соответствует типу «В» в виде уплощенной кривой [16, 26].

Поскольку ОСО является заболеванием с выраженной стадийностью течения, отоскопическая картина будет отличаться на каждой стадии.

В соответствии с классификацией В.Т. Пальчуна и соавт. выделяют пять стадий течения острого воспаления среднего уха: стадию острого евстахиита; катарального воспаления – доперфоративную; гнойного воспаления; постперфоративную; репаративную [1, 27].

По тяжести течения ОСО может протекать легко, иметь среднетяжелое или тяжелое течение.

Стадия острого евстахиита характеризуется прежде всего нарушением функции слуховой трубы, что и вызывает дальнейшее развитие патологического процесса.

Стадия острого катарального воспаления. При отоскопии: барабанная перепонка гиперемирована и утолщена, опознавательные знаки определяются с трудом или не определяются.

Стадия острого гнойного воспаления. Эта стадия обусловлена инфицированием среднего уха. Жалобы: боль в ухе резко усиливается. Нарастают симптомы интоксикации: ухудшается общее состояние, температура достигает фебрильных цифр.

Отоскопически определяется выраженная гиперемия барабанной перепонки, опознавательные знаки не видны, имеется выбухание барабанной перепонки различной степени выраженности. За счет давления гнойного секрета, его протеолитической активности в барабанной перепонке может появиться перфорация, через которую происходит эвакуация гноя в слуховой проход.

Постперфоративная стадия. Отоскопически определяется перфорация барабанной перепонки, из которой поступает гнойное отделяемое.

Репаративная стадия. Пациенты практически не предъявляют жалоб на этой стадии. Острое воспаление в среднем ухе купируется. Отоскопия: восстановление цвета и толщины барабанной перепонки. Перфорация чаще закрывается рубцом. Однако восстановление слизистой оболочки полостей среднего уха еще не наступило. Для оценки восстановления аэрации полостей среднего уха необходимо динамическое наблюдение пациента (проведение отоскопии и тимпанометрии) [17, 26].

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

Поскольку мы не имеем возможности быстро определить этиологию каждого случая ОСО, лечение всех случаев является эмпирическим. В настоящее время специфической противовирусной терапии не существует.

В основные задачи лечения ОСО входят купирование симптомов, профилактика осложнений, а также нормализация слуха.

В настоящее время стандартным, утвержденным клиническими рекомендациями лечением ОСО является курс антибиотиков (амоксциллина) и анальгетиков. Плацебо-контролируемые клинические испытания демонстрируют значительное облегчение симптомов при использовании антибиотиков в течение 2–7 дней с улучшением полного клинического разрешения на 13% [1, 4].

Однако, учитывая угрожающе высокий процент антибиотикорезистентности, следует прибегнуть к тактике выжидательного наблюдения и отталкиваться от индивидуальных особенностей конкретного пациента.

Учитывая, что боль является основным компонентом заболеваемости ОСО, анальгетическая терапия должна быть назначена в качестве терапии первой линии.

Терапия для купирования болевого синдрома включает в первую очередь системные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Они являются обязательным компонентом в комплексном лечении острого воспаления среднего уха.

Для клинического применения удобна классификация, согласно которой НПВС подразделяют на лекарственные средства с сильным анальгетическим и слабо-выраженным противовоспалительным действием. Учитывая побочные эффекты НПВС и других системных обезболивающих препаратов, большое значение имеет использование местных обезболивающих препаратов, содержащих лидокаин.

В частности, препарат Отипакс содержит лидокаин и феназон. Он обладает местным обезболивающим и противовоспалительным эффектом и назначается при ОСО в доперфоративной стадии по 4 капли 2–3 раза в день в течение 10 дней. Лидокаин – местный анестетик, обладает более интенсивным действием и более длительным эффектом, чем новокаин. Феназон (производные пиразолона) усиливает болеутоляющий эффект лидокаина, а также оказывает противовоспалительное действие. Снижение интенсивности боли наступает через 5 мин, а в течение 15–30 мин болезненные симптомы исчезают. Большим преимуществом капель считается их локальное воздействие. Основные вещества не поступают в системный кровоток и распространяются по всему организму [28].

Кроме этого, рекомендовано проведение разгрузочной интраназальной терапии во всех стадиях ОСО для восстановления функций слуховой трубы.

Интраназальная терапия включает применение ирригационно-элиминационной терапии: туалет носа с использованием изотонического раствора NaCl или морской воды (туалет носа у маленьких детей предполагает принудительное удаление отделяемого из носа); сосудосуживающих средств (деконгестантов); муколитической, секретолитической, секретомоторной терапии, особенно

у маленьких детей при невозможности удалить густой назальный секрет [1, 29, 30].

В некоторых случаях приходится прибегнуть к парацентезу. В нашей стране традиционно показаниями к проведению парацентеза является выраженный болевой синдром и выбухание барабанной перепонки [1, 27]. Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, вышедшим в 2013 г., показанием к парацентезу является неэффективность нескольких курсов антибактериальной терапии, включавших назначение амоксицилина-клавуланата в дозировке 90 мг/кг/сут и – при неэффективности – цефтриаксона в дозировке 50 мг/кг/сут на 3 дня [26, 29]. Ключевое значение в данной ситуации имеет бактериологическое исследование аспирата из барабанной полости с исследованием антибиотикочувствительности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачу следует добиться наиболее полного восстановления слуха и аэрации полостей среднего уха, т. к. на этой стадии велика опасность перехода острого состояния в хроническое, особенно у детей с рецидивирующим средним отитом.

Успех в снижении заболеваемости ОСО будет зависеть главным образом от предотвращения колонизации носоглотки отопатогенами, а также снижения заболеваемости вирусными инфекциями. Основой профилактики ОСО согласно рекомендациям является вакцинация от пневмококка, гемофильной палочки и вируса гриппа [31–33].

Поступила / Received 12.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.03.2020

Принята в печать / Accepted 31.03.2020

Список литературы

- Карнеева О.В., Поляков Д.П., Гуров А.В., Рязанцев С.В., Максимова Е.А., Казанова А.В. Острый средний отит. Клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов. КР314. 2016. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf>.
- Chonmaitree T., Revai K., Grady J.J., Clos A., Patel J.A., Nair S., Fan J., Henrickson K.J. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis.* 2008;46(6):815–823. doi: 10.1086/528685.
- Kalu S.U., Ataya R.S., McCormick D.P., Patel J.A., Revai K., Chonmaitree T. Clinical spectrum of acute otitis media complicating upper respiratory tract viral infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(2):95–99. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f253d5.
- Buchman C.A., Brinson G.M. Viral Otitis Media. *Current Allergy and Asthma Reports.* 2003;3:335–340. doi: 10.1007/s11882-003-0094-6.
- Chonmaitree T., Trujillo R., Jennings K., Alvarez-Fernandez P., Patel J.A., Loeffelholz M.J. et al. Acute Otitis Media and Other Complications of Viral Respiratory. *Infection Pediatrics.* 2016;137(4):e20153555. doi: 10.1542/peds.2015-3555.
- Meriluoto M., Hedman L., Tanner L., Simell V., Mäkinen M., Simell S. et al. Association of human bocavirus 1 infection with respiratory disease in childhood follow-up study, Finland. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(2):264–271. doi: 10.3201/eid1802.111293.
- Nokso-Koivisto J., Pyles R.B., Miller A.L., Patel J.A., Loeffelholz M., Chonmaitree T. Viral load and acute otitis media development after human metapneumovirus upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(7):763–766. doi: 10.1097/INF.0b013e3182539d92.
- Verhoeven D., Xu Q., Pichichero M.E. Differential impact of respiratory syncytial virus and parainfluenza virus on the frequency of acute otitis media is explained by lower adaptive and innate immune responses in otitis-prone children. *Clin Infect Dis.* 2014;59(3):376–383. doi: 10.1093/cid/ciu303.
- Ruohola A., Pettigrew M.M., Lindholm L., Jalava J., Räisänen K.S., Vainionpää R. et al. Bacterial and viral interactions within the nasopharynx contribute to the risk of acute otitis media. *J Infect.* 2013;66(3):247–254. doi: 10.1016/j.jinf.2012.12.002.
- Pettigrew M.M., Gent J.F., Pyles R.B., Miller A.L., Nokso-Koivisto J., Chonmaitree T. Viral-bacterial interactions and risk of acute otitis media complicating upper respiratory tract infection. *J Clin Microbiol.* 2011;49(11):3750–3755. doi: 10.1128/JCM.01186-11.
- Ruohola A., Meurman O., Nikkari S., Skottman T., Salmi A., Waris M. et al. Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses. *Clin Infect Dis.* 2006;43(11):1417–1422. doi: 10.1086/509332.
- Revai K., Dobbs L.A., Nair S., Patel J.A., Grady J.J., Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics.* 2007;119(6):e1408–e1412. doi: 10.1542/peds.2006-2881.
- Wiertsema S.P., Chidlow G.R., Kirkham L.A., Corscadden K.J., Mowe E.N., Vijayasekaran S. et al. High detection rates of nucleic acids of a wide range of respiratory viruses in the nasopharynx and the middle ear of children with a history of recurrent acute otitis media. *J Med Virol.* 2011;83(11):2008–2017. doi: 10.1002/jmv.22221.
- Heikkinen T., Thing M., Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med.* 1999;340(4):260–264. doi: 10.1056/NEJM199901283400402.
- Rosenfeld R.M., Shin J.J., Schwartz S.R., Coggins R., Gagnon L., Hackell J.M. et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(1 Suppl):1–41. doi: 10.1177/0194599815623467.

16. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T., Ganiats T.G., Hoberman A., Jackson M.A. et al. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964–e999. doi: 10.1542/peds.2012-3488.
17. Patel J.A., Nair S., Revai K., Grady J., Saeed K., Matalon R., Block S., Chonmaitree T. Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media. *Pediatrics*. 2006;118(6):2273–2279. doi: 10.1542/peds.2006-0764.
18. Revai K., Patel J.A., Grady J.J., Nair S., Matalon R., Chonmaitree T. Association between cytokine gene polymorphisms and risk for upper respiratory tract infection and acute otitis media. *Clin Infect Dis*. 2009;15;49(2):257–261. doi: 10.1086/599833.
19. Alper C.M., Winther B., Hendley J.O., Doyle W.J. Cytokine polymorphisms predict the frequency of otitis media as a complication of rhinovirus and RSV infections in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(2):199–205. doi: 10.1007/s00405-008-0729-2.
20. Emonts M., Veenhoven R.H., Wiertsema S.P., Houwing-Duistermaat J.J., Walraven V., de Groot R., Hermans P.W., Sanders E.A. Genetic polymorphisms in immunoresponse genes TNFA, IL6, IL10, and TLR4 are associated with recurrent acute otitis media. *Pediatrics*. 2007;120(4):814–823. doi: 10.1542/peds.2007-0524.
21. Nokso-Koivisto J., Pyles R.B., Miller A.L., Patel J.A., Loeffelholz M., Chonmaitree T. Viral load and acute otitis media development after human metapneumovirus upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(7):763–766. doi: 10.1097/INF.0b013e3182539d92.
22. Norhayati M.N., Ho J.J., Azman M.Y. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD010089. doi: 10.1002/14651858.CD010089.
23. Heikkinen T., Block S.L., Toback S.L., Wu X., Ambrose C.S. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):669–674. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f253d5.
24. Nokso-Koivisto J.P.R., Miller A., Jennings K., Loeffelholz M.J., Chonmaitree T. Role of Human Bocavirus in Upper Respiratory Tract Infections and Acute Otitis Media. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(2):98–103. doi: 10.1093/jpids/pit061.
25. Grijalva C.G., Nuorti J.P., Griffin M.R. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*. 2009;302(7):758–766. doi: 10.1001/jama.2009.1163.
26. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T., Ganiats T.G., Hoberman A., Jackson M.A. et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964–e999. doi: 10.1542/peds.2012-3488.
27. Пальчун В.Т. Оториноларингология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 960 с.
28. Ищенко Н.В., Сергиенко А.В. Отипакс в клинической практике. *Международный журнал экспериментального образования*. 2016;(9-2):333. Режим доступа: <http://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=10523>.
29. Marom T., Tan A., Wilkinson G.S., Pierson K.S., Freeman J.L., Chonmaitree T. Trends in otitis media-related healthcare use in the United States, 2001–2011. *JAMA Pediatr*. 2014;168(1):68–75. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.3924.
30. Yin J.K., Salkeld G., Lambert S.B., Dierig A., Heron L., Leask J. et al. Estimates and determinants of economic impacts from influenza-like illnesses caused by respiratory viruses in Australian children attending childcare: a cohort study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(6):1103–1112. doi: 10.1111/irv.12138.
31. Ede L.C., Loeffelholz M.J., Alvarez-Fernandez P., Pong D.L., Patel J.A., McCormick D.P., Chonmaitree T. Effect of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic on viral respiratory infections in the first year of life. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(11):1107–1112. doi: 10.1097/INF.0b013e31825f29db.
32. Stockmann C., Ampofo K., Hersh A.L., Carleton S.T., Korgenski K., Sheng X., et al. Seasonality of acute otitis media and the role of respiratory viral activity in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):314–319. doi: 10.1097/INF.0b013e31827d104e.
33. Chonmaitree T., Alvarez-Fernandez P., Jennings K., Trujillo R., Marom T., Loeffelholz M.J. et al. Symptomatic and asymptomatic respiratory viral infections in the first year of life: association with acute otitis media. *Clin Infect Dis*. 2015;60(1):1–9. doi: 10.1093/cid/ciu714.

References

1. Karneeva O.V., Polyakov D.P., Gurov A.V., Ryazantsev S.V., Maksimova E.A., Kazanova A.V. *Acute otitis media. Clinical guidelines of the National Medical Association of Otorhinolaryngologists. KP314*. 2016. (In Russ.) Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf>
2. Chonmaitree T., Revai K., Grady J.J., Clos A., Patel J.A., Nair S., Fan J., Henrickson K.J. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):815–823. doi: 10.1086/528685.
3. Kalu S.U., Ataya R.S., McCormick D.P., Patel J.A., Revai K., Chonmaitree T. Clinical spectrum of acute otitis media complicating upper respiratory tract viral infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(2):95–99. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f253d5.
4. Buchman C.A., Brinson G.M. Viral Otitis Media. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2003;3:335–340. doi: 10.1007/s11882-003-0094-6.
5. Chonmaitree T., Trujillo R., Jennings K., Alvarez-Fernandez P., Patel J.A., Loeffelholz M.J. et al. Acute Otitis Media and Other Complications of Viral Respiratory. *Infection Pediatrics*. 2016;137(4):e20153555. doi: 10.1542/peds.2015-3555.
6. Meriluoto M., Hedman L., Tanner L., Simell V., Mäkinen M., Simell S. et al. Association of human bocavirus 1 infection with respiratory disease in childhood follow-up study, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(2):264–271. doi: 10.3201/eid1802.111293.
7. Nokso-Koivisto J., Pyles R.B., Miller A.L., Patel J.A., Loeffelholz M., Chonmaitree T. Viral load and acute otitis media development after human metapneumovirus upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(7):763–766. doi: 10.1097/INF.0b013e3182539d92.
8. Verhoeven D., Xu Q., Pichichero M.E. Differential impact of respiratory syncytial virus and parainfluenza virus on the frequency of acute otitis media is explained by lower adaptive and innate immune responses in otitis-prone children. *Clin Infect Dis*. 2014;59(3):376–383. doi: 10.1093/cid/ciu303.
9. Ruohola A., Pettigrew M.M., Lindholm L., Jalava J., Räisänen K.S., Vainionpää R. et al. Bacterial and viral interactions within the nasopharynx contribute to the risk of acute otitis media. *J Infect*. 2013;66(3):247–254. doi: 10.1016/j.jinf.2012.12.002.
10. Pettigrew M.M., Gent J.F., Pyles R.B., Miller A.L., Nokso-Koivisto J., Chonmaitree T. Viral-bacterial interactions and risk of acute otitis media complicating upper respiratory tract infection. *J Clin Microbiol*. 2011;49(11):3750–3755. doi: 10.1128/JCM.01186-11.
11. Ruohola A., Meurman O., Nikkari S., Skottman T., Salmi A., Waris M. et al. Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses. *Clin Infect Dis*. 2006;43(11):1417–1422. doi: 10.1086/509332.
12. Revai K., Dobbs L.A., Nair S., Patel J.A., Grady J.J., Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics*. 2007;119(6):e1408–e1412. doi: 10.1542/peds.2006-2881.
13. Wiertsema S.P., Chidlow G.R., Kirkham L.A., Corscadden K.J., Mowe E.N., Vijayasekaran S. et al. High detection rates of nucleic acids of a wide range of respiratory viruses in the nasopharynx and the middle ear of children with a history of recurrent acute otitis media. *J Med Virol*. 2011;83(11):2008–2017. doi: 10.1002/jmv.22221.
14. Heikkinen T., Thing M., Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med*. 1999;340(4):260–264. doi: 10.1056/NEJM199901283400402.
15. Rosenfeld R.M., Shin J.J., Schwartz S.R., Coggins R., Gagnon L., Hackell J.M. et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(1 Suppl):1–41. doi: 10.1177/0194599815623467.
16. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T., Ganiats T.G., Hoberman A., Jackson M.A. et al. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964–e999. doi: 10.1542/peds.2012-3488.
17. Patel J.A., Nair S., Revai K., Grady J., Saeed K., Matalon R., Block S., Chonmaitree T. Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media. *Pediatrics*. 2006;118(6):2273–2279. doi: 10.1542/peds.2006-0764.
18. Revai K., Patel J.A., Grady J.J., Nair S., Matalon R., Chonmaitree T. Association between cytokine gene polymorphisms and risk for upper respiratory tract infection and acute otitis media. *Clin Infect Dis*. 2009;15;49(2):257–261. doi: 10.1086/599833.
19. Alper C.M., Winther B., Hendley J.O., Doyle W.J. Cytokine polymorphisms predict the frequency of otitis media as a complication of rhinovirus and RSV infections in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(2):199–205. doi: 10.1007/s00405-008-0729-2.
20. Emonts M., Veenhoven R.H., Wiertsema S.P., Houwing-Duistermaat J.J., Walraven V., de Groot R., Hermans P.W., Sanders E.A. Genetic polymorphisms in immunoresponse genes TNFA, IL6, IL10, and TLR4 are associated with recurrent acute otitis media. *Pediatrics*. 2007;120(4):814–823. doi: 10.1542/peds.2007-0524.

21. Nokso-Koivisto J., Pyles R.B., Miller A.L., Patel J.A., Loeffelholz M., Chonmaitree T. Viral load and acute otitis media development after human metapneumovirus upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(7):763–766. doi: 10.1097/INF.0b013e3182539d92.
22. Norhayati M.N., Ho J.J., Azman M.Y. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD010089. doi: 10.1002/14651858.CD010089.
23. Heikkinen T., Block S.L., Toback S.L., Wu X., Ambrose C.S. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(6):669–674. doi: 10.1097/INF.0b013e3181faac7c.
24. Nokso-Koivisto J.P.R., Miller A., Jennings K., Loeffelholz M.J., Chonmaitree T. Role of Human Bocavirus in Upper Respiratory Tract Infections and Acute Otitis Media. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3(2):98–103. doi: 10.1093/jpids/pit061.
25. Grijalva C.G., Nuorti J.P., Griffin M.R. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA.* 2009;302(7):758–766. doi: 10.1001/jama.2009.1163.
26. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T., Ganiats T.G., Hoberman A., Jackson M.A. et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013;131(3):e964–e999. doi: 10.1542/peds.2012-3488.
27. Palchun V.T. *Otorhinolaryngology: national guide.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 960 p. (In Russ.)
28. Ishchenko N.V., Sergienko A.V. Otipax in clinical practice. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya = International Journal of Experimental Education.* 2016;(9-2):333. (In Russ.) Available at: <http://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=10523>.
29. Marom T., Tan A., Wilkinson G.S., Pierson K.S., Freeman J.L., Chonmaitree T. Trends in otitis media-related healthcare use in the United States, 2001–2011. *JAMA Pediatr.* 2014;168(1):68–75. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.3924.
30. Yin J.K., Salkeld G., Lambert S.B., Dierig A., Heron L., Leask J. et al. Estimates and determinants of economic impacts from influenza-like illnesses caused by respiratory viruses in Australian children attending childcare: a cohort study. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(6):1103–1112. doi: 10.1111/irv.12138.
31. Ede L.C., Loeffelholz M.J., Alvarez-Fernandez P., Pong D.L., Patel J.A., McCormick D.P., Chonmaitree T. Effect of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic on viral respiratory infections in the first year of life. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(11):1107–1112. doi: 10.1097/INF.0b013e31825f29db.
32. Stockmann C., Ampofo K., Hersh A.L., Carleton S.T., Korgenski K., Sheng X. et al. Seasonality of acute otitis media and the role of respiratory viral activity in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(4):314–319. doi: 10.1097/INF.0b013e31827d104e.
33. Chonmaitree T., Alvarez-Fernandez P., Jennings K., Trujillo R., Marom T., Loeffelholz M.J. et al. Symptomatic and asymptomatic respiratory viral infections in the first year of life: association with acute otitis media. *Clin Infect Dis.* 2015;60(1):1–9. doi: 10.1093/cid/ciu714.

Информация об авторах:

Морозова Светлана Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: doctormorozova@mail.ru

Карапетян Лиана Самвеловна, к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: lianaent@gmail.com

Магомедова Айна Магомедовна, ординатор кафедры болезней уха, горла и носа, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: aynamagomedova888@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana V. Morozova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Otorhinolaryngology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: doctormorozova@mail.ru

Liana S. Karapetyan, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Otorhinolaryngology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: lianaent@gmail.com

Ayna M. Magomedova, Resident, Chair for Otorhinolaryngology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: aynamagomedova888@gmail.com

Ринит: дифференциальная диагностика и принципы лечения

А.Л. Гусева^{1✉}, ORCID: 0000-0002-7988-4229, e-mail: alexandra.guseva@gmail.com

М.Л. Дербенева², ORCID: 0000-0002-8184-7312, e-mail: mlderbeneva@mail.ru

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

² Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8

Резюме

Ринит – это воспаление слизистой оболочки полости носа. К проявлениям этого заболевания относятся заложенность носа, чихание, зуд в носу и на небе, ринорея и стекание слизи по задней стенке глотки. В развитии ринита могут иметь значение как аллергические, так и неаллергические факторы. Наиболее часто используемая классификация ринита включает аллергический ринит, неаллергический ринит, инфекционный ринит и специфические формы. Аллергический ринит подразделяется на интермиттирующую и персистирующую формы, а по выраженности симптомов – на легкую, среднетяжелую и тяжелую формы. Лечение аллергического ринита включает устранение контакта с аллергеном, аллерген-специфическую иммунотерапию и фармакотерапию, которая подбирается в зависимости от тяжести симптомов. Инфекционный ринит наблюдается при острой вирусной инфекции, а симптомы ринита присутствуют при остром и хроническом риносинусите. Неаллергический ринит включает такие формы, как вазомоторный, вкусовой риниты и неаллергический ринит с синдромом эозинофилии. Смешанный ринит имеет компоненты аллергического и неаллергического ринита. Кроме того, различают СИПАП-ринит, профессиональный ринит, медикаментозный ринит, ринит при системном назначении лекарственных препаратов, ринит беременных, атрофический ринит, ринит при системных заболеваниях. Диагностика формы ринита проводится по жалобам и анамнезу пациента, клинической картине, в ряде случаев в дифференциальной диагностике необходимо проведение лабораторных исследований и КТ околоносовых пазух. Подходы к лечению ринитов зависят от его формы и включают исключение аллергена или провоцирующих факторов, использование солевых растворов, интраназальных глюкокортикостероидов, системных антигистаминных препаратов, интраназальных кромонов, деконгестантов, при инфекционном рините возможно назначение антибактериальных препаратов. Дифференциальную диагностику ринита следует проводить с аномалиями строения, включая врожденные особенности, приобретенные состояния, новообразования, гастроэзофагеальный рефлюкс, назальной ликвореей.

Ключевые слова: аллергический ринит, неаллергический ринит, деконгестанты, инфекционный ринит, профессиональный ринит, СИПАП-ринит

Для цитирования: Гусева А.Л., Дербенева М.Л. Ринит: дифференциальная диагностика и принципы лечения. *Медицинский совет.* 2020;(16):102–108. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-102-108.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rhinitis: differential diagnosis and treatment principles

Alexandra L. Guseva^{1✉}, ORCID: 0000-0002-7988-4229, e-mail: alexandra.guseva@gmail.com

Maria L. Derbeneva², ORCID: 0000-0002-8184-7312, e-mail: mlderbeneva@mail.ru

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

² Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninskiy Prospect, Moscow, 119049, Russia

Abstract

Rhinitis is inflammation of the mucous membrane inside the nose. The clinical symptoms of this disease include nasal congestion, sneezing, itching of the nose and roof of mouth, rhinorrhea, and mucus draining down the back of the throat. Both allergic and non-allergic factors can play a role in the development of rhinitis. The most commonly used classification of rhinitis includes allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, infectious rhinitis, and its specific forms. Allergic rhinitis is classified into the intermittent or persistent types, and may also be classified as mild, moderate and severe according to the severity of symptoms. Treatment of allergic rhinitis includes elimination of contact with allergen, allergen-specific immunotherapy and pharmacotherapy, which is selected depending on the severity of the symptoms. Infectious rhinitis develops in acute viral infection, and rhinitis symptoms are present in acute and chronic rhinosinusitis. Non-allergic rhinitis comprises conditions ranging from vasomotor rhinitis and gustatory rhinitis to non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome. Mixed rhinitis has components of allergic and non-allergic rhinitis. In addition, there are CPAP rhinitis, occupational rhinitis, medication rhinitis, rhinitis in systemic administration of drugs, rhinitis of pregnant women, atrophic rhinitis, rhinitis in systemic diseases. The type of rhinitis is diagnosed based on the patient's complaints, anamnesis and clinical picture, some cases require laboratory tests and CT scan of the paranasal sinuses to differentiate the diagnosis. Approaches to the treatment of rhinitis depend on its type and include elimination of allergens or provoking factors, administration of saline solutions, intranasal glucocorticosteroids, systemic antihistamines, intranasal cromones, decongestants, antibacterial drugs may be prescribed to treat infectious rhinitis. Rhinitis should be differentiated from structural abnormalities, including congenital features, acquired conditions, neoplasms, gastroesophageal reflux, nasal liquorrhea.

Keywords: allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, decongestants, infectious rhinitis, occupational rhinitis, CPAP rhinitis

For citation: Guseva A.L., Derbeneva M.L. Rhinitis: differential diagnosis and treatment principles. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(16):102–108. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-102-108.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ринит – это воспаление слизистой оболочки полости носа [1, 2]. Проявления этого заболевания – заложенность носа, чиханье, зуд в носу и на небе, выделения из носа (ринорея) и стекание слизи по задней стенке глотки. Наиболее часто используемая классификация ринита включает различные формы, представленные в табл. [3, 4]. Ринит является весьма распространенным и, на первый взгляд, банальным заболеванием, однако его течение может существенно нарушать трудоспособность, успеваемость в школе, повседневную активность, ночной сон и в итоге качество жизни [5]. По статистическим данным, в США около 58 млн человек страдают аллергическим ринитом и 19 млн – неаллергическим. У 70% пациентов с аллергической формой дебют заболевания происходит в детстве, а у 70% с неаллергической формой – во взрослом возрасте, старше 20 лет [6]. В 2002 г. в США прямые и косвенные затраты на лечение ринита составили 11,6 млрд долл. [5].

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Аллергическим ринитом (АР) страдают 10–30% взрослого населения и до 40% детей, при этом риск развития заболевания увеличивается при наличии экземы или астмы [7]. Чаще всего АР дебютирует в детском или юношеском возрасте. Патофизиология АР основана на IgE-опосредованной реакции гиперчувствительности I типа на вдыхаемый аллерген. При этом развиваются аллергические реакции как немедленного, так и замедленного типа. После контакта с аллергеном симптоматика возникает немедленно в течение минуты и уменьшается в течение 1 ч, однако далее происходит инфильтрация тканей воспалительными клетками (базофилами, эозинофилами, Т-лимфоцитами, тучными клетками и др.) и их активация, что увеличивает общую реактивность организма и обеспечивает формирование праймирующего эффекта (более сильного ответа на повторное воздействие аллергена) [8, 9]. Современная классификация АР включает две формы по длительности симптомов – интермиттирующую и персистирующую и три формы по выраженности симптомов – легкую, среднетяжелую и тяжелую [9, 10]. В клинической симптоматике преобладают зуд в носу, водянистые выделения из носа, отечность и, как следствие, заложенность носа, а также чиханье. При первичном обращении к специалисту жалобы пациента на зуд в носу позволяют заподозрить именно АР. У детей это проявляется не столько жалобами на зуд, сколько постоянным утиранием носа. Примерно 40% пациентов АР жалуются на плохой сон, а более 75% – на общую усталость. Храп вследствие заложенности носа отмечают большинство родителей или членов семьи пациента с АР. Наличие АР увеличивает риск развития таких коморбидных заболеваний, как головная боль, риносинусит и астма [7]. При физикальном обследовании в случае персистирующего АР у детей могут наблюдаться синюшно-серые круги

● Таблица. Различные формы ринита

● Table. Different types of rhinitis

Аллергический ринит	Интермиттирующая форма
	Персистирующая форма
Инфекционный ринит	Острый риносинусит (вирусный и бактериальный)
	Хронический риносинусит
Неаллергический ринит	Вазомоторный ринит
	Ринит, связанный с приемом пищи
	Неаллергический ринит с синдромом эозинофилии
Смешанный ринит	
СИПАП-ринит	
Профессиональный ринит	
Медикаментозный ринит	
Ринит при системном назначении лекарственных препаратов	Антигипертензивные препараты
	Оральные контрацептивы
	Препараты для лечения эректильной дисфункции
	Некоторые антидепрессанты, бензодиазепины
Ринит беременных	
Атрофический ринит	
Ринит при системных заболеваниях	Гранулематозные болезни
	Муковисцидоз
	Гипотиреоз
	Синдром цилиарной дискинезии

под глазами, складки Денье – Моргана, а также «аллергический салют» – расчесы и царапины в области носа за счет частого его утирания характерным движением снизу вверх при появлении зуда [11]. При риноскопии обращает на себя внимание выраженная отечность и бледность слизистой носа, что не характерно для других форм ринита, например, при инфекционном и неаллергическом рините характерным является гиперемия слизистой оболочки. Диагноз «АР» ставится на основе анамнеза и жалоб пациента, осмотра и лабораторных методов диагностики: кожного тестирования, что позволяет выявить причинно-значимые аллергены, а также возможно определение специфических антител класса IgE. Рентгенодиагностику, а именно КТ околоносовых пазух, используют в дифференциальной диагностике при наличии подозрений на инородное тело носа у детей, новообразование или течение хронического риносинусита [12]. В лечении АР используют ограничение или устранение контакта с аллергеном, аллерген-специфическую иммунотерапию и фармакотерапию [13]. Солевые растворы для промывания полости носа рекомендуются использовать при слабовыраженных симптомах и перед применением других средств для очищения полости носа от имеющегося отделяемого [14].

Интраназальные глюкокортикостероиды рассматриваются как основной препарат выбора для монотерапии АР, зарекомендовавший свою эффективность во многих исследованиях [8, 9]. В зависимости от тяжести заболевания и индивидуальных предпочтений пациента в схему лечения АР могут быть включены пероральные антигистаминные препараты, интраназальные антигистаминные спреи, интраназальные кромоны и антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Пероральные антигистаминные препараты наиболее эффективны в отношении таких симптомов, как зуд, чихание и ринорея, а в отношении заложенности носа наблюдается менее выраженный положительный эффект. Также следует учитывать увеличение выраженности побочного седативного эффекта при увеличении дозы антигистаминного препарата и избегать назначения антигистаминных препаратов 1-го поколения, у которых наиболее выражено седативное воздействие на ЦНС [15, 16]. Интраназальные антигистаминные спреи азеластин и олопатадин отличаются быстрым началом действия, а интраназальные кромоны имеют высокий профиль безопасности, что определяет их популярность в детской практике. Тем не менее обе группы этих препаратов уступают по эффективности контролю симптомов интраназальным глюкокортикостероидам [17, 18]. Назальные деконгестанты имеют ограниченное использование при АР, используются в комбинации с другими препаратами при выраженной заложенности носа, трудно переносимой пациентом.

ИНФЕКЦИОННЫЙ РИНИТ

Как правило, острый инфекционный ринит (ИР) является проявлением острой вирусной инфекции, иначе говоря, обычной простуды. Характерная симптоматика в виде заложенности носа, ринореи и чиханья максимально проявляется в первые 3 дня заболевания, постепенно уменьшается к 5–7-му дню. В настоящее время чаще используют термин «острый риносинусит», подчеркивая вовлечение в воспалительный процесс слизистой не только полости носа, но и околоносовых пазух. В 0,5–2% случаях острого риносинусита возникает последующее бактериальное инфицирование слизистой оболочки [19]. В связи с этим перед клиницистом возникает актуальный вопрос дифференциальной диагностики вирусного и бактериального острого риносинусита, т. к. последний требует назначения антибактериальной терапии. Основными диагностическими признаками бактериальной инфекции носа и околоносовых пазух являются продолжительность симптоматики более 10 дней без положительной динамики или тяжелое течение заболевания более 3 дней со следующими симптомами: фебрильной температурой выше 39 °С, выделениями из носа гнойного характера, болью в лице или повторным ухудшением состояния после некоторого улучшения в течение первых 3–4 дней заболевания [20]. Дополнительная лабораторная и рентгенологическая диагностика показана только при подозрении на раз-

витие орбитальных или внутричерепных осложнений и не требуется при первичном обращении пациента. При вирусном и бактериальном остром риносинусите рекомендуется симптоматическое лечение, включающее жаропонижающие средства, солевые растворы для промывания носа, интраназальные глюкокортикостероиды и топические деконгестанты [20, 21].

К топическим деконгестантам относятся α_1 - и α_2 -адреномиметики, различающиеся по продолжительности действия. Оптимальным считается длительность сосудосуживающего эффекта более 8 ч. Примером такого топического деконгестанта, содержащего ксилометазолин гидрохлорид, является Отривин® 0,1% Увлажняющая формула (производство GlaxoSmithKline, Англия). Препарат оказывает увлажняющий эффект за счет смягчающих компонентов – сорбитола и метилгидроксипропилцеллюлозы в сочетании с высокой эффективностью в отношении заложенности носа. Препарат мягко и бережно воздействует на слизистую, не нарушая функцию реснитчатого эпителия, способствуя отделению слизи и очищению полости носа. Отривин® 0,1% представлен в виде капель и спрея, имеет физиологический сбалансированный pH и хорошо переносится пациентами с чувствительной слизистой оболочкой, не раздражает слизистую носа и не вызывает ее гиперемии. Формула Отривин 0,1% Ментол содержит дополнительно левоментол и эвкалиптол, которые оказывают охлаждающее действие на слизистую оболочку носа, дающее ощущение свежести и прохлады, имеют приятный ментоловый аромат. Действие препаратов Отривин спрей 0,1% Увлажняющая формула и Отривин 0,1% Ментол наступает в течение нескольких минут и продолжается до 12 ч. Оба препарата показаны к применению с 12 лет. Отривин® спрей 0,05% Для детей разрешен к применению с 2-летнего возраста. Еще одна эффективная формула в линейке – комбинированный препарат Отривин комплекс, в состав которого, помимо ксилометазолина 0,5 мг, входит ипратропия бромида моногидрат 0,6 мг, обладающий антихолинергическим эффектом. Интраназальное его применение снижает гиперсекрецию желез слизистой оболочки носа за счет конкурентного ингибирования холинергических рецепторов, расположенных в эпителии носовой полости. Препарат назначается по одному впрыскиванию в каждую половину носа 3 раза в день с интервалом не менее 6 ч. Эффект наступает примерно через 5–10 мин и продолжается до 8 ч. Препарат может применяться у пациентов старше 18 лет. В настоящее время также стала доступна новая формула – Отривин Экспресс. Это спрей 0,05%-ного раствора оксиметазолина с ароматом ментола. Его отличает очень быстрое развитие противотечного действия (через 24 с). Он не обладает системным действием и разрешен к применению с 12 лет. Рекомендуемый режим дозирования: по одному впрыскиванию в каждую половину носа 1–2 раза в сутки.

Сосудосуживающий эффект оксиметазолина длительный, а формы выпуска Отривина позволяют оптимально его дозировать, чтобы снизить риск местных побочных

эффектов, передозировки и развития медикаментозного ринита. С целью повышения профиля безопасности использования топических деконгестантов следует строго соблюдать длительность курсов лечения, отдавать предпочтение более низким концентрациям растворов в виде спреев, а не капель, а также сочетать назначение этих препаратов с промыванием полости носа солевыми растворами [22, 23].

Поводом для назначения антибактериальной терапии при остром риносинусите является отсутствие клинического улучшения в сроки от 2 до 7 дней от начала симптоматического лечения или же утяжеление течения заболевания на фоне проводимого лечения в любые сроки [20, 24]. Препаратом стартовой терапии в таком случае является амоксициллин/клавуланат, а при наличии у пациента аллергии на пенициллины к назначению рекомендуются доксициклин, фторхинолоны и клиндамицин в сочетании с цефаксимом [25].

При хроническом риносинусите также присутствуют явления ринита, заложенность носа и нарушение носового дыхания, которые сочетаются с частым наличием слизисто-гнойного отделяемого из носа, стеканием его по задней стенке глотки, возникновением лицевых болей, снижением или потерей обоняния. При хроническом рините длительность воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах, сопровождающегося двумя или более из вышеперечисленных симптомов, один из которых – заложенность носа или выделения из носа, составляет более 3 мес. в году [26]. Классификация EPOS-2020 разделяет хронический синусит на первичный (локализованный и диффузный) и вторичный (локализованный и диффузный). Лечение определяется подтипом заболевания в каждом конкретном случае и может включать солевые растворы, интраназальные глюкокортикостероиды, длительные курсы макролидов и хирургическое лечение [26].

НЕАЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Неаллергический ринит (НР) является довольно распространенным хроническим заболеванием, проявляющимся в основном заложенностью носа, ринореей и стеканием слизи по задней стенке глотки. На практике НР является диагнозом исключения, когда другие специфические типы ринита последовательно исключены (АР, ИР, медикаментозный, гормональный, метаболический, атрофический и др.). В отличие от АР для него характерно начало в более старшем возрасте, отсутствие зуда в носу и чиханья, постоянная заложенность и постназальный затек. Провоцирующими факторами могут быть сигаретный дым, парфюмерные ароматы, транспортные выхлопные газы, чистящие средства, изменения температуры окружающей среды, алкогольные напитки и др. [27]. К одним из самых распространенных подтипов НР относится вазомоторный ринит, ринит, связанный с приемом пищи, и неаллергический ринит с синдромом эозинофилии (НАРЭС). Для вазомоторного ринита характерно периодическое

возникновение заложенности и/или водянистого отделяемого из носа в ответ на неспецифические раздражители (загрязненный воздух, изменение температуры, особенно на холодный, сухой воздух) [28]. Ринит, связанный с приемом пищи (вкусовой ринит), проявляется возникновением водянистых выделений из носа в ответ на горячую или острую пищу и связан с развитием гиперреактивного состояния неадренергической холинергической нервной системы [29]. У пациентов с НАРЭС отсутствует аллергический анамнез и кожные тесты отрицательные, однако имеется выраженная назальная эозинофилия. Клинически симптоматика персистирующая, наблюдается склонность к образованию полипов, а при лечении отмечается хороший эффект от интраназальных глюкокортикостероидов и отсутствие ответа на терапию антигистаминными средствами [30].

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ РИНИТ

Причиной профессионального ринита (ПР) становятся аллергены и раздражители, находящиеся в воздухе на рабочем месте пациента. В анамнезе такие пациенты отмечают, что симптоматика усиливается во время выполнения профессиональных обязанностей на работе и уменьшается в выходные дни. Патогенез может реализоваться как через развитие аллергических реакций, так и при непосредственном повреждении частицами профессиональных вредностей слизистой носа. Частыми субстанциями, вызывающими ПР, являются протеины мочи и шерсти лабораторных животных, пищевые компоненты на пищевых производствах, энзимные компоненты на химических производствах и органическая пыль на деревообрабатывающих производствах [31]. Одним из наиболее эффективных методов лечения ПР является смена рабочего места или использование индивидуальных средств защиты дыхательных путей (маски, респираторы).

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ РИНИТ

Медикаментозный ринит (МР) развивается в ответ на длительное бесконтрольное использование назальных деконгестантов или интраназальное употребление кокаина. Как правило, это происходит при превышении сроков (больше 5–7 дней) и частоты использования сосудосуживающих средств пациентами с целью наибольшей минимизации заложенности носа. При этой форме рекомендуется перевод пациента на интраназальные глюкокортикостероиды для постепенной отмены получаемого деконгестанта [32].

СИПАП-РИНИТ

Некоторые пациенты, использующие аппараты для создания положительного давления в дыхательных путях – СИПАП-терапию (для лечения синдрома обструктивного апноэ сна), жалуются на возникновение новых

симптомов нарушения носового дыхания, которые получили название «СИПАП-ринит». Клиническая картина включает сухость в носу, образование корок в носу и заложенность носа. При риноскопии слизистая оболочка сухая и гиперемирована. Вероятно, причиной этого состояния является повреждение слизистой носа холодным, сухим воздухом, подаваемым под повышенным давлением. Положительный эффект в лечении наблюдается при промывании носа солевыми растворами в сочетании с подогревом и увлажнением подаваемого прибором воздуха [33].

РИНИТ ПРИ СИСТЕМНОМ НАЗНАЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

При использовании некоторых лекарственных средств могут возникнуть симптомы ринита, проявляющиеся локальным воспалением, часто неизвестной природы. Чаще всего в клинической картине доминирует заложенность носа без других симптомов. К таким препаратам относятся альфа-блокаторы (клонидин, метилдопа, гуанфацин, празозин, доксазозин, фентоламин), ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, резерпин, мекамиламин, гидралазин, гидрохлортиазид, препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил, тадалафил, варденафил), некоторые антидепрессанты, бензодиазепины и антиконвульсанты (например, хлорпромазин, рисперидон, тиоридазин, габапентин), а также эстрогены и прогестерон [34].

РИНИТ БЕРЕМЕННЫХ (ГОРМОНАЛЬНЫЙ РИНИТ)

Ринит беременных (РБ) связан с беременностью и характеризуется возникновением заложенности носа в последние несколько месяцев беременности без каких-либо других признаков инфекции верхних дыхательных путей или данных об аллергическом анамнезе проявлений, а также полным разрешением симптоматики в течение двух недель после родов [35].

АТРОФИЧЕСКИЙ РИНИТ

Атрофический ринит (АР), который иногда также называют синдромом пустого носа, возникает у пожилых пациентов, имеющих в анамнезе неоднократные хирургические вмешательства в полости носа. В норме с возрастом наблюдается некоторое естественное истончение слизистой оболочки носа. В отличие от этого при АР происходит выраженная прогрессирующая атрофия слизистой и ее бактериальная контаминация. Клиническая симптоматика включает заложенность носа, образование корок и постоянный неприятный запах из носа. Лечение АР включает туалет полости носа солевыми растворами, использование масел и топических антибиотиков.

РИНИТ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Явления ринита могут наблюдаться при следующих заболеваниях: гранулематозных болезнях (гранулематоз с полиангиитом, саркоидоз, срединная гранулема), муковисцидозе, гипотиреозе, синдроме цилиарной дискинезии и иммунодефицитах. Как правило, при этих заболеваниях в патологический процесс вовлекается слизистая не только полости носа, но и околоносовых пазух и других органов.

Дифференциальную диагностику ринита следует также проводить с другими заболеваниями, вызывающими заложенность носа. К ним относятся аномалии строения, включая врожденные особенности, приобретенные состояния (гипертрофия аденоидов, инородные тела носа, искривление перегородки носа, полипы) и новообразования. Гастроэзофагеальный рефлюкс должен рассматриваться в дифференциальной диагностике в случае, если пациент преимущественно жалуется на постназальный затек. Назальная ликворея может также быть маской ринита. Она может проявляться односторонней или двусторонней ринореей без признаков воспаления слизистой оболочки и являться результатом переломов черепа, оториноларингологических и нейрохирургических, хирургических вмешательств, распространяющихся опухолей турецкого седла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В развитии ринита могут иметь значение как аллергические, так и неаллергические факторы. Диагностика формы ринита проводится по жалобам и анамнезу пациента, клинической картине, в ряде случаев в дифференциальной диагностике необходимо проведение лабораторных исследований и КТ околоносовых пазух. Различают аллергический ринит, различные формы неаллергического ринита, инфекционный ринит, а также другие специфические формы. При невыраженных симптомах и идентификации аллергена или провоцирующего фактора лечение может ограничиться прекращением контакта с ним. При выраженных проявлениях в виде заложенности носа, ринореи, зуда в носу, чиханья и стекания слизи по задней стенке глотки следует индивидуально подобрать пациенту адекватную фармакотерапию, которая может заключаться как в монотерапии, так и в комбинированной терапии следующими препаратами: солевыми растворами, интраназальными деконгестантами, системными и интраназальными антигистаминными средствами, интраназальными глюкокортикостероидными средствами, интраназальными кромоном, антагонистами антилейкотриеновых рецепторов и др.



Поступила / Received 17.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2020
Принята в печать / Accepted 08.10.2020

Список литературы

1. Beard S. Rhinitis. *Prim Care*. 2014;41(1):33–46. doi: 10.1016/j.pop.2013.10.005.
2. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica G.W., Durham S.R. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2000;55(2):116–134. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x.
3. Терехова Е.П., Себекина О.В., Ненашева Н.М., Бодня О.С. Дифференциальная диагностика ринитов. Современные подходы к диагностике и лечению. *Поликлиника*. 2019;(3):65–74. Режим доступа: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/20193/65.pdf>.
4. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(Suppl. 2):1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
5. Greiner A.N., Meltzer E.O. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):121–131. doi: 10.1513/pats.201004-033RN.
6. Settipane R.A., Charnock D.R. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol*. 2007;19:23–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17153005/>.
7. Meltzer E.O., Nathan R., Derebery J., Stang P.E., Campbell U.B., Yeh W.S. et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(3):244–254. doi: 10.2500/aap.2009.30.3230.
8. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Casale T.B. et al. 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.
9. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2019. 84 с. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html.
10. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(Suppl. 2):1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
11. Berger W.E. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Paediatr Drugs*. 2004;6(4):233–250. doi: 10.2165/00148581-200406040-00003.
12. Kaki H.A., Riley T.D. Allergic Rhinitis: Clinics in Office Practice. *Prim Care*. 2016;43(3):465–475. doi: 10.1016/j.pop.2016.04.009.
13. Hoyte F.C.L., Nelson H.S. Recent advances in allergic rhinitis. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1333. doi: 10.12688/f1000research.15367.1.
14. Li H., Sha Q., Zuo K., Jiang H., Cheng L., Shi J., Xu G. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2009;71(1):50–55. doi: 10.1159/000178165.
15. Layton D., Wilton L., Boshier A., Cornelius V., Harris S., Shakir S.A. Comparison of the risk of drowsiness and sedation between levocetirizine and desloratadine: a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf*. 2006;29(10):897–909. doi: 10.2165/00002018-200629100-00007.
16. Гусева А.Л., Дербенева М.Л. Антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2020;(6):90–96. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-90-96.
17. Carr W.W., Ratner P., Munzel U., Murray R., Price D., Canonica G.W. et al. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(6):450–458. doi: 10.2500/aap.2012.33.3626.
18. Pitsios C., Papadopoulos D., Kompoti E., Manoussakis E., Garriv V., Petalas K. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate vs nedocromil sodium as prophylactic treatment for moderate/severe seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(5):673–678. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61064-2.
19. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
20. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J., Hicks L.A. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):72–112. doi: 10.1093/cid/cir1043.
21. Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Антибактериальная терапия при острых и хронических заболеваниях верхних дыхательных путей у взрослых. *Медицинский совет*. 2017;(16):73–77. doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-73-77.
22. Морозова С.В., Топоркова 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.
23. Варьянская А.В., Лопатин А.С. Топические назальные деконгестанты: сравнительная характеристика и обзор побочных эффектов. *Российская ринология*. 2015;23(4):50–56. doi: 10.17116/rosrino201523450-56.
24. Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S., Brook I., Ashok Kumar K. et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(Suppl. 2):1–39. doi: 10.1177/0194599815572097.
25. Rosenfeld R.M. Acute Sinusitis in Adults. *N Engl J Med*. 2016;375(10):962–970. doi: 10.1056/NEJMc1601749.
26. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020;58(2):82–111. doi: 10.4193/Rhin20.601.
27. Brandt D., Bernstein J.A. Questionnaire evaluation and risk factor identification for nonallergic vasomotor rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(4):526–532. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63546-6.
28. Settipane R.A., Kaliner M.A. Chapter 14: Nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(Suppl. 1):48–51. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3927.
29. Georgalas C., Jovancevic L. Gustatory rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20(1):9–14. doi: 10.1097/MOO.0b013e32834dfb52.
30. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., Agache I., Akdis C., Bachert C. et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657–1665. doi: 10.1111/all.13200.
31. Gautrin D., Desrosiers M., Castano R. Occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(2):77–84. doi: 10.1097/01.al.0000216848.87699.38.
32. Vaidyanathan S., Williamson P., Clearie K., Khan F., Lipworth B. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(1):19–24. doi: 10.1164/rccm.200911-1701OC.
33. Boyer L., Philippe C., Covali-Noroc A., Dalloz M.A., Rouvel-Talleg A., Maillard D. et al. OSA treatment with CPAP: Randomized crossover study comparing tolerance and efficacy with and without humidification by ThermoSmart. *Clin Respir J*. 2019;13(6):384–390. doi: 10.1111/crj.13022.
34. Varghese M., Glaum M.C., Lockey R.F. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(3):381–384. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03450.x.
35. Ellegård E.K. Pregnancy rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(1):119–135. doi: 10.1016/j.jiac.2005.10.007.

References

1. Beard S. Rhinitis. *Prim Care*. 2014;41(1):33–46. doi: 10.1016/j.pop.2013.10.005.
2. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica G.W., Durham S.R. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2000;55(2):116–134. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x.
3. Terехова Е.П., Себекина О.В., Ненашева Н.М., Бодня О.С. Дифференциальная диагностика ринитов. Современные подходы к диагностике и лечению. *Поликлиника = Polyclinic*. 2019;(3):65–74. (In Russ.) Available at: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/20193/65.pdf>.
4. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(Suppl. 2):1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
5. Greiner A.N., Meltzer E.O. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):121–131. doi: 10.1513/pats.201004-033RN.
6. Settipane R.A., Charnock D.R. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol*. 2007;19:23–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17153005/>.
7. Meltzer E.O., Nathan R., Derebery J., Stang P.E., Campbell U.B., Yeh W.S. et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(3):244–254. doi: 10.2500/aap.2009.30.3230.
8. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Casale T.B. et al. 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.
9. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines*. Moscow; 2019. 84 p. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html.
10. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(Suppl. 2):1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
11. Berger W.E. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Paediatr Drugs*. 2004;6(4):233–250. doi: 10.2165/00148581-200406040-00003.

12. Kakli H.A., Riley T.D. Allergic Rhinitis: Clinics in Office Practice. *Prim Care*. 2016;43(3):465–475. doi: 10.1016/j.pop.2016.04.009.
13. Hoyte F.C.L., Nelson H.S. Recent advances in allergic rhinitis. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1333. doi: 10.12688/f1000research.15367.1.
14. Li H., Sha Q., Zuo K., Jiang H., Cheng L., Shi J., Xu G. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2009;71(1):50–55. doi: 10.1159/000178165.
15. Layton D., Wilton L., Boshier A., Cornelius V., Harris S., Shakir S.A. Comparison of the risk of drowsiness and sedation between levocetirizine and desloratadine: a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf*. 2006;29(10):897–909. doi: 10.2165/00002018-200629100-00007.
16. Guseva A.L., Derbeneva M.L. Antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(6):90–96. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-90-96.
17. Carr W.W., Ratner P., Munzel U., Murray R., Price D., Canonica G.W. et al. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(6):450–458. doi: 10.2500/aap.2012.33.3626.
18. Pitsios C., Papadopoulos D., Kompoti E., Manoussakis E., Garris V., Petalas K. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate vs nedocromil sodium as prophylactic treatment for moderate/severe seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(5):673–678. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61064-2.
19. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
20. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J., Hicks L.A. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):72–112. doi: 10.1093/cid/cir1043.
21. Derbeneva M.L., Guseva A.L. Antibacterial therapy for acute and chronic diseases of the upper respiratory tract in adults. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(16):73–77. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-73-77.
22. 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.
23. Varvyanskaya A.V., Lopatin A.S. Topical nasal decongestants: Comparative characteristics and a review of side effects. *Rossiyskaya Rinologiya = Russian Rhinology*. 2015;23(4):50–56. (In Russ.) doi: 10.17116/rosri-no201523450-56.
24. Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S., Brook I., Ashok Kumar K. et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(Suppl. 2):1–39. doi: 10.1177/0194599815572097.
25. Rosenfeld R.M. Acute Sinusitis in Adults. *N Engl J Med*. 2016;375(10):962–970. doi: 10.1056/NEJMcp1601749.
26. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020;58(2):82–111. doi: 10.4193/Rhin20.601.
27. Brandt D., Bernstein J.A. Questionnaire evaluation and risk factor identification for nonallergic vasomotor rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(4):526–532. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63546-6.
28. Settipane R.A., Kaliner M.A. Chapter 14: Nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(Suppl. 1):48–51. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3927.
29. Georgalas C., Jovancevic L. Gustatory rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20(1):9–14. doi: 10.1097/MOO.0b013e32834dfb52.
30. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., Agache I., Akdis C., Bachert C. et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657–1665. doi: 10.1111/all.13200.
31. Gautrin D., Desrosiers M., Castano R. Occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(2):77–84. doi: 10.1097/01.all.0000216848.87699.38.
32. Vaidyanathan S., Williamson P., Clearie K., Khan F., Lipworth B. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(1):19–24. doi: 10.1164/rccm.200911-1701OC.
33. Boyer L., Philippe C., Covali-Noroc A., Dalloz M.A., Rouvel-Tallec A., Maillard D. et al. OSA treatment with CPAP: Randomized crossover study comparing tolerance and efficacy with and without humidification by ThermoSmart. *Clin Respir J*. 2019;13(6):384–390. doi: 10.1111/crj.13022.
34. Varghese M., Glaum M.C., Lockey R.F. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(3):381–384. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03450.x.
35. Ellegård E.K. Pregnancy rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(1):119–135. doi: 10.1016/j.jiac.2005.10.007.

Информация об авторах:

Гусева Александра Леонидовна, к.м.н., доцент, кафедра оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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

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: milderbeneva@mail.ru

Information about the authors:

Alexandra L. Guseva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: alexandra.guseva@gmail.com

Maria L. Derbeneva, Cand. of Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow "Pirogov City Clinical Hospital No. 1 of Moscow Healthcare Department"; 8, Leninskiy Prospect, Moscow, 119049, Russia; e-mail: milderbeneva@mail.ru

Несколько этюдов к проблеме лечения больных хроническим тонзиллитом в периоды ремиссии и обострения

А.Ю. Овчинников✉, ORCID: 0000-0002-7262-1151, e-mail: lorent1@mail.ru

Н.А. Мирошниченко, ORCID: 0000-0003-4213-6435, e-mail: mirnino@yandex.ru

Ю.О. Николаева, ORCID: 0000-0001-7930-8259, e-mail: yu.o.nikolaeva@gmail.com

М.М. Васильев, ORCID: 0000-0003-3710-1537, e-mail: vasilvmm@list.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

В последнее время отмечается мировая тенденция роста числа острых и хронических заболеваний. Этому способствует ряд факторов. С одной стороны, появление новых видов вирусов, их активная мутация, увеличение антибиотикорезистентных штаммов бактерий, большая частота иммунодефицитных и аллергических заболеваний. С другой стороны, встречается неадекватное лечение воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, широкое применение системных антибиотиков без показаний. Применение в комплексном лечении биорегуляционных препаратов с подтвержденной эффективностью позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на организм, сократить вероятность развития бактериальных осложнений и побочных эффектов. Траумель® С присоединяется к физиологическому течению воспаления и, активируя проразрешающие медиаторы, способствует более быстрому его завершению и восстановлению тканей. Эффективность и безопасность Траумеля С подтверждена во многих рандомизированных клинических исследованиях. Препарат доказал свою значимость практически при любой воспалительной патологии верхних дыхательных путей и уха. Прекрасно зарекомендовал себя в комплексной терапии хронического тонзиллита и лекарственный препарат Лимфомиозот® – многокомпонентное средство с лимфодренажным действием. В ноябре 2019 г. состоялся Совет экспертов Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов по проблемам патологии лимфоглоточного кольца. Рекомендовано для коррекции воспалительного процесса применять многокомпонентный биорегуляционный препарат Траумель® С, показавший в исследованиях модулирующее действие на медиаторы воспаления без подавления ЦОГ-2 (простагландинов). При обострении хронического тонзиллита и лимфаденита неспецифической этиологии возможно использование многокомпонентного препарата Лимфомиозот®, который способствует улучшению дренажной и детоксикационной функции лимфатической системы.

Ключевые слова: острый тонзиллофарингит, хронический тонзиллит, воспаление, лимфодренажное действие, комплексная терапия

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О., Васильев М.М. Несколько этюдов к проблеме лечения больных хроническим тонзиллитом в периоды ремиссии и обострения. *Медицинский совет*. 2020;(16):109–115. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-109-115.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Several studies on the problem of management patients with chronic tonsillitis during periods of remission and exacerbation

Andrey Yu. Ovchinnikov✉, ORCID: 0000-0002-7262-1151, e-mail: lorent1@mail.ru

Nina A. Miroshnichenko, ORCID: 0000-0003-4213-6435, e-mail: mirnino@yandex.ru

Yulia O. Nikolaeva, ORCID: 0000-0001-7930-8259, e-mail: yu.o.nikolaeva@gmail.com

Mihail M. Vasilyev, ORCID: 0000-0003-3710-1537, e-mail: vasilvmm@list.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Increase in the number of acute and chronic diseases is a global trend. On the one hand, the emergence of new types of viruses, their active mutation, an increase in antibiotic-resistant bacterial strains, a high frequency of immunodeficiency and allergic diseases contribute to this. On the other hand is inadequate treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract, widespread use of systemic antibiotics without indications. The use of bioregulatory medicines with proven efficacy in the complex treatment can reduce the drug load on the body, reduce the bacterial complications and side effects. Traumeel®S joins the physiological course of inflammation and activates pro-resolving mediators, contributes to its faster completion and tissue repair. The efficacy and safety of Traumeel®S has been confirmed in many randomized clinical trials. The drug has proven its value in almost any inflammatory pathology of the upper respiratory tract and ear. The drug Lymphomyosot®, a multicomponent agent with lymphatic drainage action, has proven itself perfectly in the complex therapy of chronic tonsillitis. In November 2019, the Council of Experts of the National Medical Association of Otorhinolaryngologists on the problems of pathology of the lympharyngeal ring

was held. It is recommended to use the multicomponent bioregulatory preparation Traumeel®S to correct the inflammatory process, which has shown in studies a modulating effect on inflammatory mediators without suppressing COX-2 (prostaglandins). With exacerbation of chronic tonsillitis and lymphadenitis of nonspecific etiology, it is possible to use the multicomponent preparation Lymphomyosot®, which helps to improve the drainage and detoxification function of the lymphatic system.

Keywords: acute tonsillopharyngitis, chronic tonsillitis, inflammation, lymphatic drainage action, complex therapy

For citation: Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Nikolaeva Yu.O., Vasilyev M.M. Several studies on the problem of management patients with chronic tonsillitis during periods of remission and exacerbation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):109–115. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-109-115.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время отмечается мировая тенденция роста числа острых и хронических заболеваний. Это приводит к ухудшению качества жизни, увеличению финансовых затрат и нагрузки на систему здравоохранения. Многие годы болезни с инфекционной патологией верхних дыхательных путей и лор-органов занимают первое место в структуре заболеваемости как в России, так и в других странах. Если мы обратимся к статистике, представленной ВОЗ, то патология дыхательных путей входит в пятерку лидеров причин смерти населения Земли [1].

Пандемия коронавирусной инфекции с новой силой подчеркнула актуальность проблемы острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). В нашей стране, согласно статистическим отчетам Минздрава, ежегодно регистрируется до 50 млн инфекционных заболеваний, среди них 90% – ОРВИ. А если посмотреть структуру обращаемости в амбулаторно-поликлиническое звено, то больные с патологией лор-органов составляют около 15% от всех случаев [2].

Росту числа вирусных заболеваний способствует ряд факторов. С одной стороны, появление новых видов вирусов, их активная мутация, увеличение антибиотикорезистентных штаммов бактерий, большая частота иммунодефицитных и аллергических заболеваний. С другой стороны – неадекватное лечение воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, широкое применение системных антибиотиков без показаний [3]. Было проведено мультицентровое исследование в нескольких странах и доказано, что примерно 30% системных антибиотиков назначаются при вирусной патологии, к тому же примерно в 50% наблюдений это происходит под давлением пациента¹.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС

Развитие вирусного воспаления приводит к запуску патологических изменений, которые могут запустить тяжелый бактериальный процесс в верхних и нижних отделах дыхательных путей. Это надо учитывать при составлении плана терапии. Поэтому выработка схем рациональной терапии воспалительных процессов верхних дыхательных путей является актуальной задачей [4].

При развитии бактериальных осложнений возникает вопрос о целесообразности применения системной анти-

бактериальной терапии [5]. При подтвержденном бактериальном воспалении антибиотики обеспечивают достоверное улучшение исхода заболевания, сокращают вероятность рецидивирования процесса или перехода его в хроническую стадию. Однако пациенты с вирусным процессом не нуждаются в системной антибиотикотерапии. Поэтому очень важной является интерпретация врачом жалоб, данных осмотра и результатов обследования больного. Назначение антибактериальных препаратов строго по показаниям необходимо из-за постоянного роста устойчивости микроорганизмов [6].

Нерациональная антибактериальная терапия способствует персистенции патогенных возбудителей на слизистой оболочке ротоглотки и в криптах миндалин. Это приводит к рецидивированию острого тонзиллофарингита, хронизации воспалительных заболеваний лор-органов, к поражению других органов и систем. И даже банальные ОРВИ по этой причине могут протекать более длительно и тяжело.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

Респираторные заболевания в зависимости от этиологического агента и локализации воспаления различаются симптомами и проявлениями. Но терапия должна включать препараты для купирования не только местного воспаления, но и общей воспалительной реакции организма. При этом, учитывая большое количество химических препаратов, которые принимают пациенты, высокий уровень аллергизации населения, желательно отдавать предпочтение комбинированным препаратам природного происхождения с подтвержденной эффективностью, что позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на организм, сократить вероятность развития побочных эффектов [7–9].

Хотелось бы остановиться на многокомпонентных биорегуляторных препаратах компании Heel. Данные препараты содержат значимые количества активных веществ и не относятся к классической гомеопатии, что было отмечено даже в известном докладе Российской академии наук о гомеопатии². Они зарегистрированы в РФ как лекарственные препараты, имеют одобренную МЗ РФ инструкцию по применению с указанием показаний и схем применения, производятся в соответствии со стандартами GMP. Важно отметить разнообразие форм выпуска препаратов, это не только капли и мази, но и рас-

¹ CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>.

² Комиссия по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований при Президиуме Российской академии наук. Меморандум №2 «О лженаучности гомеопатии». Режим доступа: <http://klnran.ru/2017/02/memorandum02-homeopathy/>.

творы для инъекций. Также все лекарства имеют серьезную доказательную базу: многочисленные рандомизированные клинические исследования, которые уже проведены, продолжают в настоящее время, а также планируются на будущее [10, 11].

Если говорить о юридической стороне применения гомеопатических средств, это разрешено законом: приказ №335 МЗ РФ от 29.11.1995 г. «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении». А закон №61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» накладывает такие же обязанности на фирму-производителя в сфере обращения гомеопатических препаратов, как и на производителей иных препаратов, в т. ч. по проведению доклинических исследований, экспертизы и государственной регистрации препаратов.

Комплексные препараты компании Heel подразумевают терапевтический подход биорегуляционной системной медицины [12]. Многокомпонентность лекарственных средств позволяет устранять барьеры для саморегуляции, например, удалять токсины, устранять дефицит питательных веществ и дисбиоз. Путем восстановления нарушенных биологических взаимосвязей лекарства помогают нормализовать процессы саморегуляции [13].

Воспаление – это очень сложный и активный процесс, который включает множество участников и направлен на восстановление пораженных тканей и гомеостаза макроорганизма. Международными исследовательскими центрами был выполнен колоссальный труд и разработан атлас разрешения воспаления, показавший большое количество медиаторов – участников процесса. Выделяют провоспалительные и проразрешающие медиаторы. Нарушение баланса медиаторов воспаления и разрешения воспаления приводит к переходу процесса в хроническую стадию. Карты молекулярного взаимодействия позволили исследовать многоцелевой режим действия препарата Траумель® С [14–16].

Траумель® С имеет в своем составе 14 основных ингредиентов, но каждый из них при молекулярном анализе показывает в своем составе множество уникальных компонентов, которые действуют на разные факторы воспаления, не пересекаясь по эффекту и взаимодействуя между собой. Препарат действует на различные провоспалительные и проразрешающие медиаторы воспаления, не подавляя выработку ЦОГ-2 – простагландинов [17–20]. На модели воспаления *in vivo* исследовалось влияние Траумеля С на генные онтологии – набор генов, отвечающий за процесс воспаления. Так был показан многоцелевой механизм действия препарата, который модулирует баланс медиаторов воспаления, способствуя его разрешению и восстановлению тканей и гомеостаза [21, 22]. Таким образом, стандартная противовоспалительная терапия из классических схем лечения, использующихся большинством врачей, подавляет процесс воспаления, но не способствует его разрешению и может привести к переходу процесса в хронический. Траумель® С присоединяется к физиологическому течению воспаления и, активируя проразрешающие медиаторы, способствует более быстрому его завершению и восстановлению тканей [23–26].

Эффективность и безопасность Траумеля С подтверждена во многих рандомизированных клинических исследованиях. Препарат доказал свою значимость практически при любой воспалительной патологии верхних дыхательных путей и уха [27, 28].

ХРОНИЧЕСКИЙ ТОНЗИЛЛИТ

Хотелось бы также остановиться на воспалительной патологии миндалин. Очень важна роль лимфаденоидного кольца глотки, который входит в состав иммунной системы организма. Лимфоидная ткань играет важную роль в формировании как регионарных, так и общих защитных реакций организма. В настоящее время накоплен большой исследовательский материал о нейрогуморальных связях небных миндалин со многими структурами организма и о влиянии на их функции. Развитие хронического тонзиллита негативно сказывается не только на состоянии верхних дыхательных путей, но и на всем организме.

Поэтому необходимо подобрать каждому пациенту адекватную комплексную терапию для поддержания длительной ремиссии при хроническом тонзиллите. Радикальное хирургическое лечение необходимо проводить по строгим показаниям, а не по желанию пациента. Пока небные миндалины могут выполнять свои функции, задача врача поддерживать их в рабочем состоянии.

При хроническом тонзиллите проявляется замедленный тип сенсibilизации (повышение чувствительности тканей и клеток) к антигенам микробов, вегетирующих в небных миндалинах. Общая сенсibilизация неспецифического характера способна сделать более тяжелым течение хронического тонзиллита. На ранних этапах развития хронического тонзиллита возникает гематогенная и лимфогенная инфекционно-аллергическая атака на организм. Хронический воспалительный процесс в зоне глоточного лимфоэпителиального кольца представляет собой постоянно действующий источник гомотоксикоза, который нарушает эндозкологию организма. Хронический тонзиллит необходимо рассматривать как очаговую инфекцию, элиминация которой является исключительно важной частью сохранения здоровья человека в целом, а также успешного лечения сопряженных заболеваний [29].

Радикальным способом лечения хронического тонзиллита является тонзиллэктомия (ТЭ). Несмотря на многолетнюю историю данной операции, техника ее выполнения не лишена недостатков. Сильная боль в горле и риск развития кровотечения пролонгируют реабилитацию пациента после операции, а также могут быть причиной повторной госпитализации [30]. К тому же любое хирургическое вмешательство имеет свои последствия, не всегда положительные. Нами проводится проспективное исследование качества жизни пациентов после тонзиллэктомии в отдаленном послеоперационном периоде. Проанализировав опросники, мы пришли к выводам, что пациенты, которым удалены небные миндалины с диагнозом «хронический тонзиллит, токсико-аллергическая форма II», которых было 98, более довольны выполнением радикального лечения, т. к. отмечают явное улучшение общего самочувствия. Наименее довольны каче-

ством жизни 38 больных, которых перед операцией в основном беспокоило образование пробок в лакунах, периодическая боль и першение в горле, т. к. не произошло значительного изменения общего самочувствия, сохранились вышеуказанные жалобы. Уверены, что после операции самочувствие ухудшилось у 12 участников исследования. Основными жалобами в отдаленном периоде после тонзилэктомии были сухость в горле (49 пациентов), першение (27), покашливание (19), периодическая боль в горле (11). Отсутствие выраженного улучшения связано с недостаточной диагностикой степени развития хронического тонзиллита и сопутствующих заболеваний, а именно: показанием к радикальному лечению явилась не декомпенсация процесса в небных миндалинах, а сопутствующая патология, в т. ч. гастроэнтерологическая, которая оказывает провоцирующее влияние на течение хронического тонзиллита.

Таким образом, выполнение тонзилэктомии без всестороннего обследования пациентов и определения абсолютных показаний к хирургическому лечению не приводит к желаемым изменениям качества жизни пациентов.

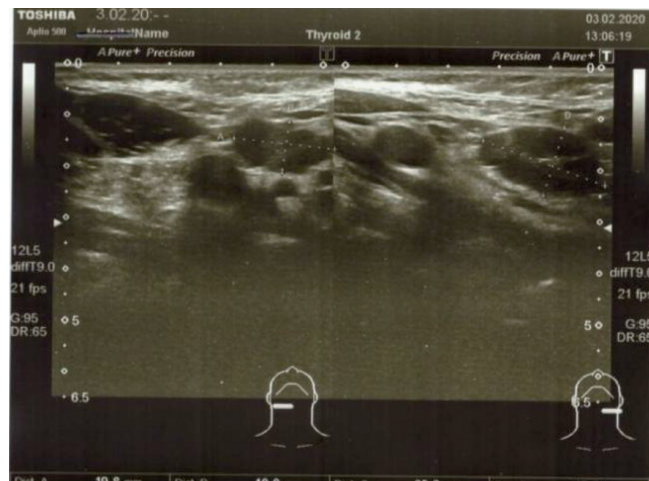
Прекрасно зарекомендовал себя в комплексной терапии хронического тонзиллита лекарственный препарат Лимфомиозот® – многокомпонентное средство с лимфодренажным действием. Его компоненты напрямую влияют на процессы воспаления и восстановления тканей, участвуют в активации и ранней фазе регуляции воспаления. Также происходит активация выработки и регуляции оксида азота (NO), активных форм кислорода (АФК) и фактора некроза опухоли альфа (TNF-α). Компоненты Лимфомиозота регулируют на ранней фазе провоспалительные цитокины, например интерлейкин-1-бета (IL-1-β) и интерлейкин-6 (IL-6), активируют ядерный фактор каппа-В (NF-κB), регулирующий транскрипцию генов цитокинов модуляции провоспалительных ферментов (циклооксигеназы 1 и 2), синтез и высвобождение простагландинов E270 и гистамина. Кроме того, способствуют восстановлению соответствующих иммунных медиаторов в поврежденной ткани с помощью интерферона-гамма (IFN-γ), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-8 (ИЛ-8), моноцитарного хемоаттрактантного

белка 1 (MCP-1). Принимают участие в регулировании инфильтрации лейкоцитов макрофагами за счет влияния на проявление фактора ингибирования миграции макрофагов и активность важных адгезивных молекул, например сосудистой неспецифической адгезии клеток (белок VCAM-1) и внутриклеточной молекулы адгезии 1 (ICAM-1). За счет стимуляции пролиферации фибробластов, выработки коллагена, усиления активности кератиноцитов и увеличения содержания гликозаминогликанов усиливается способность к ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса [31–37].

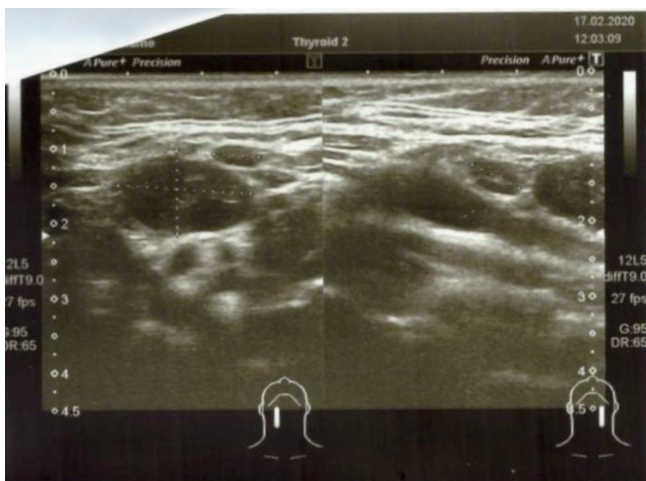
Лимфомиозот® прекрасно себя зарекомендовал в комплексном лечении хронического тонзиллита и лимфоаденопатии. Мы с успехом применяем его в нашей клинической практике.

Клинический пример. Больной А., 36 лет, обратился с жалобами на дискомфорт в горле, образование пробок, неприятные ощущения в подчелюстной области. В анамнезе – ангины примерно 1 раз в 3–4 года, ухудшение самочувствия и вышеуказанные жалобы около месяца. Объективно: слизистая оболочка задней стенки глотки розовая, сосуды инъецированы, имеются единичные гранулы. Небные миндалины гипертрофированы до 1-й степени, небные дужки утолщены, спаяны с миндалинами. В лакунах единичные казеозные пробки. Остальные лор-органы без патологии. При обследовании: в общем анализе крови признаков острого воспаления нет, С-реактивный белок и АСЛО в норме. На УЗИ подчелюстной области визуализируются лимфатические узлы по ходу сосудистых пучков: справа диаметром до 25,3 мм, слева диаметром до 13,8 мм. Диагноз «хронический тонзиллит, простая форма. Подчелюстная лимфоаденопатия». Проведено лечение: физиотерапия (тубус-кварц) на область миндалин №5, Лимфомиозот® по схеме 12 дней. Курс терапии выдержан. Отмечается положительная динамика. В дополнительном лечении не нуждался. По данным УЗИ подчелюстной области после курса Лимфомиозота – лимфатические узлы по ходу сосудистых пучков справа диаметром до 18 мм, слева до 11,2 мм (рис. 1, 2). Пациент отмечает улучшение общего самочувствия, жалоб нет. Оставлен под динамическое наблюдение.

● **Рисунок 1.** Результаты УЗ-обследования пациента до лечения
● **Figure 1.** Ultrasound findings of the patient before treatment



● **Рисунок 2.** Результаты УЗ-обследования пациента после лечения
● **Figure 2.** Ultrasound findings of the patient after treatment



В ноябре 2019 г. состоялся Совет экспертов Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов по проблемам патологии лимфоглоточного кольца. По результатам обсуждения этого вопроса ведущими специалистами была опубликована резолюция. Рекомендовано для коррекции воспалительного процесса применять многокомпонентный биорегуляционный препарат Траумель® С, показавший в исследовании модулирующее действие на медиаторы воспаления без подавления ЦОГ-2 (простагландинов). При обострении хронического тонзиллита и лимфаденита неспецифической этиологии возможно использование многокомпонентного препарата Лимфомиозот®, который способствует улучшению дренажной и детоксикационной функции лимфатической системы. Также Совет рекомендовал включение в клинические реко-

мендации по лечению острых и хронических тонзиллофарингитов препаратов Траумель® С и Лимфомиозот® [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В завершение необходимо отметить, что внедрение в лечение воспалительной патологии верхних дыхательных путей многокомпонентных биорегуляционных препаратов представляется весьма перспективным. Их использование позволяет существенно улучшить качество медицинской помощи, процессы саморегуляции, а также нормализовать состояние организма.

Поступила / Received 17.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2020

Принята в печать / Accepted 07.10.2020

Список литературы

- Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Острый ринит: новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2017;(8):18–23. doi: 10.21518/2079-701X-2017-8-18-23.
- Крюков А.И., Гуров А.В., Юшкина М.А., Изотова Г.Н., Соколов С.С. Особенности антибактериальной терапии гнойно-воспалительной патологии лор-органов. *Медицинский совет*. 2016;(18):18–22. doi: 10.21518/2079-701X-2016-18-18-22.
- Esposito S., Bosis S., Faelli N., Begliatti E., Droghetti R., Tremolati E. et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5):438–444. doi: 10.1097/01.inf.0000160949.99560.8d.
- Абдулкеримов Х.Т., Гарашенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М.; Рязанцев С.В. (ред.). *Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации*. СПб.: Полифорум Групп; 2014. 40 с. Режим доступа: https://files/sinus_.pdf.
- Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Чашина И.Л. Бактериальные инфекции верхних дыхательных путей – как лечить? *Медицинский совет*. 2018;(17):94–102. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-94-102.
- Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2). doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
- Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(6):577–582. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01699.x.
- Goldacre B. Benefits and risks of homeopathy. *Lancet*. 2007;370(9600):1672–1673. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61706-1.
- Keller G. *Гомеопатия*. Смоленск: Гомеопатическая медицина; 1997. 600 с. Режим доступа: http://www.samotrud.ru/d/Keller%20G._GOMEOPATIJa.pdf.
- Оризоло А.Х., Варгас Ф. Эффективность применения мази Траумель С в сравнении с диклофенаком и плацебо в терапии болевого синдрома у профессиональных спортсменов: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование. *Биологическая медицина*. 2009;(1):14. Режим доступа: https://www.arnebia.ru/cgi-bin/download.cgi?id_dnl=1152.
- Zell J., Connert W.D., Mau J., Feuerstake G. Behandlung von akuten Sprunggelenksdistorsionen: Doppelblindstudie zum Wirksamkeitsnachweis eines homöopathischen Salbenpräparats. *Fortschr Med*. 1988;106(5):96–100. Available at: https://www.heel-russia.ru/media/downloads_pdf/heel_medicines_ru_1/_____.pdf.
- Бурмейстер И., Чеснулявичус К., Голдман А.У., Лишайд Д.В., Шульц М., Зайльхаймер Б. и др. *Биорегуляторная системная медицина*. Biologische Heilmittel Heel GmbH; 2017. 86 с. Режим доступа: <https://www.bioregulatory-systems-medicine.com/ru/whitepaper/%D0%BF%D0%BE%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%BD%D0%B5%D0%B5/bioregulatory-systems-medicine-whitepaper>.
- Goldman A.W., Burmeister Y., Cesnulevicius K., Herbert M., Kane M., Leschide D. 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.
- Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010;140(6):771–776. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006.
- Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010;140(6):871–882. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
- Афанасьев В.В., Зоран Е.В., Красникова Т.В. Антигомотоксический подход к лечению воспалительных заболеваний спящих желез. *Клиническая стоматология*. 2012;(1):16–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22615917>.
- Žilinskas J., Žekonis J., Žekonis G., Šadzevičienė R., Sapragonienė M., Navickaitė J., Barzdžiukaitė I. Inhibition of peripheral blood neutrophil oxidative burst in periodontitis patients with a homeopathic medication Traumeel S. *Med Sci Monit*. 2011;17(5):CR284–91. doi: 10.12659/msm.881769.
- Porozov S., Cahalon L., Weiser M., Branski D., Lider O., Oberbaum M. Inhibition of IL-1beta and TNF-alpha secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel S. *Clin Dev Immunol*. 2004;11(2):143–149. doi: 10.1080/10446670410001722203.
- Oberbaum M., Spira R.M., Lukasiewicz E., Armon Y., Samuels N., Singer S.R. et al. Effect of Traumeel S on cytokine profile in a cecal ligation and puncture (CLP) sepsis model in rats. *J Altern Complement Med*. 2011;17(10):909–913. doi: 10.1089/acm.2011.0205.
- Lussignoli S., Bertani S., Metelmann H., Bellavite P., Conforti A. Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats. *Complement Ther Med*. 1999;7(4):225–230. doi: 10.1016/S0965-2299(99)80006-5.
- Хазелен П. Интегративный обзор доказательств эффективности антигомотоксического препарата Траумель. *ПМЖ*. 2017;(3):185–197. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/zabolevaniya_kostno_myshechnoy_sistemy/Integrativnyy_obzor_dokazatelystv_effektivnosti_antigomotoksichnogo_preparata_Traumely/#ixzz6YrKbbFk3.
- Müller-Löbnitz C., Göthel D. Review of the clinical efficacy of the multi-component combination medication Traumeel and its components. *Altern Ther Health Med*. 2011;17(2):18–31. Available at: <https://docplayer.net/14080865-The-multicomponent-combination-medication.html>.
- St Laurent G. 3rd, Seilheimer B., Tackett M., Zhou J., Shtokalo D., Vyatkin Y. 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/fmolb.2017.00057.
- Schneider C., Schneider B., Hanisch J., van Haselen R. The role of a homeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: an observational cohort study. *Complement Ther Med*. 2008;16(1):22–27. doi: 10.1016/j.ctim.2007.04.004.
- Schneider C. Traumeel – an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries. *Int J Gen Med*. 2011;4:225–234. doi: 10.2147/IJGM.S16709.
- Das R., Deshmukh J., Asif K., Sindhura H., Devarathanamma M.V., Jyothi L. Comparative evaluation of analgesic and anti-inflammatory efficacy of ibuprofen and traumeel after periodontal flap surgery: A randomized triple-blind clinical trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2019;23(6):549–553. doi: 10.4103/jisp.jisp_85_19.
- Ільницький П.І. Імунологічна реактивність та корекція її порушень. *Лікарська справа*. 2014;(7–8):22–27. Available at: <https://liksprava.com/index.php/journal/issue/view/9/7-8-2014-FULL-PDF>.
- Oberbaum M., Yaniv I., Ben-Gal Y., Stein J., Ben-Zvi N., Freedman L.S., Branski D. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication TRAUMEEL S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation. *Cancer*. 2001;92(3):684–690. doi: 10.1002/1097-0142(20010801)92:3<684::aid-cnrcr1371>3.0.co;2-#.
- 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.
- Clement W.A., Dempster J.H. Implementation by Scottish otolaryngologists of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network document Management of Sore Throats and the Indications for Tonsillectomy: four years on. *J Laryngol Otol*. 2004;118(5):357–361. doi: 10.1258/002221504323086543.
- Попович С.В. Лимфомиозот – биорегуляционный подход в терапии детских заболеваний. *Здоровье ребенка*. 2015;(7):64–68. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41885>.

32. Serafino A., Sinibaldi Vallebona P., Andreola F., Zonfrillo M., Mercuri L., Federici M. et al. Stimulatory effect of Eucalyptus essential oil on innate cell-mediated immune response. *BMC Immunol.* 2008;9:17. doi: 10.1186/1471-2172-9-17.
 33. Keim A.P., Slis J.R., Mendez U., Stroup E.M., Burmeister Y., Tsolaki N. et al. The multicomponent medication lymphomyosot improves the outcome of experimental lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2013;11(2):81–92. doi: 10.1089/lrb.2012.0024.
 34. Saeki H., Moore A.M., Brown M.J., Hwang S.T. Cutting edge: secondary lymphoid-tissue chemokine (SLC) and CC chemokine receptor 7 (CCR7) participate in the emigration pathway of mature dendritic cells from the skin to regional lymph nodes. *J Immunol.* 1999;162(5):2472–2475. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/162/5/2472.long>.
 35. Jakubzick C.V., Randolph G.J., Henson P.M. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(6):349–362. doi: 10.1038/nri.2017.28.
 36. Vigl B., Aebischer D., Nitschké M., Iolyeva M., Röthlin T., Antsiferova O., Halin C. Tissue inflammation modulates gene expression of lymphatic endothelial cells and dendritic cell migration in a stimulus-dependent manner. *Blood.* 2011;118(1):205–215. doi: 10.1182/blood-2010-12-326447.
 37. Wiley H.E., Gonzalez E.B., Maki W., Wu M.T., Hwang S.T. Expression of CC chemokine receptor-7 and regional lymph node metastasis of B16 murine melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(21):1638–1643. doi: 10.1093/jnci/93.21.1638.
 38. Резолюция Совета экспертов Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов по проблемам патологии лимфоглоточного кольца. *Российская оториноларингология.* 2020;19(1):127–130. (In Russ.) Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42384540>.
-
- ## References
1. Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. Acute rhinitis: new therapeutic possibilities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;8(18)–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-8-18-23.
 2. Kryukov A.I., Gurov A.V., Yushkina M.A., Izotova G.N., Sokolov S.S. Peculiarities of antibacterial therapy of purulent and inflammatory pathology of ENT-organs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;18(18)–22. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-18-18-22.
 3. Esposito S., Bosis S., Faelli N., Begliatti E., Droghetti R., Tremolati E. et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5):438–444. doi: 10.1097/01.inf.0000160949.99560.8d.
 4. Abdulkarimov Kh.T., Garashchenko T.I., Koshel V.I., Ryazantsev S.V., Svistushkin V.M., Ryazantsev S.V. (ed.). *Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis: guidelines.* St Petersburg: Poliforum Grupp; 2014. 40 p. (In Russ.) Available at: https://files/sinus_.pdf.
 5. Polyakova A.S., Bakradze M.D., Tatchenko V.K., Chashchina I.L. Bacterial infections of the upper respiratory tract: how to treat? *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;17(94)–102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-94-102.
 6. Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2). doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
 7. Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(6):577–582. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01699.x.
 8. Goldacre B. Benefits and risks of homeopathy. *Lancet.* 2007;370(9600):1672–1673. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61706-1.
 9. Koehler G. *The Handbook of Homeopathy: Its Principles and Practice.* Healing Arts Press; 1986. 240 p.
 10. Orizola A.H., Vargas F. Efficacy of Traumeel S ointment versus diclofenac and placebo in the treatment of pain in professional athletes: a double-blind randomized controlled trial. *Biologicheskaya medicina = Biological Medicine.* 2009;1(14). (In Russ.) Available at: https://www.arnebia.ru/cgi-bin/download.cgi?id_dnl=1132.
 11. Zell J., Connert W.D., Mau J., Feuerstake G. Behandlung von akuten Sprunggelenksdistorsionen: Doppelblindstudie zum Wirksamkeitsnachweis eines homöopathischen Salbenpräparats. *Fortschr Med.* 1988;106(5):96–100. Available at: https://www.heel-russia.ru/media/downloads_pdf/heel_medicines_ru_1/_____.pdf.
 12. Burmeister Y., Cesnulevicius K., Goldman A.W., Lescheid D.W., Schultz M., Seilheimer B. *Bioregulatory Systems Medicine Model.* Biologische Heilmittel Heel GmbH; 2017. 86 p. Available at: <https://www.bioregulatory-systems-medicine.com/ru/whitepaper/%D0%BF%D0%BE%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%BD%D0%B5%D0%B5/bioregulatory-systems-medicine-whitepaper>.
 13. Goldman A.W., Burmeister Y., Cesnulevicius K., Herbert M., Kane M., Lescheid D. 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.
 14. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell.* 2010;140(6):771–776. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006.
 15. Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell.* 2010;140(6):871–882. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
 16. Afanasev V.V., Zoryan E.V., Krasnikova T.V. An antihomotoxic approach to the treatment of inflammatory diseases of the salivary glands. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical Dentistry.* 2012;1(1):16–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22615917>.
 17. Žilinskas J., Žekonis J., Žekonis G., Šadzevičienė R., Sapragonienė M., Navickaitė J., Barzdžiukaitė I. Inhibition of peripheral blood neutrophil oxidative burst in periodontitis patients with a homeopathic medication Traumeel S. *Med Sci Monit.* 2011;17(5):CR284–91. doi: 10.12659/msm.881769.
 18. Porozov S., Cahalon L., Weiser M., Branski D., Lider O., Oberbaum M. Inhibition of IL-1β and TNF-α secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel S. *Clin Dev Immunol.* 2004;11(2):143–149. doi: 10.1080/10446670410001722203.
 19. Oberbaum M., Spira R.M., Lukasiewicz E., Armon Y., Samuels N., Singer S.R. et al. Effect of Traumeel S on cytokine profile in a cecal ligation and puncture (CLP) sepsis model in rats. *J Altern Complement Med.* 2011;17(10):909–913. doi: 10.1089/acm.2011.0205.
 20. Lussignoli S., Bertani S., Metelmann H., Bellavite P., Conforti A. Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats. *Complement Ther Med.* 1999;7(4):225–230. doi: 10.1016/S0965-2299(99)80006-5.
 21. Hazelen R. An integrative review of the evidence for the efficacy of the antihomotoxic drug Traumeel. *RMZH = RMI.* 2017;3(5):185–197. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/zabolevaniya_kostno_myshechnoy_sistemy/Integrativnyy_obzor_dokazatelystv_effektivnosti_antigomotoxicheskogo_preparata_Traumeel/#ixzz6YrKbbFK3.
 22. Müller-Löbnitz C., Göthel D. Review of the clinical efficacy of the multicomponent combination medication Traumeel and its components. *Altern Ther Health Med.* 2011;17(2):18–31. Available at: <https://docplayer.net/14080865-The-multicomponent-combination-medication.html>.
 23. St Laurent G. 3rd, Seilheimer B., Tackett M., Zhou J., Shtokalo D., Vyatkin Y. 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.
 24. Schneider C., Schneider B., Hanisch J., van Haselen R. The role of a homeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: an observational cohort study. *Complement Ther Med.* 2008;16(1):22–27. doi: 10.1016/j.ctim.2007.04.004.
 25. Schneider C. Traumeel – an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries. *Int J Gen Med.* 2011;4:225–234. doi: 10.2147/IJGM.S16709.
 26. Das R., Deshmukh J., Asif K., Sindhura H., Devarathanamma M.V., Jyothi L. Comparative evaluation of analgesic and anti-inflammatory efficacy of ibuprofen and traumeel after periodontal flap surgery: A randomized triple-blind clinical trial. *J Indian Soc Periodontol.* 2019;23(6):549–553. doi: 10.4103/jisp.jisp_85_19.
 27. Illynskyy R.I. Immunological reactivity and correction of immunological disorders by biological medicines in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Likarska sprava = Medical Business.* 2014;7(8):22–27. (In Ukr.) Available at: <https://likprava.com/index.php/journal/issue/view/9/7-8-2014-FULL-PDF>.
 28. Oberbaum M., Yaniv I., Ben-Gal Y., Stein J., Ben-Zvi N., Freedman L.S., Branski D. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication TRAUMEEL S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation. *Cancer.* 2001;92(3):684–690. doi: 10.1002/1097-0142(20010801)92:3<684::aid-cnrc1371>3.0.co;2-#.
 29. Palchun V.T., Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G. Histological examination 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.
 30. Clement W.A., Dempster J.H. Implementation by Scottish otolaryngologists of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network document Management of Sore Throats and the Indications for Tonsillectomy: four years on. *J Laryngol Otol.* 2004;118(5):357–361. doi: 10.1258/002221504323086543.
 31. Popovich S.V. Lymphomyosot – a bioregulatory approach in the treatment of childhood disease. *Zdorove rebenka = Child health.* 2015;7(6):64–68. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41885>.
 32. Serafino A., Sinibaldi Vallebona P., Andreola F., Zonfrillo M., Mercuri L., Federici M. et al. Stimulatory effect of Eucalyptus essential oil on innate cell-mediated immune response. *BMC Immunol.* 2008;9:17. doi: 10.1186/1471-2172-9-17.
 33. Keim A.P., Slis J.R., Mendez U., Stroup E.M., Burmeister Y., Tsolaki N. et al. The multicomponent medication lymphomyosot improves the outcome of experimental lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2013;11(2):81–92. doi: 10.1089/lrb.2012.0024.
 34. Saeki H., Moore A.M., Brown M.J., Hwang S.T. Cutting edge: secondary lymphoid-tissue chemokine (SLC) and CC chemokine receptor 7 (CCR7) participate in the emigration pathway of mature dendritic cells from the skin to regional lymph nodes. *J Immunol.* 1999;162(5):2472–2475. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/162/5/2472.long>.
 35. Jakubzick C.V., Randolph G.J., Henson P.M. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(6):349–362. doi: 10.1038/nri.2017.28.

36. Vigl B., Aebischer D., Nitschké M., Iolyeva M., Röthlin T., Antsiferova O., Halin C. Tissue inflammation modulates gene expression of lymphatic endothelial cells and dendritic cell migration in a stimulus-dependent manner. *Blood*. 2011;118(1):205–215. doi: 10.1182/blood-2010-12-326447.
37. Wiley H.E., Gonzalez E.B., Maki W., Wu M.T., Hwang S.T. Expression of CC chemokine receptor-7 and regional lymph node metastasis of B16 murine melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(21):1638–1643. doi: 10.1093/jnci/93.21.1638.
38. Resolution of the Council of Experts of the National Medical Association of Otorhinolaryngologists on the problems of lymphopharyngeal ring pathology. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(1):127–130. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42384540>.

Информация об авторах:

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, кафедра оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: lorent1@mail.ru

Мирошниченко Нина Александровна, д.м.н., доцент, кафедра оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: mirnino@yandex.ru

Николаева Юлия Олеговна, аспирант, кафедра оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: yu.o.nikolaeva@gmail.com

Васильев Михаил Михайлович, аспирант, кафедра оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: vasilevmm@list.ru

Information about the authors:

Andrey Yu. Ovchinnikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: lorent1@mail.ru

Nina A. Miroshnichenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: mirnino@yandex.ru

Yulia O. Nikolaeva, graduate student, Postgraduate of Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: yu.o.nikolaeva@gmail.com

Mihail M. Vasilyev, graduate student, Postgraduate of Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: vasilevmm@list.ru

Дифференциальная диагностика хронического тонзиллита у часто болеющих детей

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: spbniilor@gmail.com

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

Резюме

Хронический тонзиллит — одна из самых распространенных патологий лимфоэпителиального глоточного кольца. Основным патогеном при хроническом тонзиллите и его осложнений является β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Этот патоген выявляется у 30–60% больных. На современном этапе доказана роль латентных вирусных инфекций (вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ)) в формировании хронического тонзиллита у детей. Лечение часто болеющих детей с патологией лимфоидного кольца глотки остается актуальным и широко дискутируемым вопросом. В зависимости от этиологии и клинической формы хронического тонзиллита (простая, токсико-аллергическая форма (ТАФ I или II)) выбор стоит между консервативными методами и радикальным хирургическим лечением. Хирургическое лечение хронического тонзиллита у детей рекомендовано выполнять только при наличии абсолютных показаний. Вместе со стандартными методами консервативного лечения, такими как санация лакун миндалин антисептическими растворами, физиотерапевтическое лечение (УВЧ на регионарные лимфатические узлы и тубус-кварц (ультрафиолетовое облучение) непосредственно на небные миндалины), активно используются средства для коррекции системного и местного иммунитета. В педиатрии широкое распространение получил безопасный и оптимальный по комплексу эффектов растительный лекарственный препарат Тонзилгон Н. Анализ клинических наблюдений часто болеющих детей с хроническим тонзиллитом показал эффективность применения Тонзилгона Н (в режиме монотерапии). В результате установлена целесообразность использования препарата Тонзилгон Н в лечении компенсированной формы хронического тонзиллита у часто и длительно болеющих детей. Достоверно установлено снижение частоты ОРВИ и, соответственно, риска перехода в декомпенсированную форму хронического тонзиллита.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, часто болеющие дети, фитотерапия, дифференциальная диагностика, лечение

Для цитирования: Преображенская Ю.С., Дроздова М.В., Рязанцев С.В. Дифференциальная диагностика хронического тонзиллита у часто болеющих детей. *Медицинский совет*. 2020;(16):116–121. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-116-121.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differential diagnosis of chronic tonsillitis in frequently ill children

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: spbniilor@gmail.com

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

Abstract

Chronic tonsillitis is one of the most common pathologies of the lymphoepithelial pharyngeal ring. The main pathogen in chronic tonsillitis and its complications is group a β -hemolytic Streptococcus A (BGSA). This pathogen is detected in 30–60% of patients. At the present stage, the role of latent viral infections (Epstein – Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV)) in the formation of chronic tonsillitis in children has been proven. Treatment of frequently ill children with pathology of the pharyngeal lymphoid ring remains an urgent and widely discussed issue. Depending on the etiology and clinical form of chronic tonsillitis (simple, toxic-allergic form (TAF I or II)), the choice is between conservative methods and radical surgical treatment. Surgical treatment of chronic tonsillitis in children is recommended only if there are absolute indications. To standard methods of conservative treatment, such as sanation of lacunae of the tonsils with antiseptic solutions, the appointment of physiotherapy, funds for the correction of systemic and local immunity are actively used. In Pediatrics, the safe and optimal complex of effects of the herbal medicinal product Tonsilgon N is widely used. Based on the analysis of clinical observations of frequently ill children with chronic tonsillitis, the effectiveness of the herbal medicine Tonsilgon H (in monotherapy mode) was revealed. As a result, the expediency of using the drug Tonsilgon H in the treatment of compensated forms of chronic tonsillitis in frequently and long-term ill children was established. There was a significant decrease in the frequency of acute respiratory infections and, consequently, the risk of transition to a decompensated form of chronic tonsillitis.

Keywords: chronic tonsillitis, frequently ill children, phytotherapy, differential diagnosis, treatment

For citation: Preobrazhenskaya Y.S., Drozdova M.V., Ryazantsev S.V. Differential diagnosis of chronic tonsillitis in frequently ill children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):116–121. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-116-121.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический тонзиллит в настоящее время является одной из самых распространенных патологий лимфоэпителиального глоточного кольца [1]. Тонзиллярная патология является общемедицинской проблемой, представляющей интерес не только для оториноларингологов, но и для терапевтов, инфекционистов, педиатров, ревматологов и множества других специалистов [2, 3]. Согласно статистическим данным, в педиатрической практике хронический тонзиллит встречается у 15–63% [3]. Эта патология, несомненно, должна учитываться врачами как при лечении острых инфекционно-воспалительных заболеваний глотки, так и при наблюдении за пациентами с хроническим тонзиллитом вне обострения.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

В детском возрасте несовершенство местных и общих факторов защиты организма способствует формированию хронической патологии лор-органов. Высокая встречаемость хронического тонзиллита обусловлена многообразием инфекционных агентов, оказывающих влияние на работу небных миндалин. В современной литературе описано, что микробный состав в очаге инфекции меняется и существенно влияет на течение заболевания. В некоторых случаях при длительном рецидивирующем хроническом тонзиллите с помощью полимеразной цепной реакции или гибридизации *in situ* (FISH-метод) бактериальные возбудители могут быть обнаружены внутри клеток [4–7]. Особого внимания заслуживает хроническое воспаление глоточной и небных миндалин стрептококковой этиологии [8]. Основным патогеном при хроническом тонзиллите и его общих и местных осложнений является β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), который находят, по разным данным, у 30–60% больных. Доказано его бесспорное влияние на развитие неспецифических инфекционных осложнений, таких как острая ревматическая лихорадка, ревматическая болезнь сердца, полиартрит, гломерулонефрит и т. д. [9]. По современным данным, в этиологии хронического тонзиллита у часто болеющих детей значимую роль имеют персистирующие вирусные агенты [10]. Длительная персистенция таких вирусных инфекций, как вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), у часто болеющих детей приводит к присоединению вторичной бактериальной флоры. Рядом авторов доказано, что среди этиологических факторов, оказывающих влияние на возникновение и поддержание лимфоидной пролиферации и хронического воспаления в миндалинах глоточного кольца у детей, существенное значение имеют ассоциации ВЭБ, ЦМВ и БГСА [11]. Сочетание вирусной и бактериальной инфекции способствует развитию неблагоприятной клинической картины хронического тонзиллита. Этот факт обусловлен взаимным подавлением каскада иммунореактивных клеточного и гуморального путей иммунного ответа. В современной литературе описывается эффект

оппозитности клеточного противовирусного и гуморального противобактериального иммунного ответа. Принимая во внимание незрелость иммунной системы в детском возрасте, подобная антигенная нагрузка приводит к повышению функциональной активности лимфоидной ткани, ее компенсаторной гипертрофии с последующей гиперплазией. Развитие хронического тонзиллита также является показателем ослабления иммунной защиты детского организма.

Дифференциальная диагностика. Таким образом, для подбора адекватной тактики ведения детей с хроническим тонзиллитом необходимо комплексное обследование для дифференциальной диагностики этиологического фактора. К стандартным методам обследования относятся: сбор жалоб и данных анамнеза, объективный осмотр, лабораторная диагностика, которая включает в себя определение уровня маркеров воспаления, таких как лейкоцитоз, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, выявление бактериального агента в мазке из глотки, определение уровня антистрептолизина-О (АСЛ-О), выполнение исследования функции небных миндалин. Для подтверждения бактериальной этиологии хронического тонзиллита, а также его обострений целесообразно использование экспресс-тестов на выявление БГСА, основанных на иммуноферментном анализе или иммунохроматографии. Быстрота и высокая чувствительность данного теста позволяют получить результат примерно через 7 мин и решить вопрос о необходимости назначения антибактериальных препаратов еще до получения результатов микробиологического обследования [12]. Принимая во внимание высокую распространенность герпес-вирусной инфекции (ВЭБ, ЦМВ) и их тропность к лимфоидным образованиям глотки [13, 14], рядом авторов рекомендовано включать проведение ПЦР-диагностики и иммуноферментного анализа с определением антител к различным вирусным белкам ЦМВ и ВЭБ в схему обследования часто болеющих детей с хроническим тонзиллитом. Лечение часто болеющих детей с патологией лимфоидного кольца глотки в настоящее время остается актуальным и широко diskutируемым вопросом. В зависимости от этиологии и клинической формы хронического тонзиллита: простая, токсико-аллергическая форма (ТАФ I или II) [1] – выбор стоит между консервативными методами и радикальным хирургическим лечением [15]. Учитывая, что небные миндалины принимают активное участие в формировании как местных, так и системных защитных реакций организма при воздействии различных антигенов, хирургическое лечение хронического тонзиллита у детей рекомендовано выполнять только при наличии абсолютных показаний. К последним относятся: повторные паратонзиллиты, паратонзиллярные абсцессы, длительная субфебрильная температура, нарушения в работе сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, развитие ревматизма и всей группы ревматических заболеваний. Отсутствие положительного эффекта от проводимой консервативной терапии хронического тонзиллита, клинические и лабораторные признаки персистирующей стрептококковой инфекции свидетельствуют о

необходимости оперативного лечения [16]. В то же время необходимо принимать во внимание и наличие вирусной этиологии в формировании хронического тонзиллита. Пациентам с установленной активной стадией ВЭБ-, ЦМВ-инфекции оперативное лечение противопоказано [17]. Тропность вируса Эпштейна – Барр и цитомегаловируса к тканям печени, их способность вызывать развитие дистрофических процессов в гепатоцитах повышают риск возникновения гипокоагуляционных нарушений в системе гемостаза у детей [18]. Реактивация ВЭБ и ЦМВ в условиях ослабленного иммунитета у часто болеющих детей может приводить к нарушению функции тромбоцитов, в т. ч. и их способности к адгезии, что значимо повышает риски интра- и постоперационных осложнений [18, 19]. Статистические данные относительно частоты кровотечений после тонзиллэктомии (ТЭ) и аденотомии (АТ) противоречивы и колеблются от 0,6 до 40% [20, 21]. В данном случае пациентам рекомендована консультация инфекциониста, а также этиотропная и симптоматическая терапия с назначением противовирусных и гемостатических препаратов [22, 23].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА У ДЕТЕЙ

В большинстве случаев на современном этапе подход к лечению пациентов с хроническим воспалением области лимфоидного кольца глотки у детей сводится к замене хирургического метода консервативным [24, 25]. Основными целями консервативного лечения являются определение этиологии развития хронического тонзиллита, элиминация патогена, уменьшение бактериальной обсемененности лакун небных миндалин, повышение неспецифической резистентности организма и коррекция системного и местного иммунитета. В комбинации со стандартными методами лечения, такими как санация лакун миндалин антисептическими растворами, назначение физиотерапевтического лечения (УВЧ на регионарные лимфатические узлы и тубус-кварц (ультрафиолетовое облучение) непосредственно на небные миндалины) [26], активно используются средства для коррекции системного и местного иммунитета. Схемы назначения иммунокорректирующих и иммуномодулирующих препаратов при лечении хронического тонзиллита у часто и длительно болеющих детей недостаточно разработаны, что ставит задачу поиска нового комплексного подхода в клинической практике.

В педиатрии широкое распространение получил безопасный и оптимальный по комплексу эффектов растительный лекарственный препарат Тонзилгон Н. В состав препарата входят: корень алтея, цветки ромашки, травы хвоща, тысячелистника и одуванчика лекарственного, листья грецкого ореха и кора дуба. Активные компоненты ромашки, алтея и хвоща стимулируют защитные механизмы организма за счет повышения фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов [27, 28]. Экстракты этих растений усиливают внутриклеточное разрушение микробов благодаря повышению образования бактери-

цидных кислородных метаболитов [28]. Полисахариды, эфирные масла и флавоноиды ромашки, алтея и одуванчика оказывают противовоспалительное и антисептическое действие, повышают неспецифическую резистентность организма. Кора дуба и листья грецкого ореха, богатые танинами, обладают противовоспалительной активностью, уменьшая отек слизистой, оказывают местное вяжущее действие. Столь разнообразные компоненты, входящие в состав препарата, обуславливают широкий спектр фармакологической активности. Тонзилгон Н также может применяться как вспомогательное и поддерживающее средство при антибиотикотерапии, повышая общую эффективность лечения и увеличивая безрецидивный период [28, 29]. В Санкт-Петербургском НИИ ЛОР было проведено исследование, целью которого явилось изучение клинической эффективности и переносимости препарата Тонзилгон Н (в качестве монотерапии) у часто болеющих детей с хроническим тонзиллитом. Доказано, что прием препарата Тонзилгон Н у детей приводит к сокращению числа обострений в два раза по сравнению с группой контроля, а также к уменьшению необходимости приема антибиотиков в четыре раза [28].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР


В сентябре 2019 г. в поликлинику СПб НИИ ЛОР на прием пришли родители с ребенком 5 лет, у него были жалобы на периодическую боль, дискомфорт и першение в горле, частые эпизоды респираторной инфекции с обострениями хронического тонзиллита (до 6 раз в год) в анамнезе, субфебрильную температуру, общую слабость. На этом этапе консервативная терапия заключалась в назначении антибактериальных и противовоспалительных препаратов. При объективном осмотре выявлены выраженные симптомы воспалительного процесса со стороны глотки и небных миндалин: гипертрофия небных миндалин 2-й степени, патологическое содержимое в лакунах (казеозные пробки), гиперемия и инфильтрация небных дужек, гипертрофия глоточной миндалины 2–3-й степени. В подчелюстной области и на латеральной поверхности шеи пальпировались 1–2 лимфатических узла, чувствительных, умеренно плотных, смещаемых, размером 0,7 см. Пациенту назначено дополнительное обследование для уточнения этиологии воспалительного процесса. По результатам проведения серологического и молекулярно-генетического исследования выявлено наличие персистенции хронической герпес-вирусной инфекции без маркеров активного инфекционного процесса. В клиническом анализе крови отмечается увеличение моноцитов до 11% (при норме до 10%), по остальным показателям без особенностей. Концентрация АСЛ-О и СРБ также находилась в пределах нормальных значений. Выставлен основной диагноз «хронический тонзиллит, компенсированная форма; гипертрофия небных миндалин II степени; гипертрофия носоглоточной миндалины II степени». Сопутствующий диагноз «хроническая персистирующая герпес-вирусная инфекция, вне обострения».

Назначена соответствующая состоянию пациента терапия: противовоспалительная терапия с использованием топических назальных глюкокортикостероидов, применение антисептиков (орошение и полоскание глотки) в течение 10 дней. Учитывая отсутствие активного инфекционного процесса, специфическая противовирусная и антибактериальная терапия в данном случае не назначалась. Пациенту в качестве дополнительного антисептического средства и мягкого иммуномодулятора рекомендован препарат Тонзилгон Н: прием препарата начинался в остром периоде по 10 капель 5–6 раз в день и далее продолжался в течение недели по 10 капель 3 раза в день. Общая продолжительность терапии составила 14 дней. Оценка эффективности подобранной терапии проводилась на основании субъективных данных относительно основных клинических симптомов (боль и дискомфорт в горле при глотании, слабость, недомогание, снижение физической активности), динамики объективных данных (снижение выраженности воспалительных проявлений со стороны глотки) и количества обострений (респираторной инфекции, обострений тонзиллита) за весь период наблюдения с учетом показаний к назначению антибактериальной терапии. Следует отметить, что при повторном осмотре через семь дней у пациента наблюдалось уменьшение боли в горле, снижение субфебрильной температуры и улучшение общего самочувствия. При объективном осмотре – уменьшение гиперемии и инфильтрации передних небных дужек. При третьем визите установлено, что у пациента на фоне приема Тонзилгона Н отсутствовали субъективные жалобы на ухудшение общего самочувствия и воспалительные проявления со стороны глотки при объективном осмотре (патологическое содержимое в лакунах небных миндалин, выраженная или умеренная инфильтрация небных миндалин). Через 3 мес. пациент был приглашен на

контрольный осмотр для оценки общего терапевтического эффекта комплексного лечения с применением препарата Тонзилгон Н. При оценке субъективных данных установлено, что обострение хронического тонзиллита у пациента возникло однократно, протекало в легкой форме и не потребовало назначения антибиотика. Таким образом, прием препарата Тонзилгон Н привел к сокращению числа обострений хронического тонзиллита и к уменьшению необходимости приема антибиотиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение препарата Тонзилгон Н при лечении хронического тонзиллита у часто и длительно болеющих детей оказывает благоприятное влияние на течение воспалительного процесса в глотке, стимулирует резистентность организма и противовирусную активность. Уникальный фармакологический профиль данного фитопрепарата за счет мощного противовоспалительного и иммуномодулирующего действия привел к сокращению числа обострений хронического тонзиллита у 92% часто болеющих детей. Приведенный клинический пример позволяет сделать вывод о целесообразности включения Тонзилгона Н в клиническую практику при лечении компенсированной формы хронического тонзиллита у часто болеющих детей.

Комплексное действие и хорошая переносимость препарата позволяют применять его как в острый период для ускорения купирования симптоматики, так и для профилактики обострений воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у часто болеющих детей. 

Поступила / Received 05.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2020

Принята в печать / Accepted 24.09.2020

Список литературы

- Преображенский Б.С., Попова Г.Н. *Ангина, хронический тонзиллит и сопряженные с ними заболевания*. М.: Медгиз; 1970.
- Мальцева Г.С. Роль бета-гемолитического стрептококка группы А в тонзиллярной патологии. *Российская оториноларингология*. 2007;(3):131–139. Режим доступа: <http://entru.org/en/2007-3.html>.
- Пискунов В.С., Никитин Н.А. Опыт применения препарата Тонзилгон® Н в комплексном лечении хронического тонзиллита с промыванием небных миндалин у взрослых. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):48–52. doi: 10.26442/2075-1753_20.3.48-52.
- Косяков С.Я., Анготова 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.
- Zautner A.E., Krause M., Stropahl G., Holtfreter S., Frickmann H., Maletzki C. et al. Intracellular persisting *Staphylococcus aureus* is the major pathogen in recurrent tonsillitis. *PLoS One*. 2010;5(3):e9452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2830486/>.
- Thornton R., Richmond P., Vijayasekaran S., Rigby P., Wiertsema S., Coates H. A New Disease Paradigm – Mucosal and stromal intracellular bacteria in the upper respiratory tract. *Laryngoscope*. 2009;119(5):322. doi: 10.1002/lary.21588.
- Kasenömm P., Piirsoo A., Kull M., Mikelsaar M. Selection of indicators for tonsillectomy in adults with recurrent tonsillitis. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2005;5:7. doi: 10.1186/1472-6815-5-7.
- Янов Ю.К., Мальцева Г.С., Дроздова М.В., Захарова Г.П., Гринчук О.Н. Выбор лечебной тактики у больных хроническим тонзиллитом стрептококковой этиологии и длительным субфебрилитетом. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(1):64–67. doi: 10.17116/otorino2019840164.
- 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>.
- Ruiz J., Doron S., Aronson M.A., Sokol N.H. (eds.). *Tonsillectomy in adults: Indication*. 2011. Available at: <https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?18/5/18512/contributor-disclosure>.
- Klug T.E. Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(7):1163–1167. doi: 10.1007/s10096-014-2052-8.
- Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А. Особенности неспецифической профилактики и лечения пациентов с обострением хронического тонзиллита. *ПМЖ*. 2017;(23):1688–1694. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_nespecificheskoy_profilaktiki_i_lecheniya_pacientov_s_obostreniem_hronicheskogo_tonzillita/.
- Преображенская Ю.С., Дроздова М.В. Особенности лечения пациентов с патологией лимфоэпителиального глоточного кольца, осложненной развитием экссудативного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2014;3(70):89–96. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21801513>.
- Srinivasan A., Gu Z., Smith T., Morgenstern M., Sunkara A., Kang G. et al. Prospective detection of respiratory pathogens in symptomatic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(3):e99–e104. doi: 10.1097/INF.0b013e31827bd619.
- Салтанова Ж.Е. Хронический тонзиллит, этиологические и патогенетические аспекты развития метатонзиллярных осложнений. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(3):65–70. doi: 10.17116/otorino201580365-70.
- Acar G.O., Cansz H., Duman C., Öz B., Çiğircioğlu E. Excessive reactive lymphoid hyperplasia in a child with persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy. *J Craniofac Surg*. 2011;22(4):1413–1415. doi: 10.1097/SCS.0b013e31821cc528.

17. Дроздова М.В., Мальцева Г.С., Тырнова Е.В. Предоперационный скрининг системы гемостаза при операциях на ЛОР-органах у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(2):18–22. doi: 10.17116/otorino20198402118.
18. Дроздова М.В., Тырнова Е.В., Науменко Н.Н., Янов Ю.К. *Клиническая и лабораторная диагностика лимфопролиферативного синдрома у детей*. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 2009. 32 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25849610>.
19. Дроздова М.В., Очиллов Р.Т., Тырнова Е.В., Артюшкин С.А. Нарушения в системе гемостаза при плановых операциях у детей с хронической патологией лимфоэпителиального глоточного кольца. *Российская оториноларингология*. 2013;(6):39–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21080546>.
20. Крюков А.И., Зайратьянц О.В., Царапкин Г.Ю., Ивойлов А.Ю., Кучеров А.Г., Товмасыан А.С. и др. Возрастные особенности сосудистой организации аденоидной ткани. *Морфологические ведомости*. 2017;25(2):32–36. doi: 10.20340/mv-mn.17(25).02.05.
21. Francis D.O., Fannesbeck C., Sathe N., McPheeters M., Krishnaswami S., Chinnadurai S. Postoperative bleeding and associated utilization following tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(3):442–455. doi: 10.1177/0194599816683915.
22. Дроздова М.В., Преображенская Ю.С., Тырнова Е.В., Ларионова С.Н. Особенности этиологической диагностики лимфопролиферативного синдрома у детей. *РМЖ*. 2018;(10(II)):63–67. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_etiologicheskoy_dagnostiki_limfoproliferativnogo_sindroma_udetey/.
23. Халдин А.А., Насырова Э.И. Иммуномодуляторы при герпесвирусных заболеваниях: возможности применения с позиции иммунопатогенеза инфекционных процессов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(5):134–140. doi: 10.17116/klinderma201817051134.
24. Тырнова Е.В., Мальцева Г.С. Методы клинической биохимии в диагностике хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*. 2005;4(17):108–111. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36400752>.
25. Simark-Mattsson C., Dahlgren U., Roos K. CD4+CD25+ T lymphocytes in human tonsils suppress the proliferation of CD4+CD25- tonsil cells. *Scand J Immunol*. 2002;55(6):606–611. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01095.x.
26. Логунова Е.В., Егоров В.И., Наседкин А.Н., Русанова Е.В. Использование ферментов с целью повышения эффективности антимикробной фотодинамической терапии больных хроническим тонзиллитом. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(2):44–48. doi: 10.17116/otorino201681244-48.
27. Вавилова В.П., Абрамов-Соммарива Д., Стайнлд Г., Воннеманн М., Рыжова Е.Г., Русова Т.В. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон® Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России. *РМЖ*. 2017;(5):350–358. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Klinicheskaya_effektivnosty_i_perenosimosty_preparata_Tonzilgon_N_pri_lechenii_recidiviruyuschih_infekciy_verhnyh_dyhatelnyh_putey_u_detey_neintervencionnoe_issledovanie_v_Rossii/#ixzz6Y65PScwW.
28. Рязанцев С.В., Дроздова М.В. Опыты применения препарата тонзилгон Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. *Российская оториноларингология*. 2016;5(84):120–125. doi: 10.18692/1810-4800-2016-5-120-125.
29. Гуров А.В., Юшкина М.А. Возможности применения препарата Тонзилгон® Н в комплексной терапии хронического тонзиллита. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):20–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-primeneniya-preparata-tonzilgon-n-v-kompleksnoy-terapii-hronicheskogo-tonzillita/viewer>.

References

1. Preobrazhenskii B.S., Popova G.N. *Angina, chronic tonsillitis and related diseases*. Moscow: Medgiz; 1970. (In Russ.)
2. Maltseva G.S. The role of group A beta-hemolytic streptococcus in tonsillar pathology. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2007;(3):131–139. (In Russ.) Available at: <http://entru.org/en/2007-3.html>.
3. Piskunov V.S., Nikitin N.A. Experience of the usage of Tonsilgon® N in the complex treatment of chronic tonsillitis with irrigations of palatine tonsils in adults. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):48–52. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753_20.3.48-52.
4. 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;(3):35–39. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-35-39.
5. Zautner A.E., Krause M., Stropahl G., Holtfreter S., Frickmann H., Maletzki C. et al. Intracellular persisting *Staphylococcus aureus* is the major pathogen in recurrent tonsillitis. *PLoS One*. 2010;5(3):e9452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2830486/>.
6. Thornton R., Richmond P., Vijayasekaran S., Rigby P., Wiertsema S., Coates H. A New Disease Paradigm – Mucosal and stromal intracellular bacteria in the upper respiratory tract. *Laryngoscope*. 2009;119(53):322. doi: 10.1002/lary.21588.
7. Kasenömm P., Piirsoo A., Kull M., Mikelsaar M. Selection of indicators for tonsillectomy in adults with recurrent tonsillitis. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2005;5:7. doi: 10.1186/1472-6815-5-7.
8. Yanov Yu.K., Maltseva G.S., Drozdova M.V., Zakharova G.P., Grinchuk O.N. The choice of the treatment strategy for the patients presenting with chronic tonsillitis of streptococcal etiology and subfebrility of long duration. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(1):64–67. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino20198401164.
9. Palchun 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>.
10. Ruiz J., Doron S., Aronson M.A., Sokol N.H. (eds). *Tonsillectomy in adults: Indication*. 2011. Available at: <https://openmed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?18/5/18512/contributor-disclosure>.
11. Klug T.E. Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(7):1163–1167. doi: 10.1007/s10096-014-2052-8.
12. Ryzantsev S.V., Krivopalov A.A., Eremin S.A. Features of nonspecific prevention and treatment of patients with exacerbation of chronic tonsillitis. *RMZh = RMJ*. 2017;(23):1688–1694. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_nespecificheskoy_profilaktiki_i_lecheniya_pacientov_s_obostreniem_hronicheskogo_tonzillita.
13. Preobrazhenskaja Y.S., Drozdova M.V. Treatment of patients with pathology of lymphoepithelial pharyngeal ring, complicated by the otitis media with effusion. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2014;3(70):89–96. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21801513>.
14. Srinivasan A., Gu Z., Smith T., Morgenstern M., Sunkara A., Kang G. et al. Prospective detection of respiratory pathogens in symptomatic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(3):e99–e104. doi: 10.1097/INF.0b013e31827bd619.
15. Saltanova Zh.E. Chronic tonsillitis, etiological and pathogenetic aspects of the development of metatonsillar complications. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015;80(3):65–70. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201580365-70.
16. Acar G.O., Cansz H., Duman C., Öz B., Çiğercioğulları E. Excessive reactive lymphoid hyperplasia in a child with persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy. *J Craniofac Surg*. 2011;22(4):1413–1415. doi: 10.1097/SCS.0b013e31821cc528.
17. Drozdova M.V., Maltseva G.S., Tirnova E.V. Preoperative screening for the hemostatic system in ENT surgery in children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(2):18–22. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino2019840211.
18. Drozdova M.V., Tirnova E.V., Yanov Y.K. *Clinical and laboratory diagnosis of lymphoproliferative disorder in children*. St Petersburg: St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 2009. 32 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25849610>.
19. Drozdova M.V., Ochilov R.T., Tirnova E.V., Artyushkin S.A. Disorders of the hemostasis system during surgery at the children with lymphoepithelial ring chronic pathology. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2013;(6):39–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21080546>.
20. Kryukov A.I., Zayratyants O.V., Tsarapkin G.Yu., Ivoilov A.Yu., Kucherov A.G., Tovmasyan A.S. et al. Age features of the vascular organization of the adenoid tissue. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological Newsletter*. 2017;25(2):32–36. (In Russ.) doi: 10.20340/mv-mn.17(25).02.05.
21. Francis D.O., Fannesbeck C., Sathe N., McPheeters M., Krishnaswami S., Chinnadurai S. Postoperative bleeding and associated utilization following tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(3):442–455. doi: 10.1177/0194599816683915.
22. Drozdova M.V., Preobrazhenskaya Yu.S., Tyrnova E.V., Larionova S.N. Features of etiological diagnosis of lymphoproliferative syndrome in children. *RMZh = RMJ*. 2018;(10(II)):63–67. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_etiologicheskoy_dagnostiki_limfoproliferativnogo_sindroma_udetey/.
23. Khaldin A.A., Nasyrova E.H. The possibility of using immunomodulators for treatment of herpes virus diseases from the viewpoint of immunopathogenesis of infectious processes. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2018;17(5):134–140. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma201817051134.
24. Tyrnova E.V., Maltseva G.S. Clinical biochemistry methods in the diagnosis of chronic tonsillitis. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2005;4(17):108–111. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36400752>.
25. Simark-Mattsson C., Dahlgren U., Roos K. CD4+CD25+ T lymphocytes in human tonsils suppress the proliferation of CD4+CD25- tonsil cells. *Scand J Immunol*. 2002;55(6):606–611. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01095.x.

26. Logunova E.V., Egorov V.I., Nasedkin A.N., Rusanova E.V. The use of the enzymes for the enhancement of the effectiveness of antimicrobial photodynamic treatment of the patients presenting with chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;81(2):44–48. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201681244-48.
27. Vavilova V.P., Abramov-Sommariva D., Steindl H., Wonnemann M., Ryzhova E.G., Rusova T.V. et al. Clinical effectiveness and tolerability of Tonsilgon®N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia. *RMZH = RMJ*. 2017;(5):350–358. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Klinicheskaya_effektivnosty_i_perenosimosty_preparata_Tonsilgon_N_pri_lechenii_recidiviruyuschiy_infekciy_verhnykh_dyhatelnykh_putey_u_detey_neintervencionnoe_issledovanie_v_Rossii/#ixzz6Y65PScwW.
28. Ryazantsev S.V., Drozdova M.V. The experience of administration of the preparation Tonsilgon N in treatment of chronic tonsillitis in sickly children. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2016;5(84):120–125. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2016-5-120-125.
29. Gurov A.V., Yushkina M.A. Opportunities of Tonsilgon® N use in complex treatment of chronic tonsillitis. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):20–24. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-primeneniya-preparata-tonzilgon-n-v-kompleksnoy-terapii-hronicheskogo-tonzillita/viewer>.

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, заслуженный врач РФ, 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

Information about the authors:

Yuliya S. Preobrazhenskaya, Cand. of Sci. (Med.), researcher of Department of Diagnosis and Treatment of Hearing Loss, 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: PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Marina V. Drozdova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Reconstructive Surgery, 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: drozdova1504@yandex.ru

Sergey V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Deputy Director for Research and Coordination Activity, 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: 3162852@mail.ru

Фармакотерапия аллергического ринита

В.Т. Пальчун^{1✉}, ORCID: 0000-0002-3521-7424, e-mail: lorrsmu@mail.ru
А.Л. Гусева¹, ORCID: 0000-0002-7988-4229, e-mail: alexandra.guseva@gmail.com
Ю.В. Левина¹, ORCID: 0000-0002-1589-5623, e-mail: jlevina@mail.ru
М.Л. Дербенева², ORCID: 0000-0002-8184-7312, e-mail: mlderbeneva@mail.ru

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

² Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова; 117049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 10

Резюме

Клиническая картина аллергического ринита включает чихание, выделение из носа, нарушение носового дыхания, а также ощущение зуда в носу и на небе. В зависимости от длительности симптомов аллергический ринит подразделяется на интермиттирующую и персистирующую формы, а по выраженности симптомов – на легкую, среднетяжелую и тяжелую формы. Лечение аллергического ринита включает устранение контакта с аллергеном, аллерген-специфическую иммунотерапию и фармакотерапию. Подбор схемы лечения определяется тяжестью симптомов, возрастом пациента и наличием сопутствующих заболеваний. Целью работы является обзор наиболее часто применяемых фармакопрепаратов при аллергическом рините. Солевые растворы используются как монотерапия, когда симптомы минимальны, или же перед применением других топических препаратов для очищения слизистой перед их нанесением. Интраназальные глюкокортикостероиды могут использоваться в качестве монотерапии при разной степени тяжести симптомов и дополняться другими препаратами при недостаточной эффективности. Интраназальные глюкокортикостероиды не оказывают системного воздействия из-за минимальной биодоступности. При среднетяжелой и тяжелой формах аллергического ринита рекомендовано их совместное использование с антигистаминными препаратами 2-го поколения, интраназальными кромоном, интраназальными антигистаминными препаратами и антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Значимыми побочными эффектами антигистаминных препаратов, особенно 1-го поколения, является седативное воздействие на ЦНС, а антагонистов лейкотриеновых рецепторов – невропсихические нарушения. Интраназальные кромоны имеют высокий профиль безопасности, что определяет их популярность в детской практике, однако схема дозирования до 3–4 раз в день уменьшает приверженность пациентов к лечению. Деконгестанты не показаны в качестве монотерапии при аллергическом рините, но могут использоваться в сочетании с другими препаратами короткими курсами с учетом возможного развития побочных эффектов.

Ключевые слова: аллергический ринит, интраназальные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, солевые растворы, деконгестанты, интраназальные кромоны

Для цитирования: Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Левина Ю.В., Дербенева М.Л. Фармакотерапия аллергического ринита. *Медицинский совет.* 2020;(16):122–127. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-122-127.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacotherapy of allergic rhinitis

Vladimir T. Pal'chun^{1✉}, ORCID: 0000-0002-3521-7424, e-mail: lorrsmu@mail.ru
Alexandra L. Guseva¹, ORCID: 0000-0002-7988-4229, e-mail: alexandra.guseva@gmail.com
Yulia V. Levina¹, ORCID: 0000-0002-1589-5623, e-mail: jlevina@mail.ru
Maria L. Derbeneva², ORCID: 0000-0002-8184-7312, e-mail: mlderbeneva@mail.ru

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

² Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 10, Leninsky Prospect, Moscow, 117049, Russia

Abstract

The clinical picture of allergic rhinitis includes sneezing, nasal discharge, impaired nasal breathing, and itching of the nose and roof of mouth. Depending on the duration of symptoms, allergic rhinitis is divided into intermittent and persistent forms, and depending on the severity of symptoms, it can be mild, moderate, and severe. Treatment for allergic rhinitis includes elimination of allergic contacts, allergen-specific immunotherapy, and pharmacotherapy. The choice of a treatment regimen is determined by the severity of symptoms, age of a patient and presence of concomitant diseases. The work is aimed to review the most common pharmaceuticals to treat allergic rhinitis. Saline solutions are used as monotherapy when symptoms are mild, or before use of other topical drugs to clean mucous membranes before their application. Intranasal glucocorticosteroids can be used as monotherapy, if symptoms have different levels of severity, and supplemented with other drugs, in case they are not efficient. Intranasal glucocorticosteroids do not have a systemic effect due to minimal bioavailability. The patients with moderate/severe allergic rhinitis are recommended to use them jointly with second generation antihistamines, intranasal cromones, intranasal antihistamines and leukotriene receptor antagonists. The significant side effect of antihistamines, especially of the first generation, are sedative effects on the central nervous system. The side effects of leukotriene receptor antagonists are neuropsychological disorders. Intranasal cromones have a high safety profile, which makes them popular in paediatric practice. However, the dosage regimen up to 3–4 times a day reduces patient adherence to treatment. Decongestants are not indicated as monotherapy for allergic rhinitis but can be used in combination with other drugs in short courses, taking into account the possible side effects.

Keywords: allergic rhinitis, intranasal glucocorticosteroids, antihistamines, saline solutions, decongestants, intranasal cromones

For citation: Pal'chun V.T., Guseva A.L., Levina Yu.V., Derbeneva M.L. Pharmacotherapy of allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(16):122–127. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-122-127.

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

ВВЕДЕНИЕ

Клиническая картина аллергического ринита (АР) включает чихание, выделение из носа, нарушение носового дыхания, а также ощущение зуда в носу и на небе. Кроме того, заболевание часто сопровождается постназальным затеком, кашлем, раздражительностью и быстрой утомляемостью. У некоторых пациентов наблюдаются такие сопутствующие заболевания, как конъюнктивит и астма. В зависимости от длительности симптомов АР подразделяется на интермиттирующую и персистирующую формы, а по выраженности симптомов – на легкую, среднетяжелую и тяжелую формы [1, 2].

Лечение АР включает устранение контакта с аллергеном, аллерген-специфическую иммунотерапию в виде подкожных инъекций или сублингвальных таблеток, а также фармакотерапию. Подбор схемы лечения определяется тяжестью симптомов, возрастом пациента и наличием сопутствующих заболеваний [3–5]. В статье рассматриваются наиболее часто применяемые фармакопрепараты при АР.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Солевые растворы в виде спреев и промываний большими объемами жидкости могут удалить, т. е. смыть, аллерген из носовой полости. Солевые растворы используются как монотерапия, когда симптомы минимальны, или же перед применением других топических препаратов для очищения слизистой перед их нанесением. Использовать солевые растворы можно по необходимости от случая к случаю, а также регулярно один или два раза в день при усилении симптомов. Промывание большим объемом жидкости (больше 200 мл за один раз) рекомендуют только достаточно взрослым пациентам, которые могут выполнить его самостоятельно. Возможно использование уже готовых коммерческих растворов или самостоятельное их приготовление из порошков. Раствор должен быть комнатной температуры, а вода как минимум прокипяченной. В литературе описано несколько случаев первичного амёбного менингоэнцефалита после промывания носа водой из-под крана, зараженной амёбой *Naegleria fowleri* [6]. Кроме того, пациент должен следить за чистотой и своевременной заменой устройств, используемых для промывания, т. к. возможна их бактериальная контаминация с последующим развитием бактериальных синуситов [7]. Применение солевых растворов при АР усиливает действие ИНГС, а их использование у детей, страдающих синуситом на фоне АР, значительно уменьшает ринорею, заложенность носа, першение в горле, качество сна и носовое дыхание [8, 9]. Также хороший эффект солевых промываний зарегистрирован в рандомизированном исследовании у беременных женщин, страдающих АР [10].

Интраназальные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются самым эффективным вариантом монотерапии у пациентов с постоянными симптомами АР. Механизм действия ИГКС многоплановый и до конца не изучен.

Предполагается, что связывание глюкокортикостероидов с цитоплазматическими рецепторами клеток приводит к угнетению синтеза эйкозаноидов, подавлению синтеза простагландинов, тромбоцитаггивирующего фактора и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции. Кроме того, подавляется синтез и секреция медиаторов аллергии, дегрануляция тучных клеток, базофилов и эозинофилов, а также реализуется общее иммуносупрессивное действие [11]. В первую очередь эти препараты уменьшают заложенность носа, чихание, выделения из носа и улучшают носовое дыхание, чего сложно достичь при использовании в качестве монотерапии антигистаминных препаратов [12, 13]. Эффект от использования препарата пациент может почувствовать уже через несколько часов, однако наибольшее купирование симптомов наблюдается через нескольких дней или недель в зависимости от длительности симптомов и отсутствия до этого лечения [14]. Рекомендуется начинать терапию с максимально допустимой дозы и при достижении хорошего эффекта по контролю симптомов начинать постепенное снижение до минимальной дозы. Наилучшая приверженность пациентов лечению наблюдается при использовании препарата один раз в день. Кроме того, врачу следует объяснить пациенту, как правильно пользоваться назальным спреем. Рекомендуется во время впрыскивания держать голову несколько наклоненной вперед, не запрокидывая ее назад, а также не нужно направлять наконечник дозатора прямо на перегородку носа, чтобы не возникало ее раздражения или травмирования при впрыскивании. Если в полости носа имеется слизистое отделяемое, рекомендуется перед использованием ИГКС промыть полость носа солевым раствором, чтобы действующее вещество препарата лучше контактировало со слизистой. При выраженной отечности слизистой носа можно использовать интраназальные деконгестанты за 10 мин до впрыскивания глюкокортикостероидов в течение не более 3 дней, далее ИГКС используются самостоятельно. При использовании ИГКС не формируется клинически значимых побочных эффектов, характерных для системного применения глюкокортикостероидов (угнетения коры надпочечников, задержки роста в детском возрасте, остеопороза, развития глаукомы и катаракты) [2]. В редких случаях могут наблюдаться такие побочные эффекты, как носовое кровотечение и перфорация перегородки носа. Для их профилактики необходимо правильно выполнять впрыскивание, не травмируя слизистую носа, а также стремиться к назначению минимальной эффективной дозы препарата при длительном применении [15].

ИГКС могут быть разделены на препараты 1-го и 2-го поколения. Хотя по эффективности оба поколения сопоставимы, препараты 2-го поколения обладают еще меньшим риском развития системных побочных эффектов, обладая еще меньшей биодоступностью [16]. К препаратам 1-го поколения относятся беклометазон, флунизолид, триамцинолон, будесонид; к препаратам 2-го поколения – флутиказона пропионат, флутиказона фураат, мометазона фураат, циклесонид.

К эффективным ИГКС 2-го поколения относится Фликсоназе, действующим веществом которого является флутиказона пропионат. Противоаллергический эффект Фликсоназе проявляется через 2 ч после использования в виде уменьшения чихания, выделения из носа, зуда в носу, а также часто отмечается облегчение глазных проявлений АР. Уменьшение выраженности симптомов сохраняется до 24–48 ч после однократного применения в дозе 200 мкг, поэтому рекомендуется использовать препарат в утренние часы. В течение первой недели лечения АР у взрослых и детей старше 12 лет рекомендуется использовать максимальную дозу – по 2 впрыскивания (100 мкг) в каждую половину носа, а со второй недели при хорошем контроле симптомов переходить на 1 впрыскивание (50 мкг) в каждую половину носа. В старших возрастных группах коррекции дозировки не требуется. В детской практике Фликсоназе используется с 4 лет по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа в сутки.

Пероральные антигистаминные препараты обладают наибольшей эффективностью в отношении таких симптомов АР, как першение, чихание и ринорея, и менее эффективны в уменьшении заложенности носа по сравнению с ИГКС. Н1-антигистаминные средства подразделяются на препараты 1-го и 2-го поколения. Препараты 2-го поколения обладают наименьшим седативным эффектом, при этом не уступают 1-му поколению в эффективности, в связи с чем им и должно отдаваться предпочтение при лечении АР. Цетиризин и лоратадин, обладающие большой липофильностью, были разработаны именно для преодоления антихолинергических эффектов и угнетающего воздействия на ЦНС, свойственного препаратам 1-го поколения [17]. В последующем их метаболиты (фексофенадин, дезлоратадин и левоцетиризин) были разработаны, чтобы еще больше сократить влияние препаратов на ЦНС, однако различие в выраженности их седативного побочного действия в клинических испытаниях не получило достаточных доказательств [18].

Антигистаминные препараты блокируют действие гистамина на Н1-рецепторы по механизму конкурентного ингибирования, т. е. являются конкурентными антагонистами гистамина. При этом они не способны полностью вытеснить гистамин, т. к. взаимодействуют только с незанятыми Н1-рецепторами. Тем не менее они ослабляют основные эффекты гистамина: снижают тонус гладкой мускулатуры бронхов, вазодилатацию, повышение проницаемости капилляров, а также препятствуют развитию отека и зуда [19, 20].

Большинство антигистаминных препаратов 2-го поколения начинают действовать уже через час после приема, а пиковые концентрации в плазме крови регистрируются через 2–3 ч [21]. Все препараты принимаются один или два раза в день и сопоставимы по эффективности [22]. В исследованиях не получено достоверных доказательств того, что увеличение дозы препаратов обеспечит лучший контроль над симптомами АР, тем не менее многие клиницисты назначают прием дважды в день при выраженных симптомах и тяжелом течении [23]. Антигистаминные препараты уступают ИГКС по действию на заложенность

носа, однако сопоставимы или даже несколько эффективнее, чем интраназальные кромоны. Основным побочным эффектом антигистаминных средств является седативный. Так, клинически значимая седация наблюдается у 10% пациентов, принимающих цетиризин. Лоратадин не вызывает сонливости во взрослой практике у абсолютного большинства пациентов в стандартной дозировке 10 мг один раз в день, но при увеличении дозы седативный эффект становится значимым. Фексофенадин обладает наименьшим седативным воздействием на ЦНС даже при увеличении принимаемой дозы [24, 25].

Интраназальные антигистаминные спреи представлены в виде азеластина и олопатадина, которые клинически сопоставимы по эффективности [26, 27]. Эти препараты способствуют уменьшению заложенности носа и отличаются быстрым началом действия (в течение 15 мин), поэтому могут использоваться по требованию. Тем не менее многие клинические рекомендации отдают предпочтение ИГКС при сравнении эффективности в контроле симптомов между этими двумя группами препаратов [28, 29].

Комбинированные препараты. На рынке также имеются средства, представляющие комбинации ИГКС и интраназального антигистаминного средства, которые могут рассматриваться при назначении пациентам с недостаточным положительным эффектом от ИГКС в качестве монотерапии [30]. Комбинации антигистаминных препаратов 2-го поколения и деконгестантов позволяют добиться более выраженного облегчения симптомов АР, однако при их назначении следует учитывать, что у пациента возможно развитие характерных для деконгестантов побочных эффектов, а именно гипертензии, бессонницы, повышенной возбудимости и головной боли [31]. Деконгестанты не показаны пациентам, страдающим артериальной гипертензией, получающим терапию ингибиторами МАО, и с осторожностью должны назначаться пациентам с глаукомой, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями.

Интраназальные кромоны являются стабилизаторами тучных клеток, ингибируя процесс их дегрануляции. Обычная дозировка этих препаратов составляет 1–2 впрыскивания 3–4 раза в день. Эффективность этой группы препаратов была подтверждена в плацебо-контролируемых исследованиях, однако значительно уступает ИГКС и пероральным антигистаминным средствам [32, 33]. Высокий профиль безопасности интраназальных кромонов определяет их популярность в детской практике, однако большие неудобства у родителей вызывает режим дозирования до 4 раз в день.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов, к которым относится монтелукаст, используются для лечения астмы и АР. По экспериментальным данным, заложенность носа коррелирует с уровнем лейкотриена С₄, в то время как чихание и першение – с уровнем гистамина. По контролю симптомов АР монтелукаст сопоставим с пероральными антигистаминными средствами, но уступает ИГКС [34]. Среди побочных эффектов монтелукаста наиболее значимы нервно-психические реакции: яркие сновидения, бессонница, тревога, депрессия и суицидальные мысли. В связи с этим врачу следует предупреждать пациентов о возможных нарушениях настроения при

приеме монтелукаста и рекомендовать его немедленную отмену при их возникновении.

Назальные деконгестанты включают такие препараты, как фенилэфрин, оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин и др. Эти назальные спреи очень эффективно устраняют заложенность носа, но не рекомендуются для лечения АР в качестве монотерапии и с осторожностью в комбинации с другими препаратами. При их использовании велик риск развития медикаментозного ринита, который усилит симптоматику и затруднит последующее лечение АР. Кроме того, они вызывают побочные эффекты, описанные выше.

Системное назначение глюкокортикостероидов в виде коротких курсов (не более 2 дней) позволяет быстро устранить симптомы АР и может быть показано при тяжелых симптомах этого заболевания, вызывающих значительные нарушения сна и трудоспособности пациента [35]. В связи с большим количеством побочных эффектов такое использование глюкокортикостероидов должно назначаться крайне редко, без назначения длительных курсов приема [36].

Подбор терапии для конкретного пациента при АР может включать различные комбинации препаратов и определяется возрастом пациента, длительностью и тяжестью симптомов, а также индивидуальными предпочтениями больного [37].

Лечение АР в детском возрасте. Развитие АР происходит при повторном контакте с аллергеном при вдыхании, поэтому заболевание редко наблюдается ранее 2-летнего возраста. Если у ребенка младше 2 лет присутствует постоянная заложенность носа, в первую очередь надо исключить гипертрофию аденоидов и банальные рецидивирующие острые вирусные инфекции, особенно если ребенок уже посещает дошкольное учреждение. При подтверждении диагноза «АР» детям в таком возрасте рекомендуют использовать антигистаминные препараты с минимальным седативным эффектом 2-го поколения в виде суспензий. Цетиризин и фексофенадин могут использоваться у детей старше 6 мес. Антигистаминные препараты, обладающие выраженным седативным эффектом (дифенгидрамин, хлорфенамин и др.), не используются у детей раннего возраста, т. к. могут вызывать пароксизмальное психомоторное раздражение, а у новорожденных увеличивают риск апноэ во сне [38]. Интраназальные кромоны не имеют побочных эффектов, т. к. обладают крайне низкой системной биодоступностью, однако и

эффективность у них меньше, чем у спреев, содержащих глюкокортикостероиды. Кроме того, у родителей возникают сложности с их применением (впрыскиванием в нос) по сравнению с оральными антигистаминными препаратами. При среднетяжелом и тяжелом течении АР и недостаточной эффективности вышеописанных препаратов рекомендуется использование ИГКС. Мометазона фураат, флутиказона фураат разрешены к применению с 2-летнего возраста, флутиказона пропионат – с 4-летнего возраста.

Лечение АР у взрослых. Терапия АР у детей старше 2 лет и у взрослых практически не отличается и определяется тяжестью и длительностью симптомов. При легком течении заболевания или возникновении симптомов только во время контакта с аллергеном (например, посещение дома с домашним животным, на которое имеется аллергия) можно ситуативно использовать любой из следующих препаратов: антигистаминные средства 2-го поколения, антигистаминные назальные спреи, интраназальные кромоны, антилейкотриеновые препараты или ИГКС. В случае если пациент знает о неизбежности контакта с аллергеном, рекомендуется начать использование ИГКС за 2 дня до контакта и продолжить еще 2 дня после контакта [39]. Интраназальные кромоны также можно использовать при коротком контакте с аллергеном (до нескольких часов), начинать впрыскивание препарата надо за 30 мин до контакта. Если же планируется более длительный контакт, то рекомендуется начать применение кромонов за 4–6 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При персистирующих симптомах, среднетяжелом и тяжелом течении АР рекомендуется начинать терапию с ИГКС. Предпочтительно использовать ИГКС последних поколений, обладающих еще более низкой биодоступностью и требующих однократного приема, что повышает комплаентность пациентов. При недостаточной эффективности монотерапии к ИГКС может быть добавлен второй препарат: либо антигистаминный назальный спрей, оральные антигистаминные препараты, антагонисты антилейкотриеновых рецепторов. Также возможно использование комбинированных препаратов, содержащих антигистаминный компонент и деконгестант.

Поступила / Received 12.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2020
Принята в печать / Accepted 27.09.2020

Список литературы

1. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2016. 84 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf.
2. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2S):1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
3. Козулина И.Е., Павлова К.С., Курбачева О.М. Влияние разных методов аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни больных с поллинозом. *Российская ринология*. 2016;24(4):40–46. doi: 10.17116/ros-rino201624440-46.
4. Bernstein D.I., Schwartz G., Bernstein J.A. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):261–278. doi: 10.1016/j.iac.2015.12.004.
5. Hoyte F.C.L., Nelson H.S. Recent advances in allergic rhinitis. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1333. doi: 10.12688/f1000research.15367.1.
6. Yoder J.S., Straif-Bourgeois S., Roy S.L., Moore T.A., Visvesvara G.S., Ratard R.C. et al. Primary amebic meningoencephalitis deaths associated with sinus irrigation using contaminated tap water. *Clin Infect Dis*. 2012;55(9):79–85. doi: 10.1093/cid/cis626.
7. Psaltis A.J., Foreman A., Wormald P.J., Schlosser R.J. Contamination of sinus irrigation devices: a review of the evidence and clinical relevance. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(3):201–203. doi: 10.2500/ajra.2012.26.
8. Wang Y.H., Yang C.P., Ku M.S., Sun H.L., Lue K.H. Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(12):1696–1701. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.09.0013747.
9. Li H., Sha Q., Zuo K., Jiang H., Cheng L., Shi J., Xu G. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2009;71(1):50–55. doi: 10.1159/000178165.

10. Garavello W., Somigliana E., Acaia B., Gaini L., Pignataro L., Gaini R.M. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151(2):137–141. doi: 10.1159/000236003.
11. Батыршина С.В. Глюкокортикостероиды для местного применения в современной стратегии терапии воспалительных дерматозов в педиатрической практике. *Практическая медицина.* 2014;(9):94–102. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22597080>.
12. Juel-Berg N., Darling P., Bolvig J., Foss-Skiftesvik M.H., Halken S., Winther L. et al. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2017;31(1):19–28. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4397.
13. Pullerits T., Praks L., Ristioja V., Lötval J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(6):949–955. doi: 10.1067/mai.2002.124467.
14. Patel D., Garadi R., Brubaker R., Conroy J.P., Kaji Y., Crenshaw K. et al. Onset and duration of action of nasal sprays in seasonal allergic rhinitis patients: olopatadine hydrochloride versus mometasone furoate monohydrate. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(5):592–599. doi: 10.2500/aap.2007.28.3033.
15. Salib R.J., Howarth P.H. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Drug Saf.* 2003;26(12):863–893. doi: 10.2165/00002018-200326120-00003.
16. Derendorf H., Meltzer E.O. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy.* 2008;63(10):1292–1300. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01750.x.
17. Verster J.C., Volkerts E.R. Antihistamines and driving ability: evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(3):294–304. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61566-9.
18. Layton D., Wilton L., Boshier A., Cornelius V., Harris S., Shakir S.A. Comparison of the risk of drowsiness and sedation between levocetirizine and desloratadine: a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf.* 2006;29(10):897–909. doi: 10.2165/00002018-200629100-00007.
19. Church M.K. H., antihistamines and inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(9):1341–1343. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01195.x.
20. Гусева А.Л., Дербенева М.Л. Антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита. *Медицинский совет.* 2020;(6):90–96. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-90-96.
21. Berkowitz R.B., McCafferty F., Lutz C., Bazelmans D., Godfrey P., Meeves S. et al. Onset of action of fexofenadine hydrochloride 60 mg/pseudoephedrine hydrochloride 120 mg in subjects aged ≥ 12 years with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: a pooled analysis of two single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled allergen exposure unit studies. *Clin Ther.* 2006;28(10):1658–1669. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.10.023.
22. Stübner P., Zieglmayer R., Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR: randomised, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit – the Vienna Challenge Chamber (VCC). *Curr Med Res Opin.* 2004;20(6):891–902. doi: 10.1185/030079904125003700.
23. Hansen G.R. Loratadine in the high performance aerospace environment. *Aviat Space Environ Med.* 1999;70(9):919–924. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10503759>.
24. Vacchiano C., Moore J., Rice G.M., Crawley G. Fexofenadine effects on cognitive performance in aviators at ground level and simulated altitude. *Aviat Space Environ Med.* 2008;79(8):754–760. doi: 10.3357/ASEM.2212.2008.
25. Hindmarch I., Shamsi Z., Kimber S. An evaluation of the effects of high-dose fexofenadine on the central nervous system: a double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(1):133–139. doi: 10.1046/j.0022-0477.2001.01245.x.
26. Shah S.R., Nayak A., Ratner P., Roland P., Michael Wall G. Effects of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study in adolescents and adults. *Clin Ther.* 2009;31(1):99–107. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.01.016.
27. van Bavel J., Howland W.C., Amar N.J., Wheeler W., Sacks H. Efficacy and safety of azelastine 0.15% nasal spray administered once daily in subjects with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(5):512–518. doi: 10.2500/aap.2009.30.3284.
28. van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy.* 2000;55(2):116–134. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x.
29. Carr W.W., Ratner P., Munzel U., Murray R., Price D., Canonica G.W. et al. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(6):450–458. doi: 10.2500/aap.2012.33.3626.
30. Berger W.E., Meltzer E.O. Intranasal spray medications for maintenance therapy of allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(4):273–282. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4215.
31. Horak F., Zieglmayer P., Zieglmayer R., Lemell P., Yao R., Staudinger H., Danzig M. A placebo-controlled study of the nasal decongestant effect of phenylephrine and pseudoephedrine in the Vienna Challenge Chamber. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(2):116–120. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62040-2.
32. Norris A.A., Alton E.W.F.W. Chloride transport and the action of sodium cromoglycate and nedocromil sodium in asthma. *Clin Exp Allergy.* 1996;26(3):250–253. doi: 10.1111/j.1365-2222.1996.tb00088.x.
33. Pitsios C., Papadopoulos D., Kompoti E., Manoussakis E., Garris V., Petalas K. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate vs nedocromil sodium as prophylactic treatment for moderate/severe seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(5):673–678. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61064-2.
34. Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs.* 2007;67(6):887–901. doi: 10.2165/00003495-200767060-00005.
35. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Casale T.B. et al. 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.
36. Aasbjerg K., Torp-Pedersen C., Vaag A., Backer V. Treating allergic rhinitis with depot-steroid injections increase risk of osteoporosis and diabetes. *Respir Med.* 2013;107(12):1852–1858. doi: 10.1016/j.rmed.2013.09.007.
37. Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Аллергический ринит: возможности эффективной терапии. *Медицинский совет.* 2017;(20):76–79. doi: 10.21518/2079-701X-2017-20-76-79.
38. Infant deaths associated with cough and cold medications – two states, 2005. *MMWR.* 2007;56(1):1–4. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5601a1.htm>.
39. Dykewicz M.S., Kaiser H.B., Nathan R.A., Goode-Sellers S., Cook C.K., Witham L.A. et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray improves nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis when used as needed (prn). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(1):44–48. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62057-1.

References

1. Astafeva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Ilina N.I. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines.* М.: 2016. 84 p. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf.
2. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2S):1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
3. Kozulina I.E., Pavlova K.S., Kurbacheva O.M. Impact of different allergen-specific immunotherapies on quality of life in patients with pollinosis. *Rossiyskaya Rinologiya = Russian Rhinology.* 2016;24(4):40–46. (In Russ.) doi: 10.17116/roslrino201624440-46.
4. Bernstein D.I., Schwartz G., Bernstein J.A. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):261–278. doi: 10.1016/j.jiac.2015.12.004.
5. Hoyte F.C.L., Nelson H.S. Recent advances in allergic rhinitis. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1333. doi: 10.12688/f1000research.15367.1.
6. Yoder J.S., Straif-Bourgeois S., Roy S.L., Moore T.A., Visvesvara G.S., Ratard R.C. et al. Primary amebic meningoencephalitis deaths associated with sinus irrigation using contaminated tap water. *Clin Infect Dis.* 2012;55(9):79–85. doi: 10.1093/cid/cis626.
7. Psaltis A.J., Foreman A., Wormald P.J., Schlosser R.J. Contamination of sinus irrigation devices: a review of the evidence and clinical relevance. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26(3):201–203. doi: 10.2500/ajra.2012.26.
8. Wang Y.H., Yang C.P., Ku M.S., Sun H.L., Lue K.H. Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(12):1696–1701. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.09.0013747.
9. Li H., Sha Q., Zuo K., Jiang H., Cheng L., Shi J., Xu G. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2009;71(1):50–55. doi: 10.1159/000178165.
10. Garavello W., Somigliana E., Acaia B., Gaini L., Pignataro L., Gaini R.M. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151(2):137–141. doi: 10.1159/000236003.
11. Батыршина С.В. Глюкокортикостероиды для местного применения в современной стратегии терапии воспалительных дерматозов в педиатрической практике. *Практическая медицина = Practical Medicine.* 2014;(9):94–102. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22597080>.
12. Juel-Berg N., Darling P., Bolvig J., Foss-Skiftesvik M.H., Halken S., Winther L. et al. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2017;31(1):19–28. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4397.
13. Pullerits T., Praks L., Ristioja V., Lötval J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(6):949–955. doi: 10.1067/mai.2002.124467.

14. Patel D., Garadi R., Brubaker M., Conroy J.P., Kaji Y., Crenshaw K. et al. Onset and duration of action of nasal sprays in seasonal allergic rhinitis patients: olopatadine hydrochloride versus mometasone furoate monohydrate. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(5):592–599. doi: 10.2500/aap.2007.28.3033.
15. Salib R.J., Howarth P.H. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Drug Saf.* 2003;26(12):863–893. doi: 10.2165/00002018-200326120-00003.
16. Derendorf H., Meltzer E.O. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy.* 2008;63(10):1292–1300. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01750.x.
17. Verster J.C., Volkerts E.R. Antihistamines and driving ability: evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(3):294–304. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61566-9.
18. Layton D., Wilton L., Boshier A., Cornelius V., Harris S., Shakir S.A. Comparison of the risk of drowsiness and sedation between levocetirizine and desloratadine: a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf.* 2006;29(10):897–909. doi: 10.2165/00002018-200629100-00007.
19. Church M.K. H₁-antihistamines and inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(9):1341–1343. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01195.x.
20. Guseva A.L., Derbeneva M.L. Antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(6):90–96. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-90-96.
21. Berkowitz R.B., McCafferty F., Lutz C., Bazelmans D., Godfrey P., Meeves S. et al. Onset of action of fexofenadine hydrochloride 60 mg/pseudoephedrine hydrochloride 120 mg in subjects aged ≥ 12 years with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: a pooled analysis of two single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled allergen exposure unit studies. *Clin Ther.* 2006;28(10):1658–1669. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.10.023.
22. Stübner P., Ziegelmayer R., Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR: randomised, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit – the Vienna Challenge Chamber (VCC). *Curr Med Res Opin.* 2004;20(6):891–902. doi: 10.1185/030079904125003700.
23. Hansen G.R. Loratadine in the high performance aerospace environment. *Aviat Space Environ Med.* 1999;70(9):919–924. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10503759>.
24. Vacciano C., Moore J., Rice G.M., Crowley G. Fexofenadine effects on cognitive performance in aviators at ground level and simulated altitude. *Aviat Space Environ Med.* 2008;79(8):754–760. doi: 10.3357/asm.2212.2008.
25. Hindmarch I., Shamsi Z., Kimber S. An evaluation of the effects of high-dose fexofenadine on the central nervous system: a double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(1):133–139. doi: 10.1046/j.0022-0477.2001.01245.x.
26. Shah S.R., Nayak A., Ratner P., Roland P., Michael Wall G. Effects of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study in adolescents and adults. *Clin Ther.* 2009;31(1):99–107. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.01.016.
27. van Bavel J., Howland W.C., Amar N.J., Wheeler W., Sacks H. Efficacy and safety of azelastine 0.15% nasal spray administered once daily in subjects with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(5):512–518. doi: 10.2500/aap.2009.30.3284.
28. van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy.* 2000;55(2):116–134. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x.
29. Carr W.W., Ratner P., Munzel U., Murray R., Price D., Canonica G.W. et al. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(6):450–458. doi: 10.2500/aap.2012.33.3626.
30. Berger W.E., Meltzer E.O. Intranasal spray medications for maintenance therapy of allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(4):273–282. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4215.
31. Horak F., Ziegelmayer P., Ziegelmayer R., Lemell P., Yao R., Staudinger H., Danzig M. A placebo-controlled study of the nasal decongestant effect of phenylephrine and pseudoephedrine in the Vienna Challenge Chamber. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(2):116–120. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60240-2.
32. Norris A.A., Alton E.W.F.W. Chloride transport and the action of sodium cromoglycate and nedocromil sodium in asthma. *Clin Exp Allergy.* 1996;26(3):250–253. doi: 10.1111/j.1365-2222.1996.tb00088.x.
33. Pitsios C., Papadopoulos D., Kompoti E., Manoussakis E., Garris V., Petalas K. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate vs nedocromil sodium as prophylactic treatment for moderate/severe seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(5):673–678. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61064-2.
34. Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs.* 2007;67(6):887–901. doi: 10.2165/00003495-200767060-00005.
35. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Casale T.B. et al. 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.
36. Aasbjerg K., Torp-Pedersen C., Vaag A., Backer V. Treating allergic rhinitis with depot-steroid injections increase risk of osteoporosis and diabetes. *Respir Med.* 2013;107(12):1852–1858. doi: 10.1016/j.rmed.2013.09.007.
37. Derbeneva M.L., Guseva A.L. Allergic rhinitis: efficient therapeutic opportunities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(20):76–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-20-76-79.
38. Infant deaths associated with cough and cold medications – two states, 2005. *MMWR.* 2007;56(1):1–4. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5601a1.htm>.
39. Dykewicz M.S., Kaiser H.B., Nathan R.A., Goode-Sellers S., Cook C.K., Witham L.A. et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray improves nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis when used as needed (prn). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(1):44–48. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62057-1.

Информация об авторах:

Пальчун Владимир Тимофеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, кафедра оториноларингологии имени Б.С. Преображенского лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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: lorsmu@mail.ru

Гусева Александра Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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

Левина Юлия Викторовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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: jlevina@mail.ru

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; 117049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 10; e-mail: mlderbeneva@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir T. Pal'chun, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Worker of Science of RF, B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: lorsmu@mail.ru

Alexandra L. Guseva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: alexandra.guseva@gmail.com

Yulia V. Levina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: jlevina@mail.ru

Maria L. Derbeneva, Cand. of Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow "Pirogov City Clinical Hospital No. 1" of Moscow Healthcare Department; 10, Leninsky Prospect, Moscow, 117049, Russia; e-mail: mlderbeneva@mail.ru

Оптимизация ведения курящих пациентов с острым риносинуситом

Т.И. Гаращенко^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru
И.Ю. Серебрякова¹, ORCID: 0000-0003-1164-092X, e-mail: argentira@yandex.ru
Х.Ш. Давудов¹, ORCID: 0000-0002-2887-0652, e-mail: prof.davudov-otolar@mail.ru
А.С. Коробкин¹, ORCID: 0000-0002-1835-5040, e-mail: akorobkin@inbox.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

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

Резюме

Введение. Вирусная инфекция является основной причиной поражения мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа, что, в свою очередь, приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта, повышению вязкости и гиперсекреции слизи в синусах и замедлению ее эвакуации.

Курильщики страдают хроническими обструктивными заболеваниями легких, в частности обструктивными бронхитами. Симптомокомплекс кашля у них резко усиливается при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), особенно при поражении мукоцилиарной системы дыхательных путей. Этиотропным лечением данной сочетанной патологии является терапия, способная воздействовать на всю мукоцилиарную систему верхних и нижних дыхательных путей, включающая препарат на основе экстракта листьев плюща, с активно действующим веществом группы сапонинов.

Цель исследования. Определить эффективность фитопрепаратов в профилактике обострения хронического бронхита курильщиков у больных острым вирусным риносинуситом.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 20 активных курильщиков, больных острым вирусным риносинуситом (ОРС), включающее компьютерную томографию легких. Рандомизированное исследование включало в себя применение фитопрепаратов в комплексной терапии острого риносинусита у пациентов с обструктивным бронхитом.

Результаты и обсуждение. Использование лекарственных средств на основе экстракта плюща в комплексном лечении острых риносинуситов у курильщиков позволило добиться снижения симптомокомплекса ОРС, осложненного обострением хронического бронхита к 5-му дню заболевания. Динамика снижения жалоб на кашель в группах сравнения отражает благотворное действие экстракта плюща у курильщиков с ОРВИ, осложненной ОРС, и в абсолютном большинстве случаев позволяет избежать бактериальных осложнений.

Заключение. Проведенное исследование доказало эффективность применения препарата Геделикс в комплексном лечении вирусного острого риносинусита у курильщиков. В абсолютном большинстве случаев (80% от общего количества пациентов в группе) удалось избежать длительного обострения хронического бронхита и бактериальных осложнений.

Ключевые слова: фитопрепараты, острый вирусный риносинусит, кашель, курильщики, экстракт плюща

Для цитирования: Гаращенко Т.И., Серебрякова И.Ю., Давудов Х.Ш., Коробкин А.С. Оптимизация ведения курящих пациентов с острым риносинуситом. *Медицинский совет.* 2020;(16):128–132. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-128-132.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimizing the management of smoking patients with acute rhinosinusitis

Tatiana I. Garashchenko^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru
Irina U. Serebyakova¹, ORCID: 0000-0003-1164-092X, e-mail: argentira@yandex.ru
Khasan Sh. Davudov¹, ORCID: 0000-0002-2887-0652, e-mail: prof.davudov-otolar@mail.ru
Artyom S. Korobkin¹, ORCID: 0000-0002-1835-5040, e-mail: akorobkin@inbox.ru

¹ Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

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

Abstract

Introduction. Viral infection is the main cause of damage to the ciliated epithelium of the nasal cavity mucosa, which in turn leads to disruption of mucociliary transport, increased viscosity and mucus hypersecretion in the sinuses and deceleration of its evacuation. Smokers suffer from chronic obstructive pulmonary diseases, in particular obstructive bronchitis. Their cough symptom complex sharply increases in acute respiratory viral infection (ARVI), especially when the mucociliary airway system is affected. The etiotropic treatment of this combined pathology is a therapy capable of affecting the entire mucociliary system of the upper and lower respiratory tract, including a drug based on ivy leaf extract, with the active ingredient of the saponin group.

Aim of the study. To determine the effectiveness of phytopreparation in preventing exacerbation of chronic bronchitis of smokers in patients with acute viral rhinosinusitis.

Materials and methods. Complex examination of 20 active smokers suffering from acute viral rhinosinusitis (AVR), including computed tomography of the lungs, was conducted. The randomized study included the use of phytopreparations in the complex therapy of acute rhinosinusitis in patients with obstructive bronchitis.

Results and discussion. Use of medicines based on ivy extract in the complex treatment of acute rhinosinusitis in smokers allowed to achieve reduction of AVR symptom complex complicated by exacerbation of chronic bronchitis by the 5th day of the disease. Dynamics of cough complaints reduction in comparison groups reflects the beneficial effect of ivy extract in smokers with ARVI, complicated by AVR, and in the absolute majority of cases allows avoiding bacterial complications.

Conclusion. The conducted study proved the effectiveness of Gedelix in the complex treatment of viral acute rhinosinusitis in smokers. In the absolute majority of cases (80% of the total number of patients in the group) it was possible to avoid long-term exacerbation of chronic bronchitis and bacterial complications.

Keywords: phytopreparations, acute viral rhinosinusitis, cough, smokers, ivy extract

For citation: Garashchenko T.I., Serebryakova I.U., Davudov Kh.Sh., Korobkin A.S. Optimizing the management of smoking patients with acute rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):128–132. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-128-132.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) занимают особое место в практике оториноларинголога. Распространенность ОРВИ на 100 000 взрослого населения составляет 12 532,5 случая по данным Департамента здравоохранения г. Москвы за 2018 г. [1]. В 2–5% случаев осложнением ОРВИ у взрослых является острый бактериальный риносинусит (ОРС). Основными вирусными возбудителями ОРС из более чем 200 видов вирусов являются риновирусы (25–40% всех вирусов), коронавирусы, вирусы гриппа и парагриппа [1, 2]. Реже встречаются респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, энтеровирусы. Вирусная инфекция является основной причиной поражения мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа и развития воспаления, сопровождающегося отеком в области естественного соустья верхнечелюстных пазух (ВЧП), что, в свою очередь, приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта, повышению вязкости и гиперсекреции слизи в синусах и замедлению ее эвакуации [2–4].

Для риновирусной инфекции не характерно поражение слизистой оболочки гортани и нижних дыхательных путей. У взрослых, в отличие от детей, далеко не каждый ОРС сопровождается кашлем, но при сопутствующей хронической патологии дыхательных путей на фоне ОРВИ происходит обострение заболевания. К данной группе риска относятся активные курильщики табака, страдающие хроническим бронхитом^{1,2} [5].

Табачный дым содержит около 3 000 химических соединений, из которых более 200 обладают различными механизмами токсического и канцерогенного действия. Согласно оценкам специалистов [6], курение является причиной 42% хронических заболеваний дыхательных путей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число курящих в мире составляет 1,1 млрд человек и продолжает расти: по прогнозам, к 2025 г. этот показатель достигнет 1,6 млрд [7]. По распространенности табакокурения, согласно оценке ВОЗ, России принадлежит одно

из первых мест в мире, употребляют табак 39,1% (43,9 млн человек) взрослого населения [8; 9, pp. 241–247].

В случае распространения воспалительного процесса на слизистую оболочку нижних дыхательных путей наблюдается гиперпродукция бронхиальной слизи и гиперреактивность бронхов, появляется кашель, который приобретает подострое течение и классифицируется как постинфекционный [10]. Гиперпродукция вязкой бронхиальной слизи, гиперреактивность дыхательных путей приводят к значительным нарушениям мукоцилиарного клиренса, затруднениям экспекторации мокроты, мукостазу с последующей бактериальной колонизацией слизистой оболочки дыхательных путей. Таким образом, вирусная инфекция очень быстро переходит в бактериальную, в связи с этим и в комплексном лечении вирусного ОРС у курильщика оториноларингологи вынуждены использовать системные антибактериальные препараты [2].

В клинических рекомендациях по ОРС не рассматривается алгоритм лечения и профилактики острой вирусной инфекции у больных с хронической патологией нижних дыхательных путей, в частности хронического бронхита у курильщиков. Кашель, который развился в результате ОРВИ (первоначально определяемый как острый), в отдельных случаях может продолжаться более трех недель [2].

Кашель – это рефлекс, связанный с восстановлением проходимости дыхательных путей. Он представляет собой защитную реакцию, направленную на выведение из органов дыхания пыли, инородных частиц или мокроты, и как симптом характерен более чем для 50 нозологических форм заболеваний [1, 4]. Лечение кашля должно быть этиотропным. При отсутствии эффекта от специфического лечения необходимо назначение дополнительных средств, цель которых – подавление сухого (непродуктивного) кашля или облегчение экспекторации влажного (продуктивного) кашля. С этой целью используют при продуктивном кашле мукоактивные средства (от *лат.* *mucus* – слизь и *active* – действие), которые воздействуют на реологические свойства бронхиального секрета и облегчают экспекторацию мокроты. Данная группа препаратов, в свою очередь, подразделяется на отхаркивающие средства, мукорегуляторы, муколитики и мукокинетики, различающиеся по происхождению и механизмам действия (*табл. 1*) [11–12].

¹ Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии, 2008 г. Комплекс мер MPOWER. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43818/9789244596289_rus.pdf?sequence=4.

² WHO report on the global tobacco epidemic 2019. Available at: who.int/tobacco/mpower/en/

● **Таблица 1.** Классификация мукоактивных препаратов
 ● **Table 1.** Classification of mucoactive drugs

Группа	Подгруппа	Механизм действия
1. Экспекторанты (отхаркивающие средства)	<ul style="list-style-type: none"> Секретомоторные препараты (лекарственные средства растительного или минерального происхождения) Гипертонические растворы Гвайфенезин 	Облегчают удаление бронхиального секрета из респираторного тракта во время кашля
2. Мукорегуляторы	<ul style="list-style-type: none"> Карбоцистеин и его лизиновая соль Антихолинергические средства Глюкокортикостероиды Антибиотики (макролиды) 	Уменьшение гиперсекреции вязкого бронхиального секрета
3. Мукокинетики	<ul style="list-style-type: none"> Классические N-ацетилцистеин, эрдоистеин Пептидные дорназа альфа, ферменты 	Разжижение чрезмерно вязкого бронхиального секрета в просвете дыхательных путей
4. Муколитики	<ul style="list-style-type: none"> Бронхолитики Амброксол Сурфактант 	Повышение мукоцилиарного клиренса

В международном согласительном документе по риносинуситам и назальным полипам (ЕРОС-2020) отмечено негативное отношение к назначению мукоактивных препаратов, влияющих на мукоцилиарный клиренс у больных ОРС. Назначение мукорегуляторов требует дополнительного специального обследования пациента для выявления противопоказаний к назначению этой группы препаратов³ [2, 13]. А так как мукокинетики и муколитики воздействуют на бокаловидные клетки независимо от их локализации (в слизистой оболочке бронхов или полости носа и ВЧП), для борьбы с кашлем у курильщиков с ОРС предпочтительно использование фитопрепаратов (табл. 2)⁴.

● **Таблица 2.** Растения, рекомендуемые при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания
 ● **Table 2.** Plants recommended for infections and inflammatory diseases of the respiratory system

Растения	Действующие вещества
Таволга, ива, малина, первоцвет, ромашка, тысячелистник	Салицилаты, силатраны
Аир, анис, багульник, береза, девясил, душица, липа, можжевельник, мята, сосна, чабрец, плющ, эвкалипт	Терпены, терпеноиды в составе эфирных масел, сапонины
Береза, лившица, пихта, лук, чеснок, эвкалипт	Фитонциды и другие летучие антибиотки
Бузина черная, черемуха	Бензальдегид
Душица, тимьян ползучий и высокий, плющ	Тимол, сапонины

³ Assessment report on *Hedera helix* L., folium. 2011. Available online at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPAC_assessment_report/2012/01/WC500120648.pdf.

⁴ Community herbal monograph on *Hedera helix* L., folium. 2011. Available online at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/04/WC500105313.pdf.

Исходя из приведенной таблицы, оптимальным лекарственным средством для поставленной цели был выбран препарат на основе экстракта листьев плюща, источником является плющ обыкновенный *Hedera helix* L. (Araliaceae Juss.), издавна применяемый для лечения кашля в народной медицине. Действующим началом такого препарата являются сапонины, которые оказывают отхаркивающее и спазмолитическое действие за счет воздействия на гладкую мускулатуру бронхов⁵ [14, pp. 328–330; 15; 16]. Самым распространенным препаратом на основе плюща стал бренд Геделикс® от компании Krewel Meuselbach GmbH по аналитическим данным продаж за 2018 г. Геделикс® выпускается в виде капель для приема внутрь по 50 мл, сиропа по 100 мл и отпускается без рецепта. Препарат не содержит спирта, разрешен при сахарном диабете, т. к. не содержит сахар. Показан в качестве отхаркивающего средства при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и бронхов, сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой [17–21]. Длительность применения зависит от тяжести заболевания, но должна составлять не менее 7 дней. После исчезновения симптомов заболевания рекомендуется продолжить лечение препаратом [22–25].

Целью нашего исследования являлось определение эффективности фитопрепаратов в профилактике обострения хронического бронхита курильщиков у больных ОРС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования нами были обследованы и пролечены 20 пациентов, больных вирусным ОРС, имеющих стаж табакокурения более 2 лет, выкуривающих не менее пачки сигарет в день, не страдающих поллинозом. Все больные жаловались на появление кашля или изменение характера постоянного кашля.

Путем слепой выборки пациенты были рандомизированы на 2 группы по 10 больных. Пациенты основной группы получали комплексную терапию, рекомендованную при вирусных ОРС, и препарат Геделикс в виде капель 3 раза в день в течение 10 дней.

Пациенты контрольной группы получали только комплексную терапию, рекомендованную при вирусном ОРС.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 мая 2020 г. №513н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 г. №198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» и Временными клиническими рекомендациями по борьбе с коронавирусной инфекцией (версия 8), всем пациентам проводилась компьютерная томография (КТ) легких в день обращения.

⁵ Community herbal monograph on *Hedera helix* L., folium. 2011. Available online at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/04/WC500105313.pdf.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов при КТ-обследовании были выявлены признаки хронического бронхита: «легкие без свежих очаговых и инфильтративных изменений. Определяется усиление легочного рисунка в базальных отделах обоих легких за счет интерстициального компонента с формированием единичных фиброзных тяжей и плевро-кардио-диафрагмальных наложений. Корни легких структурные. Просвет трахеи и крупных бронхов свободный, стенки фрагментарно инкрустированы. Выявляется четко-образная деформация сегментарных бронхов нижних долей обоих легких; стенки главных, сегментарных бронхов фрагментарно кальцинированы».

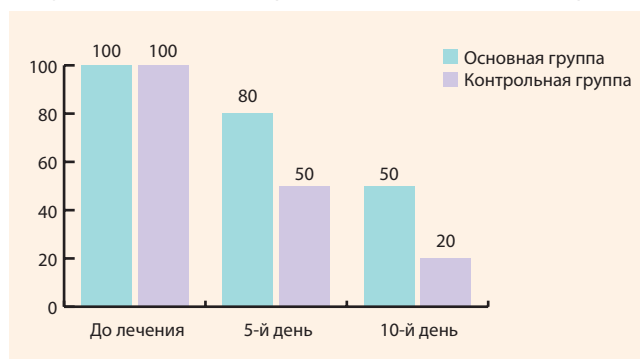
На рис. приведена динамика жалоб на кашель в группах исследования.

Как видно из рис., в основной группе положительная динамика отмечается уже к 5-му дню лечения. У 4 пациентов основной группы и у 6 больных контрольной группы ($n = 10$) в просвете бронхов дополнительных включений не определяется. В 6 случаях (60%) основной группы ($n = 10$) и 4 (40%) контрольной были выявлены признаки слизистого секрета в просвете крупных бронхов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование лекарственных средств на основе экстракта плюща в комплексном лечении острых рино-

- **Рисунок.** Динамика жалоб на кашель в группах сравнения
- **Figure.** Dynamics of cough complaints in comparison groups



синуситов у курильщиков позволило добиться снижения симптомокомплекса ОРС, осложненного обострением хронического бронхита к 5-му дню заболевания. В абсолютном большинстве случаев (80% от общего количества пациентов в группе) удалось избежать длительного обострения хронического бронхита и бактериальных осложнений. Проведенное исследование доказало эффективность применения препарата Геделикс в комплексном лечении вирусного острого риносинусита у курильщиков.

Поступила / Received 15.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2020
Принята в печать / Accepted 30.09.2020

Список литературы

1. Делягин В.М. Аппараты растительного происхождения в лечении кашля у детей с респираторными инфекциями. *Медицинский совет*. 2019;(2):82–86. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-82-86.
2. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020;58(2):82–111. doi: 10.4193/Rhin20.601.
3. Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Юнусов А.С., Тулина А.С., Гаращенко М.В. Поствирусный риносинусит у детей: возможности топической монотерапии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(1):110–117. doi: 10.18692/1810-4800-2020-1-110-117.
4. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Смирнов И.В. Комплексный подход к лечению кашля, изнутри и снаружи. Особенности применения препарата Эвабал. *Фарматека*. 2019;(5):133–137. doi: 10.18565/pharmateca.2019.5.133-137.
5. Alwan A., Armstrong T., Bettcher D., Branca F., Chisholm D., Ezzati M. et al. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире, 2010 г. *Исполнительное резюме*. Режим доступа: https://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_ru.pdf?ua=1.
6. Wagner L., Cramer H., Klose P., Lauche R., Gass F., Dobos G., Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed*. 2015;22(6):359–368. doi: 10.1159/000442111.
7. Mayer H., Pfandl A., Grigorieff A., Zickner I. Der Efeu – eine alte Kult- und Heilpflanze. *Pharm Ztg*. 1987;138:2673–2676.
8. Landgrebe H., Matusch R., Runkel F., Hecker M. Wirkung und Anwendung einer Heilpflanze. *Pharm Ztg*. 1999. Available at: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-35-1999/titel-35-1999>.
9. ESCOP. *ESCOP Monographs: The scientific foundation for herbal medicinal products*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2003. 568 p. Available at: <https://www.amazon.com/ESCOP-Monographs-Scientific-Foundation-Medicinal/dp/1588902331>.
10. Greunke C., Hage-Hülsmann A., Sorkalla T., Keksel N., Häberlein F., Häberlein H. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the β_2 -adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;31:92–98. doi: 10.1016/j.pupt.2014.09.002.
11. Орлова Н.В. Комплексная терапия острых респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):91–97. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-91-97.
12. Прохорова 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.
13. Stauss-Grabo M., Atiye S. Efeu – eine traditionelle Heilpflanze in der modernen Phytotherapie. *Z Phytother*. 2009;30(6):289–291. doi: 10.1055/s-0030-1247119.
14. Hiller K., Willuhn G., Loew D. *Hederae folium – Efeublätter*. In: Wichtl M. (ed.) *Teedrogen und Phytopharmaka. Ein Handbuch für die Praxis*. 5th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2009.
15. Trute A., Gross J., Mutschler E., Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Med*. 1997;63(2):125–129. doi: 10.1055/s-2006-957627.
16. Sieben A., Prenner L., Sorkalla T., Wolf A., Jakobs D., Runkel F., Häberlein H. α -Hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behaviour, dynamics, and regulation of β_2 -adrenergic receptors. *Biochemistry*. 2009;48(15):3477–3482. doi: 10.1021/bi802036b.
17. Wolf A., Gosens R., Meurs H., Häberlein H. Pre-treatment with α -hederin increases β -adrenoceptor mediated relaxation of airway smooth muscle. *Phytomedicine*. 2011;18(2–3):214–218. doi: 10.1016/j.phymed.2010.05.010.
18. Gaedcke F., Steinhoff B. *Phytopharmaka*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2000.
19. Mansfeld H.-J., Höhre H., Repges R., Dethlefsen U. Therapie des Asthma bronchiale mit Efeublätter-Trockenextrakt. *Munch Med Wschr*. 1998;140(3):26–30. Available at: <https://www.tib.eu/en/search/id/olc:1529020093/Therapie-des-Asthma-bronchiale-mit-Efeubl%C3%A4tter?cHash=39a2a10151682a12abdcc00361475db3>.
20. Zeil S., Schwanebeck U., Vogelberg C. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma. *Phytomedicine*. 2014;21(10):1216–1220. doi: 10.1016/j.phymed.2014.05.006.
21. Gulyas A., Repges R., Dethlefsen U. Konsequente Therapie chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen bei Kindern. *Atemw-Lungenkrkh*. 1997;23:291–294.
22. Mansfeld H.J., Höhre H., Repges R., Dethlefsen U. Sekretolyse und Spasmyolyse. *TW Pädiatrie*. 1997;10:155–157.
23. Unkauf M., Friedrich M. Bronchitis bei Kindern – Klinische Studie mit Efeublätter-Trockenextrakt. *Der Bayerische Internist*. 2000;4:1–4.
24. Cwintzek U., Ottillinger B., Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomized study vs. an other ivy leaves extract. *Phytomedicine*. 2011;18(13):1105–1109. doi: 10.1016/j.phymed.2011.06.014.
25. Fazio S., Pouso J., Dolinsky D., Fernandez A., Hernandez M., Clavier G., Hecker M. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicenter postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine*. 2009;16(1):17–24. doi: 10.1016/j.phymed.2006.05.003.

1. Deliagin V.M. The herbal preparations in the treatment of cough in children with respiratory infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):82–86. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-82-86.
2. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020;58(2):82–111. doi: 10.4193/Rhin20.601.
3. Garashchenko T.I., Tarasova G.D., Yunusov A.S., Tulina A.S., Garashchenko M.V. Post-viral rhinosinusitis in children: the possibilities of optical monotherapy. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(1):110–117. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2020-1-110-117.
4. Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Smirnov I.V. Integrated approach to the treatment of cough, inside and out. Features of the use of Eucabal. *Farmateka = Pharmateca*. 2019;(5):133–137. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2019.5.133-137.
5. Alwan A., Armstrong T., Bettcher D., Branca F., Chisholm D., Ezzati M. et al. *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Available at: https://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en.
6. Wagner L., Cramer H., Klose P., Lauche R., Gass F., Dobos G., Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed*. 2015;22(6):359–368. doi: 10.1159/000442111.
7. Mayer H., Pfandl A., Grigorieff A., Zickner I. Der Efeu – eine alte Kult- und Heilpflanze. *Pharm Ztg*. 1987;138:2673–2676.
8. Landgrebe H., Matusch R., Runkel F., Hecker M. Wirkung und Anwendung einer Heilpflanze. *Pharm Ztg*. 1999. Available at: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-35-1999/titel-35-1999>.
9. ESCOP. *ESCOP Monographs: The scientific foundation for herbal medicinal products*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2003. 568 p. Available at: <https://www.amazon.com/ESCOP-Monographs-Scientific-Foundation-Medicinal/dp/1588902331>.
10. Greunke C., Hage-Hülsmann A., Sorkalla T., Kessel N., Häberlein F., Häberlein H. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the β_2 -adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;31:92–98. doi: 10.1016/j.pupt.2014.09.002.
11. Orlova N.V. Complex therapy of acute respiratory diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):91–97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-91-97.
12. 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.
13. Stauss-Grabo M., Atiye S. Efeu – eine traditionelle Heilpflanze in der modernen Phytotherapie. *Z Phytother*. 2009;30(6):289–291. doi: 10.1055/s-0030-1247119.
14. Hiller K., Willuhn G., Loew D. *Hederae folium – Efeublätter*. In: Wichtl M. (ed.) *Teedrogen und Phytopharmaka. Ein Handbuch für die Praxis*. 5th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2009.
15. Trute A., Gross J., Mutschler E., Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Med*. 1997;63(2):125–129. doi: 10.1055/s-2006-957627.
16. Sieben A., Prenner L., Sorkalla T., Wolf A., Jakobs D., Runkel F., Häberlein H. α -Hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behaviour, dynamics, and regulation of β_2 -adrenergic receptors. *Biochemistry*. 2009;48(15):3477–3482. doi: 10.1021/bi802036b.
17. Wolf A., Gosens R., Meurs H., Häberlein H. Pre-treatment with α -hederin increases β -adrenoceptor mediated relaxation of airway smooth muscle. *Phytomedicine*. 2011;18(2–3):214–218. doi: 10.1016/j.phymed.2010.05.010.
18. Gaedcke F., Steinhoff B. *Phytopharmaka*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2000.
19. Mansfeld H.-J., Höhre H., Repges R., Dethlefsen U. Therapie des Asthma bronchiale mit Efeublätter-Trockenextrakt. *Munch Med Wschr*. 1998;140(3):26–30. Available at: <https://www.tib.eu/en/search/id/olc:1529020093/Therapie-des-Asthma-bronchiale-mit-Efeubl%C3%A4tter?cHash=39a2a10151682a12abddcc00361475db3>.
20. Zeil S., Schwanebeck U., Vogelberg C. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma. *Phytomedicine*. 2014;21(10):1216–1220. doi: 10.1016/j.phymed.2014.05.006.
21. Gulyas A., Repges R., Dethlefsen U. Konsequente Therapie chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen bei Kindern. *Atemw-Lungenkrkh*. 1997;23:291–294.
22. Mansfeld H.J., Höhre H., Repges R., Dethlefsen U. Sekretolyse und Spasmyolyse. *TW Pädiatrie*. 1997;10:155–157.
23. Unkauf M., Friedrich M. Bronchitis bei Kindern – Klinische Studie mit Efeublätter-Trockenextrakt. *Der Bayerische Internist*. 2000;4:1–4.
24. Cwientzek U., Ottillinger B., Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomized study vs. an other ivy leaves extract. *Phytomedicine*. 2011;18(13):1105–1109. doi: 10.1016/j.phymed.2011.06.014.
25. Fazio S., Pouso J., Dolinsky D., Fernandez A., Hernandez M., Clavier G., Hecker M. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicenter postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine*. 2009;16(1):17–24. doi: 10.1016/j.phymed.2006.05.003.

Информация об авторах:

Гарашченко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное 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: 9040100@mail.ru

Серебрякова Ирина Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела ученого секретаря, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: 79032919680@yandex.ru

Давудов Хасан Шаманович, д.м.н., профессор, заместитель директора, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: prof.davudovotolar@mail.ru

Коробкин Артем Сергеевич, к.м.н., руководитель научно-клинического отдела лучевой диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: akorobkin@inbox.ru

Information about the authors:

Tatiana I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academic Secretary, Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation"; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@mail.ru

Irina U. Serebryakova, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher in the Office of the Academic Secretary, Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation"; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: 79032919680@yandex.ru

Khasan Sh. Davudov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation"; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: prof.davudovotolar@mail.ru

Artyom S. Korobkin, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Scientific and Clinical Department of Radiation Diagnostics, Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation"; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: akorobkin@inbox.ru

Топические деконгестанты длительного действия

А.Ю. Овчинников, ORCID: 0000-0002-7262-1151, e-mail: lorent1@mail.ru

Н.А. Мирошниченко✉, ORCID: 0000-0003-4213-6435, e-mail: mirnino@yandex.ru

В.А. Рябинин, ORCID: 0000-0002-5227-3145, e-mail: vladiolus@yandex.ru

Ю.О. Николаева, ORCID: 0000-0001-7930-8259, e-mail: yu.o.nikolaeva@gmail.com

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Носовое дыхание играет важную роль для поступления в организм человека необходимого количества воздуха. Полость носа, благодаря сложной структуре слизистой оболочки, подготавливает воздух к взаимодействию с нижними отделами дыхательных путей. При возникновении назальной обструкции дыхание осуществляется главным образом через рот, и происходит нарушение основных функций носа, а также попадание неадаптированного воздуха, агрессивного к чувствительным альвеолярным структурам легких. Это приводит вначале к функциональным, а затем к морфологическим и структурным изменениям. Кроме того, затруднение носового дыхания приводит к нарушению аэрации околоносовых полостей, полости среднего уха и гипоксии всех органов организма. Даже непродолжительные эпизоды назальной обструкции влияют на качество жизни, а затянувшиеся нелеченные или некорректно леченные острые вирусные риносинуситы могут перетечь в затяжные бактериальные заболевания лор-органов.

Для ликвидации заложенности носа используются деконгестанты, к которым относится широкий спектр веществ, использующихся местно или системно в форме монотерапии, а также в комбинации с другими веществами. Наиболее популярными препаратами из этой группы являются топические деконгестанты, поскольку они обладают наиболее выраженным эффектом. Основные назальные деконгестанты можно разделить на две группы: симпатомиметические амины: первичные алифатические; фенольные и нефенольные соединения, а также имидазолиновые производные. Из современных сосудосуживающих препаратов хорошо себя зарекомендовал оксиметазолин. Применение его строго по инструкции в течение 3–5 дней гарантирует отсутствие развития местных и системных осложнений.

Ключевые слова: ринит, заложенность носа, назальная обструкция, деконгестанты, оксиметазолин

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Рябинин В.А., Николаева Ю.О. Топические деконгестанты длительного действия. *Медицинский совет*. 2020;(16):134–138. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-134-138.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-acting topical decongestants

Andrey Yu. Ovchinnikov, ORCID: 0000-0002-7262-1151, e-mail: lorent1@mail.ru

Nina A. Miroshnichenko✉, ORCID: 0000-0003-4213-6435, e-mail: mirnino@yandex.ru

Vladlen A. Ryabinin, ORCID: 0000-0002-5227-3145, e-mail: vladiolus@yandex.ru

Yulia O. Nikolaeva, ORCID: 0000-0001-7930-8259, e-mail: yu.o.nikolaeva@gmail.com

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Significant role of getting the required amount of air into the human body belongs to the breathing by the nose. The nasal cavity prepares the air for reciprocity with the lower respiratory tract owing to the complex structure of the mucous membrane. When nasal obstruction occurs, breathing is carried out mainly through the mouth, and there is a violation of the basic functions of the nose, as well as the ingress of unadapted aggressive air to the sensitive alveolar structures of the lungs. This leads first to functional, and then to morphological and structural changes. In addition, difficult nasal breathing leads to impaired aeration of the paranasal cavities, middle ear cavity and hypoxia of all organs of the body. Even short episodes of nasal obstruction affect the quality of life, and prolonged untreated or incorrectly treated acute viral rhinosinusitis can spill over into lingering bacterial diseases of the ENT organs.

Decongestants are used to eliminate nasal congestion. Decongestants include a wide range of substances that are used topically or systemically, in the form of monotherapy or in combination with other substances. The most popular drugs in this group are topical decongestants, since they have the most pronounced effect. The main nasal decongestants can be divided into two groups: sympathomimetic amines: primary aliphatic; phenolic and non-phenolic compounds, as well as imidazoline derivatives. Among the modern vasoconstrictor drugs oxymetazoline. Using it strictly according to the instructions within 3–5 days guarantees the absence of the development of local and systemic complications.

Keywords: rhinitis, nasal congestion, nasal obstruction, decongestants, oxymetazoline

For citation: Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Ryabinin V.A., Nikolaeva Yu.O. Long-acting topical decongestants. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):134–138. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-134-138.

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

ВВЕДЕНИЕ

Носовое дыхание играет важную роль в жизни человека. Через полость носа воздух не только механически проходит, он нагревается, увлажняется, происходит фильтрация и задержка части вирусов, бактерий, аллергенов и т.д. Таким образом, при нормальном носовом дыхании воздух приходит в нижние носовые пути адаптированным к чувствительным альвеолярным структурам легких [1, 2].

Многofункциональность слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух обусловлена сложной структурой всех слоев слизистой оболочки и подслизистого слоя, где расположено большое количество артериовенозных анастомозов, которые и помогают согреть, кондиционировать и очищать поступающий извне воздух.

Симпатическая и парасимпатическая нервные системы отвечают за регуляцию потока воздуха в полости носа и наполнение кавернозной ткани артериальной кровью. Как показали электронно-микроскопические исследования и исследования методом микрокоррозии, микроциркуляция в носовых раковинах происходит в субэпителиальном капиллярном ложе, состоящем из агрегированных в большей или меньше степени сосудов, втором промежуточном ложе, состоящем из прямолинейных сосудов, и более глубоком ложе, состоящем из венозных синусоид, артериол и артериовенозных анастомозов [3].

Симпатическая нервная система воздействует на α -1-, α -2- и β -рецепторы, высвобождая норадреналин, вызывающий сужение сосудов. Парасимпатическая нервная система, высвобождая ацетилхолин, стимулирует секрецию желез и вызывает вазодилатацию.

Вегетативная нервная система отвечает за тонус сосудов и секрецию, расширение сосудов вызывает парасимпатическая система, а симпатические волокна вызывают секрецию и сужение сосудов [3, 4]. Известно, что вдыхание холодного воздуха вызывает сужение артериол, тогда как при вдыхании теплого воздуха сосуды расширяются.

Мукоцилиарный клиренс, наряду с вентиляцией, играет важнейшую роль в поддержании чувствительного к воздействиям извне гомеостаза в носовой полости. Благодаря мукоцилиарному транспорту потенциально вредные частицы, поступившие при вдохе, осаждаются на слизистой оболочке полости носа, и в составе слизи эти частицы переносятся в глотку. Необходимыми условиями нормальной цилиарной активности являются хорошая вентиляция и присутствие назального секрета надлежащего количества и качества [5–7].

Вышеизложенное объясняет, что при возникновении назальной обструкции дыхание осуществляется главным образом через рот и приводит к нарушению функции носа. Вначале нарушения носят функциональный характер, а затем происходят морфологические и структурные изменения.

Проблемы с носовым дыханием – это одна из основных жалоб, с которыми обращаются и взрослые, и

дети к оториноларингологам ежедневно [8]. Данная проблема значительно снижает качество жизни, отрицательно влияет на социальную и профессиональную деятельность [9]. Помимо того, что назальная обструкция ограничивает количество воздуха, предназначенного для легочного дыхания, и тем самым уменьшает поступление кислорода в организм в целом, она нарушает нормальную аэрацию околоносовых пазух, структур среднего уха, вызывая избыточное накопление CO_2 . Это, в свою очередь, стимулирует снижение pH в околоносовых пазухах и повышенное образование слизи, отток которой затруднен из-за реактивного отека слизистой оболочки естественных соустьев околоносовых пазух, способствуя застою секрета и тем самым создавая благоприятную почву для размножения микроорганизмов [10].

Даже не очень продолжительные эпизоды назальной обструкции при остром инфекционном рините имеют достаточно большое эпидемиологическое значение. Банальная и непродолжительная простуда может проявляться выраженным затруднением носового дыхания, которое обусловлено отеком и застойными явлениями в слизистой оболочке нижних носовых раковин. Также при нелеченом или неадекватно леченом остром вирусном рините могут развиваться серьезные бактериальные осложнения в виде острого бактериального риносинусита, среднего отита и др. [11].

СРЕДСТВА ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО УСТРАНЕНИЯ НАЗАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

Снятие отека слизистой оболочки полости носа и естественных соустьев околоносовых пазух является основой терапии для восстановления нормальной физиологии верхних дыхательных путей [12].

Наиболее популярными препаратами для быстрой борьбы с назальной обструкцией являются топические деконгестанты, которые обладают наиболее сильным и быстрым эффектом. К деконгестантам относится широкий спектр веществ, которые используются в основном местно или системно в форме монотерапии, а также в комбинации с другими веществами. Наиболее важной категорией, принадлежащей к данному классу лекарственных веществ, являются симпатомиметики как с точки зрения широкой практики использования, так и, к сожалению, с точки зрения развития побочных эффектов, которые требуют значительных мер предосторожности для правильного и безопасного применения.

Основные назальные деконгестанты можно разделить на две группы:

■ Симпатомиметические амины: первичные алифатические (например, туаминогептаны); фенольные (например, адреналин, гидроксиамфетамин и фенилэфрин) и нефенольные соединения (например, эфедрин и фенилпропаноламин).

■ Имидазолиновые производные (например, нафазолин, оксиметазолин, тетризолин, трамазолин, ксилометазолин и клоназолин).

Способность деконгестантов для местного применения облегчать назальную обструкцию общеизвестна и была доказана почти сто лет тому назад. Выраженное симпатомиметическое действие вызывает сужение сосудов и уменьшает отечность слизистой оболочки за счет стимуляции альфа-адренергических рецепторов [13]. Симпатомиметические назальные деконгестанты посредством активации α -адренергических рецепторов усиливают высвобождение норадреналина в адренергических окончаниях, вызывают быстрое облегчение при симптомах обструкции благодаря сосудосуживающему воздействию на емкостные кровеносные сосуды, которыми изобилует слизистая оболочка носа и артериолы и артериовенозные анастомозы [5].

В действительности в этих сосудах, являющихся мишенями для сосудосуживающих веществ, механизм действия которых представляет собой функциональный антагонизм, расположены α_1 - и α_2 -рецепторы [14]. Симпатомиметические амины являются агонистами, селективными в отношении α_1 -рецепторов, и, следовательно, их активность направлена главным образом на емкостные сосуды. Производные имидазолина являются агонистами α_2 -рецепторов и в качестве таковых, а также посредством влияния на емкостные сосуды воздействуют также на резистивные сосуды, поскольку α_2 -рецепторы присутствуют в обеих сосудистых структурах. Сужение сосудов приводит к уменьшению объема слизистой оболочки носа, благодаря чему увеличивается доступный объем носовой полости для прохождения и кондиционирования воздуха. Таким образом, сосудосуживающие средства широко применяются при специфических и неспецифических ринопатиях, при которых преобладает назальная обструкция, либо при риносинуситах и туберкулезе в качестве средства для улучшения вентиляции околоносовых пазух и среднего уха через евстахиеву трубу [13, 14]. Кроме того, сосудосуживающие средства улучшают диффузию топических кортикостероидов, антигистаминных или муколитических средств, которые назначаются местно в форме назальных спреев [15].

Между симпатомиметическими аминами и производными имидазолина существуют существенные различия с фармакологической точки зрения, а именно начало действия и продолжительность действия.

Время начала действия препаратов, принадлежащих к двум классам, практически перекрывается и составляет в среднем 10–20 мин. Продолжительность действия, наоборот, существенно различается: симпатомиметические амины обладают непродолжительным действием (от 20 мин до 1,5 ч), тогда как действие производных имидазолина существенно больше (2–12 ч) [16].

Сосудосуживающий эффект производных имидазола (тетризолина, ксилометазолина, нафазолина, оксиметазолина и трамазолина) продолжается дольше, чем эффект производных адреналина. Такое более продолжительное действие можно отнести на счет сосудосуживающей активности производных имидазола в отношении емкостных сосудов, которая приводит к существенному умень-

шению кровотока и замедленному выведению лекарственного вещества [17].

Сужение сосудов слизистой оболочки полости носа уменьшает кровоток, оказывая воздействие на α -2-адренергические рецепторы, приводящее к выраженному сужению артериол и локальной ишемии слизистой оболочки носа. Помимо незначительных побочных эффектов, включающих зуд, покалывание, раздражение, отек и сухость слизистой оболочки, о которых периодически сообщают пациенты, использующие препараты для местного применения, значительно большее значение имеют эффект рикошета и тахифилаксия, которые вызывают изменения мукоцилиарного клиренса и тяжелые изменения трофики слизистой оболочки полости носа [14].

Недавно проведенные исследования с использованием электронно-микроскопических методов выявили изменения слизистой оболочки, характеризующиеся уменьшением численности реснитчатых клеток, изменением ультраструктуры вибрирующих ресничек, разрывом базального слоя и увеличением численности эндотелиальных клеток, приводящим к повышенному риску интерстициального отека. Эти явления ухудшают вентиляцию назальной и параназальной полостей и дополнительно вызывают изменения способности к мукоцилиарному клиренсу, что может привести к застою секрета или длительному сохранению медиаторов воспаления в слизистой оболочке носа, но главным образом к неспособности выведения вирусных, бактериальных и грибковых патогенов. Лекарственный ринит связан с использованием лекарственных средств, содержащих, в частности, эфедрин, тогда как для современных сосудосуживающих средств этот эффект менее характерен и встречается реже [18–20].

Деконгестанты по длительности действия подразделяются на 4 группы:

- 1) деконгестанты ультракороткого действия от 30 мин до 2 ч (эпинефрин),
- 2) деконгестанты короткого действия от 4 до 6 ч (Фенилэфрин, Нафазолин, Тетризолин),
- 3) деконгестанты средней продолжительности действия от 6 до 8 ч (Ксилометазолин),
- 4) деконгестанты длительного действия от 8 до 12 ч (Оксиметазолин).

ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО СРЕДИ ТОПИЧЕСКИХ ДЕКОНГЕСТАНТОВ

Из современных сосудосуживающих препаратов хотелось бы отметить оксиметазолин. Оксиметазолин относится к группе местных сосудосуживающих средств (деконгестантов) с альфа-адреномиметическим действием, который вызывает сужение кровеносных сосудов полости носа, устраняя, таким образом, отек и гиперемию слизистой оболочки носа и носоглотки. При использовании быстро снимается заложенность, облегчая носовое дыхание при ринитах. Также снижается назальная секреция за счет конкурентного ингибирования

ния холинергических рецепторов, расположенных в эпителии носовой полости. В терапевтических концентрациях практически не раздражается слизистая оболочка полости носа, не возникает гиперемия. Препарат начинает действовать через 25 с и оказывает стойкий эффект на протяжении 12 ч [14, 21].

При интраназальном применении оксиметазолин мало абсорбируется и присутствует в плазме крови в незначительных количествах [14].

Были проведены исследования, которые доказали, что оксиметазолин обладает противовирусной активностью: ингибирует активность вирусов HRV-14 и HRV-39 до 74%, снижает уровень экспрессии белка клеточной поверхности ICAM-1 (места связывания вирусов) на 39%, уменьшает инфекционность риновирусов на 22%. Противовирусное действие оксиметазолина подтверждено исследованиями с использованием культивированных клеток, инфицированных вирусами. Также оксиметазолин демонстрирует противовоспалительный эффект, ингибирует образование провоспалительного LTB4 [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безопасность применения назальных деконгестантов зависит в первую очередь от точного диагноза, информа-

ция о котором основывается на данных анамнеза и объективного обследования. По нашему мнению, использование веществ с коротким латентным периодом и большой продолжительностью действия и достаточная, но не чрезмерная дозировка гарантируют предотвращение местных побочных эффектов. Применение современного деконгестанта строго по инструкции и не более 5 дней гарантирует отсутствие развития тяжелых местных и системных осложнений [22–24].

Несмотря на то что некоторые назальные деконгестанты, особенно симпатомиметики, могут вызывать потенциально тяжелые системные нежелательные явления, широкие слои населения воспринимают их как безвредные препараты, поскольку они продаются без рецепта. Врачи и фармацевты должны проводить разъяснительные беседы и противодействовать самолечению пациентов. Применение топических деконгестантов короткими курсами по назначению врача является эффективным и безопасным. В современном мире необходимо назначать современные деконгестанты длительного действия с дополнительными противовирусным и противовоспалительным эффектом.



Поступила / Received 17.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.08.2020

Принята в печать / Accepted 22.08.2020

Список литературы

1. Van Gerven L., Steelant B., Hellings P.W. Nasal hyperreactivity in rhinitis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Allergy*. 2018;73(9):1784–1791. doi: 10.1111/all.13453.
2. Philip G., Togias A.G. Nonallergic rhinitis. Pathophysiology and models for study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1995;252(1):27–32. doi: 10.1007/BF02484431.
3. MacArthur F.J., McGarry G.W. The arterial supply of the nasal cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(2):809–815. doi: 10.1007/s00405-016-4281-1.
4. Dixon P.M., Parkin T.D., Collins N., Hawkes C., Townsend N., Tremaine W.H. et al. Equine paranasal sinus disease: a long-term study of 200 cases (1997–2009): ancillary diagnostic findings and involvement of the various sinus compartments. *Equine Vet J*. 2012;44(3):267–271. doi: 10.1111/j.2042-3306.2011.00420.x.
5. Deckx L., De Sutter A.I., Guo L., Mir N.A., van Driel M.L. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD009612. doi: 10.1002/14651858.CD009612.pub2.
6. Eifan A.O., Durham S.R. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1139–1151. doi: 10.1111/cea.12780.
7. Sin B., Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):106–114. doi: 10.1513/pats.201008-057RN.
8. Baroody F.M. Nonallergic Rhinitis: Mechanism of Action. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):279–287. doi: 10.1016/j.jiac.2015.12.005.
9. Greife W., Bernstein J.A. Nonallergic Rhinitis: Diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):289–303. doi: 10.1016/j.jiac.2015.12.006.
10. Кривопапов А.А., Шервашидзе С.В., Шаталов В.А. Лечение и профилактика острой респираторной вирусной инфекции с позиции врача-оториноларинголога. *PMJ*. 2017;(23):1731–1733. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Lechenie_i_profilaktika_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii_s_pozicii_vracha-otorinolaringologa/.
11. Boulay M.E., Morin A., Laprise C., Boulet L.P. Asthma and rhinitis: what is the relationship? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(5):449–454. doi: 10.1097/ACI.0b013e328357cc32.
12. Empey D.W., Medder K.T. Nasal decongestants. *Drugs*. 1981;21(6):438–443. doi: 10.2165/00003495-198121060-00003.
13. Mortuaire G., de Gabory L., François M., Massé G., Bloch F., Brion N. et al. 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):137–144. doi: 10.1016/j.anorl.2012.09.005.
14. Corboz M.R., Rivelli M.A., Mingo G.G., McLeod R.L., Varty L., Jia Y., Hey J.A. Mechanism of decongestant activity of α_2 -adrenoceptor agonists. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(3):449–454. doi: 10.1016/j.pupt.2007.06.007.
15. Krause H.F. Antihistamines and decongestants. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;107(6 Pt 2):835–840. doi: 10.1177/019459989210700604.2.
16. Eskiizmir G., Hircin Z., Ozyurt B., Unlü H. A comparative analysis of the decongestive effect of oxymetazoline and xylometazoline in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(1):19–23. doi: 10.1007/s00228-010-0941-z.
17. Ciprandi G., Klersy C., Ameli F., Cirillo I. Clinical assessment of a nasal decongestion test by visual analog scale in allergic rhinitis. *Am J Rhinol*. 2008;22(5):502–505. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3214.
18. Laccourreye O., Werner A., Giroud J.P., Couloigner V., Bonfils P., Bondon-Guitton E. Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(1):31–34. doi: 10.1016/j.anorl.2014.11.001.
19. Носуля Е.В. Медикаментозный ринит. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(3):84–90. doi: 10.17116/otorinol201782384-90.
20. Doshi J. Rhinitis medicamentosa: what an otolaryngologist needs to know. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(5):623–625. doi: 10.1007/s00405-008-0896-1.
21. Druce H.M., Ramsey D.L., Karnati S., Carr A.N. Topical nasal decongestant oxymetazoline (0.05%) provides relief of nasal symptoms for 12 hours. *Rhinology*. 2018;56(4):343–350. doi: 10.4193/Rhin17.150.
22. Карпова Е.П., Бараташвили А.Д. Фенотипическая классификация ринитов и основные принципы терапии. *PMJ. Медицинское обозрение*. 2019;(8):33–36. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Fenotipicheskaya_klassifikaciya_rinitov_i_osnovnye_principy_terapii/#ixzz6VebhWWbQ.
23. Yoo J.K., Seikaly H., Calhoun K.H. Extended use of topical nasal decongestants. *Laryngoscope*. 1997;107(1):40–43. doi: 10.1097/00005537-199701000-00010.
24. Covington T.R., Pau A.K. Oxymetazoline: A Monograph. *Am Pharm*. 1985;25(5):21–26. doi: 10.1016/s0160-3450(16)32692-7.

References

1. Van Gerven L., Steelant B., Hellings P.W. Nasal hyperreactivity in rhinitis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Allergy*. 2018;73(9):1784–1791. doi: 10.1111/all.13453.
2. Philip G., Togias A.G. Nonallergic rhinitis. Pathophysiology and models for study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1995;252(1):27–32. doi: 10.1007/BF02484431.
3. MacArthur F.J., McGarry G.W. The arterial supply of the nasal cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(2):809–815. doi: 10.1007/s00405-016-4281-1.
4. Dixon P.M., Parkin T.D., Collins N., Hawkes C., Townsend N., Tremaine W.H. et al. Equine paranasal sinus disease: a long-term study of 200 cases (1997–2009): ancillary diagnostic findings and involvement of the various sinus compartments. *Equine Vet J*. 2012;44(3):267–271. doi: 10.1111/j.2042-3306.2011.00420.x.
5. Deckx L., De Sutter A.L., Guo L., Mir N.A., van Driel M.L. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD009612. doi: 10.1002/14651858.CD009612.pub2.
6. Eifan A.O., Durham S.R. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1139–1151. doi: 10.1111/cea.12780.
7. Sin B., Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):106–114. doi: 10.1513/pats.201008-057RN.
8. Baroody F.M. Nonallergic Rhinitis: Mechanism of Action. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):279–287. doi: 10.1016/j.jiac.2015.12.005.
9. Greiwe J., Bernstein J.A. Nonallergic Rhinitis: Diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):289–303. doi: 10.1016/j.jiac.2015.12.006.
10. Krivopalov A.A., Shervashidze S.V., Shatalov V.A. Treatment and prevention of acute respiratory viral infection from the position of an otorhinolaryngologist. *RMZH = RMJ*. 2017;(23):1731–1733. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Lechenie_i_profilaktika_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii_s_poziciei_vracha-otorinolaringologa/.
11. Boulay M.E., Morin A., Laprise C., Boulet L.P. Asthma and rhinitis: what is the relationship? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(5):449–454. doi: 10.1097/ACI.0b013e328357cc32.
12. Empey D.W., Medder K.T. Nasal decongestants. *Drugs*. 1981;21(6):438–443. doi: 10.2165/00003495-198121060-00003.
13. Mortuaire G., de Gabory L., François M., Massé G., Bloch F., Brion N. et al. 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):137–144. doi: 10.1016/j.anorl.2012.09.005.
14. Corboz M.R., Rivelli M.A., Mingo G.G., McLeod R.L., Varty L., Jia Y., Hey J.A. Mechanism of decongestant activity of α_2 -adrenoceptor agonists. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(3):449–454. doi: 10.1016/j.pupt.2007.06.007.
15. Krause H.F. Antihistamines and decongestants. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;107(6 Pt 2):835–840. doi: 10.1177/019459989210700604.2.
16. Eskiizmir G., Hırçın Z., Özyurt B., Unlü H. A comparative analysis of the decongestive effect of oxymetazoline and xylometazoline in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(1):19–23. doi: 10.1007/s00228-010-0941-z.
17. Ciprandi G., Klersy C., Ameli F., Cirillo I. Clinical assessment of a nasal decongestion test by visual analog scale in allergic rhinitis. *Am J Rhinol*. 2008;22(5):502–505. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3214.
18. Laccourreye O., Werner A., Giroud J.P., Couloigner V., Bonfils P., Bondon-Guitton E. Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(1):31–34. doi: 10.1016/j.anorl.2014.11.001.
19. Nosulya E.V. Medically-induced rhinitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(3):84–90. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201782384-90.
20. Doshi J. Rhinitis medicamentosa: what an otolaryngologist needs to know. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(5):623–625. doi: 10.1007/s00405-008-0896-1.
21. Druce H.M., Ramsey D.L., Karnati S., Carr A.N. Topical nasal decongestant oxymetazoline (0.05%) provides relief of nasal symptoms for 12 hours. *Rhinology*. 2018;56(4):343–350. doi: 10.4193/Rhin17.150.
22. Karpova E.P., Baratashvili A.D. Phenotypic classification of rhinitis and major treatment approaches. *RMZH = RMJ. Medical Review*. 2019;(8):33–36. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Fenotipicheskaya_klassifikaciya_rinitov_i_osnovnye_principy_terapii/#ixzz6VebhWWbQ.
23. Yoo J.K., Seikaly H., Calhoun K.H. Extended use of topical nasal decongestants. *Laryngoscope*. 1997;107(1):40–43. doi: 10.1097/00005537-199701000-00010.
24. Covington T.R., Pau A.K. Oxymetazoline: A Monograph. *Am Pharm*. 1985;25(5):21–26. doi: 10.1016/s0160-3450(16)32692-7.

Информация об авторах:

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: lorent1@mail.ru

Мирошник Нина Александровна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: mirnino@yandex.ru

Рябинин Владлен Алексеевич, к.м.н., доцент, профессор кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: vladolus@yandex.ru

Николаева Юлия Олеговна, аспирантка кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: yu.o.nikolaeva@gmail.com

Information about the authors:

Andrey Yu. Ovchinnikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: lorent1@mail.ru

Nina A. Miroshnik, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: mirnino@yandex.ru

Vladlen A. Ryabinin, Cand. of Sci. (Med.), Docent of Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: vladolus@yandex.ru

Yulia O. Nikolaeva, graduate student, Postgraduate of Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: yu.o.nikolaeva@gmail.com

Инфралабиринтная холестеатома пирамиды височной кости (обзор литературы)

Х.М. Диаб^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5337-3239, e-mail: hasandiab@mail.ru

О.С. Панина^{1✉}, ORCID: 0000-0002-5177-4255, e-mail: dr.panina@gmail.com

О.А. Пашчинина¹, ORCID: 0000-0002-7188-3280, e-mail: OlgaP83@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117197, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

В данной статье проведен анализ литературы, посвященной холестеатоме пирамиды височной кости с инфралабиринтным распространением. Уделено внимание этиологии и клинической картине заболевания, рассмотрены существующие классификации. Все современные классификации делят холестеатому, располагающуюся под лабиринтом, на две большие группы: инфралабиринтную и инфралабиринтную апикальную, что недостаточно для определения алгоритма выбора хирургической тактики. Детально разобраны наиболее используемые хирургические доступы к инфралабиринтной области и латеральному основанию черепа (инфралабиринтный и инфракохлеарный, субтотальная петрозэктомия, доступ с сохранением лицевого нерва в костном мостике, группа транскохлеарных доступов, инфратемпоральные и транслабиринтные доступы). Описаны возможные варианты завершения операции (тимпанопластика или закрытие наружного слухового прохода наглухо). Выполнено сравнение результатов работ разных авторов начиная с 1990 г., в которых инфралабиринтная холестеатома была выделена как отдельный класс. Всего было проанализировано 16 публикаций, исходя из типа использованной классификации, общего количества случаев с инфралабиринтным вариантом распространения холестеатомы, типа хирургического доступа, выявленных осложнений и частоты рецидивирования. Общее количество пациентов составило 141 человек, у 84 из которых была инфралабиринтная (59,6%), у 57 (40,4%) – инфралабиринтная апикальная холестеатома. Наиболее частыми вариантами операции были субтотальная петрозэктомия, транскохлеарный доступ в разных вариациях и transotic approach. Уровень рецидивирования составил от 0 до 29%. В данной работе определены требующие внимания нерешенные вопросы, целесообразность разработки новой классификации инфралабиринтной холестеатомы и алгоритма хирургического лечения.

Ключевые слова: инфралабиринтная холестеатома, транскохлеарный доступ, инфратемпоральный доступ, хирургия латерального основания черепа, холестеатома пирамиды височной кости.

Для цитирования: Диаб Х.М., Панина О.С., Пашчинина О.А. Инфралабиринтная холестеатома пирамиды височной кости (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020;(16):140–149. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-140-149.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Infralabyrinthine petrous bone cholesteatoma (literature review)

Khassan M. Diab^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5337-3239, e-mail: hasandiab@mail.ru

Olga S. Panina^{1✉}, ORCID: 0000-0002-5177-4255, e-mail: dr.panina@gmail.com

Olga A. Pashchinina¹, ORCID: 0000-0002-7188-3280, e-mail: OlgaP83@mail.ru

¹ Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

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

Abstract

A literature review on the infralabyrinthine petrous bone cholesteatoma (PBC) was presented in this article. Attention is paid to etiology and clinical symptoms of the disease, classifications. All modern classifications divide cholesteatoma with localization under the labyrinth into two big groups: infralabyrinthine and infralabyrinthine apical. This is not enough to determine the algorithm of surgical tactic of these patients. The most used approaches to the infralabyrinthine area and lateral skull base were analyzed (infralabyrinthine and infracochlear, subtotal petrosectomy, transotic approach, group of transcochlear approaches, infratemporal and translabyrinthine approaches). Possible variants of the surgery ending are described (tympanoplasty or "cul-de-sac" closure). Comparison of the results of different authors, starting from 1990, in which the infralabyrinthine cholesteatoma was distinguished as a separate class was carried out. 16 publications were analyzed based on the type of used classification, the total number of cases with infralabyrinthine cholesteatoma, the type of surgical approach, the complications and recurrence rate. The total number of patients was 141, 84 with infralabyrinthine (59,6%), 57 (40,4%) with infralabyrinthine apical PBC. The most common type of surgery were subtotal petrosectomy, transcochlear approach in different variations and transotic approach. The recurrence rate ranged from 0 to 29%. This paper identifies unresolved issues, the necessity of new classification and algorithm of surgical management based on it.

Keywords: infralabyrinthine cholesteatoma, transcochlear approach, infratemporal approach, lateral skull base surgery, petrous bone cholesteatoma.

For citation: Diab Kh.M., Panina O.S., Pashchinina O.A. Infralabyrinthine petrous bone cholesteatoma (literature review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):140–149. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-140-149.

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

ВВЕДЕНИЕ

Холестеатома пирамиды височной кости представляет из себя эпидермальную кисту, которая является результатом бесконтрольного роста ороговевающего плоскоклеточного эпителия и занимает каменистую часть височной кости [1]. Частота встречаемости холестеатомы: у детей 3 на 100 000; 9,2 на 100 000 взрослых (при этом в 1,4 раза чаще у мужчин), что в целом составляет 4–9% от всех патологических образований данной локализации [2, 3].

По происхождению она может быть врожденной, приобретенной, ятрогенной. Врожденная холестеатома пирамиды височной кости объясняется персистенцией фетальных эктодермальных клеток в пирамиде височной кости или в среднем ухе, где она со временем растет, распространяется в разные отделы пирамиды височной кости [4]. При этом барабанная перепонка остается интактной и эпизоды отореи, характерные для ХГСО, отсутствуют. Врожденная холестеатома считается достаточно редкой патологией [5–7]. Частота встречаемости составляет 0,12 на 100 000 населения, но реальные цифры выше, учитывая тот факт, что возможно формирование вторичных перфораций барабанной перепонки вследствие патологического процесса. В таких случаях чаще всего клиницистами путается причина со следствием и устанавливается диагноз хронического отита, осложненного холестеатомой. Приобретенная холестеатома развивается вследствие инвазии эпидермиса в результате ретракции (первичная приобретенная холестеатома) или перфорации барабанной перепонки (вторичная приобретенная холестеатома) на фоне хронического гнойного среднего отита (ХГСО). Распространенность ХГСО чрезвычайно высока и варьируется в диапазоне 8,4–40,0 случая на тысячу населения. Во всем мире от 1,5 до 4,0% населения страдает от данного заболевания [8]. В структуре лор-заболеваний доля ХГСО достигает 15–23%, а по данным разных авторов, частота развития холестеатомы вследствие хронического отита занимает от 19 до 63% [9–11]. Ятрогенная холестеатома развивается вследствие хирургического лечения туботимпанальной формы ХГСО или после травмы височной области [3, 12].

Холестеатома пирамиды височной кости (ПВК) имеет тенденцию к агрессивному разрушению костных структур пирамиды височной кости, ската, клиновидной пазухи, носоглотки, подвисочной ямки, иногда сопровождается интрадуральным распространением [13–15]. Врожденный процесс имеет тенденции к большей степени деструкции, что связано с возможным длительным бессимптомным течением и начальными манифестациями у людей молодого и среднего возраста с грубых клинических симптомов (дисфункции лицевого нерва, глухоты, интракраниальных осложнений), в отличие от пациентов с гнойным хроническим отитом, страдающих периодическими отореей и находящихся под постоянным амбулаторным наблюдением лор-врачей по месту жительства.

На предоперационном этапе пациентам с холестеатомой ПВК в обязательном порядке проводится полное отоларингологическое, в т. ч. и аудиологическое, обследование, оценка

функции лицевого и других черепно-мозговых нервов, т. к. от их состояния во многом будет зависеть объем хирургического вмешательства. Основное значение в диагностике холестеатомы пирамиды височной кости принадлежит объективным методам исследования: компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в T1, T2, DWI-режимах (B1000) режимах [16]. Особое значение МРТ получила в связи с ростом числа закрытых техник (облитерация послеоперационной полости и закрытие НСП *cul de sac*) и невозможностью оценки послеоперационной полости при осмотре. В случае протяженного контакта холестеатомы с магистральными сосудами и возможной необходимости интраоперационного перекрытия просвета сигмовидного синуса необходимо выполнение любого контрастного исследования на предоперационном этапе (КТ, МРТ с контрастом, прямая ангиография либо МРТ в режиме МРА (ToF, PC, 4D)), чтобы оценить достаточность венозного оттока по контрлатеральной стороне [17].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Впервые деление холестеатомы височной кости на различные типы (супралабиринтный и инфралабиринтный апикальный) было предложено Ugo Fish в 1977 г. [18]. Дополнительный транслабиринтный класс был предложен L.J. Bartels в 1991 г. [19]. Однако эти классификации не нашли широкого отражения в литературе. В клинической практике наиболее широко используются классификации M. Sanna (1993 г. и модификация 2011 г.) и D. Moffat и W. Smith от 2008 г., которые точкой отсчета считают отношение патологического очага к структурам внутреннего уха и формально делят височную кость на два этажа (верхний и нижний). Согласно классификации M. Sanna существует 5 классов: I – супралабиринтная; II – инфралабиринтная; III – инфралабиринтная апикальная; IV – массивная; V – апикальная – и 3 подкласса, которые являются уточняющими и добавляются к номеру класса при наличии: холестеатома ската (С), холестеатома с распространением в клиновидный синус (S), холестеатома носоглотки (R) [3, 20]. Классификация D. Moffat и W. Smith, в отличие от M. Sanna, дополнительно разделила супралабиринтные холестеатомы на простую супралабиринтную и супралабиринтную апикальную. Была выделена массивная лабиринтная апикальная холестеатома, однако взгляд на инфралабиринтную холестеатому не изменился [21].

Соответственно обеим этим классификациям инфралабиринтная холестеатома локализуется в гипотимпануме, может распространяться вперед по инфралабиринтному ячеистому тракту к вертикальному отделу внутренней сонной артерии (ВСА), подвисочной ямке; сзади к задней черепной ямке и сигмовидному синусу (СС); медиально доходить до основания внутреннего слухового прохода (ВСП) и ската; вниз до яремного отверстия, вовлекая в процесс луковичу яремной вены (ЛЯВ) и нижние черепно-мозговые нервы (IX/X/XI), канал подъязычного нерва, мышечек затылочной кости. При распространении процесса во внутреннее ухо часто развивается

глубокая сенсоневральная тугоухость. Функция лицевого нерва у таких пациентов чаще не нарушена. Инфралабиринтная апикальная холестеатома отличается от предыдущего класса более значительными повреждениями вершины пирамиды с вовлечением ската в верхних и средних отделах, каменисто-клиновидного сочленения, клиновидной пазухи, горизонтального отдела ВСА, в исключительно редких случаях – носоглотки. Однако, несмотря на то, что эти классификации всемирно приняты, стоит отметить, что в реальной практике границы между различными типами бывают стерты в связи с отсутствием четких границ между отдельными частями височной кости, их воздухоносными клеточными трактами и плавным переходом одного типа в другой. Это затрудняет классификацию патологического процесса, что может менять статистику, а знание расположения патологического процесса под или над лабиринтом недостаточно для выбора оптимального хирургического доступа.

Оба типа инфралабиринтной холестеатомы встречаются реже остальных типов и занимают приблизительно от 15 до 20% всех случаев, однако представляют особый клинический интерес в связи со сложностью строения занимаемой анатомической области, хирургических подходов и возможностью развития осложнений, снижающих качество жизни (снижение слуха, парез мимической мускулатуры лица, боли в половине лица, дисфункция нижних черепных нервов) или непосредственно угрожающих жизни (формирование экстра-/интракраниальных абсцессов, синус-тромбоза, менингита, сепсиса) [22].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на то что продолжают активные исследования по изучению патогенеза развития холестеатомы и поиски препаратов для лечения (преимущественно на основе клеточной инженерии), способных ингибировать процесс, на сегодняшний день консервативное лечение данного заболевания неэффективно [23]. Поэтому лечение холестеатомы исключительно хирургическое. Данные мировой литературы освещают целый ряд хирургических доступов к инфралабиринтной зоне и области вершины пирамиды, часть из которых можно отнести к щадящим, другие – к широким доступам к латеральному основанию черепа, сопровождающимся удалением всех костных структур височной кости, внутреннего уха, транслокацией лицевого нерва. Золотой стандарт хирургического доступа в общемировой практике отсутствует, что отчасти связано с разнообразием анатомических особенностей каждого конкретного пациента, стелющимся характером процесса. Выбор хирургической тактики лечения основывается на локализации и распространенности процесса, предоперационном уровне слуха, функции лицевого нерва, нижних черепно-мозговых нервах [20, 21]. Понимание взаимоотношений костных структур и позиции сосудисто-нервных пучков пирамиды височной кости играет ключевую роль в осуществлении данных подходов. Анализ зарубежных источников, описывающих пациентов с инфралабиринтной холестеатомой (см. ниже),

показал, что имеется значительное расхождение в названиях и множество модификаций базовых доступов. Материал по теме холестеатомы пирамиды височной кости в отечественной литературе освещен крайне скудно, в основном представляя описания отдельных клинических случаев или коротких серий без уточнения используемых доступов (трансмастоидальный доступ для всех типов процессов) [24, 25]. Также обращает на себя внимание отсутствие общей русскоязычной номенклатуры доступов к зоне под лабиринтом, области яремного отверстия и вершине пирамиды, что упростило бы возможность сравнения результатов лечения, проведенного разными авторами, частоту осложнений и рецидивирования при проведении разных доступов и позволило бы сформулировать рекомендации по тактике хирургического лечения.

Ниже будут приведены классические варианты доступов, которые большинством авторов используются как базовые для санации инфралабиринтной холестеатомы и модифицируются в зависимости от клинко-анатомических особенностей процесса и предпочтений оперирующего хирурга.

ИНФРАЛАБИРИНТНЫЙ И ИНФРАКОХЛЕАРНЫЙ ДОСТУПЫ

Инфралабиринтный клеточный тракт напрямую ведет к вершине пирамиды височной кости – это было использовано для моделирования дренирующих операций инфралабиринтным и инфракохлеарным доступами, преимущественно при холестеариновой гранулеме [26]. Границами инфралабиринтного доступа сверху является задний полукружный канал, снизу ЛЯВ и сигмовидный синус, спереди – лицевой нерв. При этом основной сложностью при выполнении инфралабиринтного доступа считается высокое стояние ЛЯВ, что в 1990-х – начале 2000-х приводило к утверждениям разных авторов о невозможности проведения инфралабиринтного доступа более чем в 50% случаев [27, 28]. Позднее было выявлено только два фактора, при которых выполнение доступа невозможно: полное отсутствие воздухоносных клеток между лицевым нервом и ЛЯВ или их отсутствие между улиткой и ЛЯВ [28, 29]. Доступ может быть расширен в 73% случаев при компрессии луковицы яремной вены (Surgicell или костным воском) без ее полной окклюзии. Расстояние между ЛЯВ и улиткой менее 2,6 мм делает проведение доступа невозможным [28]. В случае инфралабиринтной холестеатомы высокое стояние ЛЯВ, напротив, может быть положительной особенностью, формируя естественную границу распространения процесса в передние отделы пирамиды. Сам же инфралабиринтный ретрофациальный доступ способен активно использоваться при преимущественной локализации холестеатомы под лабиринтом. Для санации гипотимпанума возможно дополнение его задней тимпанотомией, таким образом, санация будет производиться с трех точек (трансканально, через заднюю тимпаностому и ретрофациально).

Инфракохлеарный доступ выполняется через ретро-аурикулярный разрез после широко произведенной каналоластики. Границами инфракохлеарного доступа являются улитка, ЛЯВ, лицевой нерв, вертикальная часть ВСА [30]. Идентификация этих структур – ключ к безопасному выполнению доступа. Гипотимпанум открывается благодаря максимальному снятию костного навеса передней и нижней стенок наружного слухового прохода до идентификации верхушки ЛЯВ и канала ВСА. Ход барабанной струны прослеживается книзу и назад до уровня отхождения от лицевого нерва – это задняя граница доступа. Верхняя граница проходит немного ниже уровня круглого окна для предотвращения вскрытия просвета улитки. В случае хирургии холестеатомы пирамиды височной кости модификация этого доступа с использованием эндоскопической техники может быть выполнена при сохраненной слуховой функции у пациентов с локализацией инфралабиринтной холестеатомы, преимущественно кпереди от мастоидального отдела лицевого нерва под улиткой. Однако чаще всего сохранить заднюю стенку НСП не представляется возможным и элементы инфракохлеарного доступа выполняются после формирования радикальной полости.

СУБТОТАЛЬНАЯ ПЕТРОЗЭКТОМИЯ

Она может быть как отдельным хирургическим вмешательством, так и одним из шагов при осуществлении множества других доступов к латеральному основанию черепа. Термин «субтотальная петрозэктомия» был введен U. Fish в 1965 г. Техника «облитерация сосцевидного отростка, среднего уха, наружного слухового прохода» описана Cocker в 1986 г., однако именно U. Fish в 1988 г. в книге «Микрохирургия латерального основания черепа» определил различия между субтотальной петрозэктомией и остальными стандартными доступами [31, 32]. В современной версии выделяются следующие этапы субтотальной петрозэктомии: 1) закрытие наружного слухового прохода наглухо; 2) радикальная антромастоидотомия с полным удалением патологического процесса и эпителия полостей среднего уха; 3) экзентерация клеток сосцевидного отростка, перисигмовидных, перилабиринтных, перифациальных клеток, гипотимпанума, скелетизации костной капсулы лабиринта, канала лицевого нерва, твердой мозговой оболочки средней и задней черепной ямок с сохранением стекловидной костной пластинки; 4) облитерация слуховой трубы; трепанационной полости аутожиром. Консервативность и максимальное сохранение анатомических структур отличают субтотальную петрозэктомию от других доступов к вершине пирамиды височной кости, латеральному основанию черепа.

ДОСТУП С СОХРАНЕНИЕМ ЛИЦЕВОГО НЕРВА В КОСТНОМ МОСТИКЕ

Другим часто используемым доступом при инфралабиринтном и инфралабиринтном апикальном распро-

странении холестеатомы является transotic approach, описанный U. Fish в 1978 г. В этом доступе удаляется наружный слуховой проход и структуры среднего уха, проводится расширенная мастоидэктомия без транслокации канала лицевого нерва, вскрытие полукружных каналов (за исключением передней части ампул верхнего и латерального полукружных каналов); удаление улитки, синусов гипотимпанума и инфралабиринтного клеточного тракта до верхушки ПВК с завершением операции облитерацией образованной полости и закрытием наглухо наружного слухового прохода [32]. Плюсами данной методики является сохранение мастоидального сегмента лицевого нерва в костном мостике, что практически нивелирует возможность развития пареза мимической мускулатуры, облегчает проведение ревизионных операций. К сожалению, при холестеатоме пирамиды височной кости лицевой нерв крайне редко не вовлечен в патологический процесс [33] и выполнение данной методики ограничено, хотя к этому стоит стремиться. Недостатками данной методики являются высокий риск травмы внутреннего слухового прохода, избыточная агрессивность – удаление полукружных каналов при отсутствии их вовлеченности в холестеатомный процесс.

ТРАНСКОХЛЕАРНЫЕ ДОСТУПЫ

В 1976 г. W.F. House и W.E. Hitselberger предложили способ хирургической санации, включающий удаление улитки с расширением доступа к верхушке пирамиды височной кости (transcochlear approach to the petrous apex and clivus), который впоследствии был доработан D.E. Brackmann, W. Pellet, M. Sanna [34–36]. Фактически для преодоления ограничений транслабиринтного доступа (кпереди стволом лицевого нерва в мастоидальном сегменте, невозможность удаления патологического процесса кпереди от ВСП, вокруг ВСА, передних отделов основания черепа) была предложена транслокация лицевого нерва назад и обнажение каменистой части ВСА. Первым этапом производится лабиринтэктомия, идентификация ВСП, затем выполняется полная декомпрессия лицевого нерва от шиловосцевидного отверстия до лабиринтной части и транслокация его кзади, удаление улитки с расширением в сторону к верхушке пирамиды височной кости. Верхней границей этого доступа является верхний каменистый синус, нижней – нижний каменистый синус, впереди – область каменистой части ВСА, а верхушка треугольника – тотчас ниже Meckel's cave. Выделяют 4 типа «чрезулитковых доступов» в зависимости от распространенности [37]. Базовый транскохлеарный доступ типа А чаще всего используется при холестеатоме ПВК и показан при патологии, вовлекающей средний скат и пирамиду височной кости кпереди от внутреннего слухового прохода. Основными недостатками данного доступа в любой модификации являются потеря остатков слуха и снижение функции лицевого нерва разной степени тяжести (чаще восстановление происходит до III степени по шкале House – Brackmann).

Осложнениями в послеоперационном периоде могут быть также вестибулярные нарушения, отолитовая или назальная ликворея, временный парез черепно-мозговых нервов (VII, IX, X, XI, XII), а также общие осложнения: воспалительный процесс, кровоотечение, цереброваскулярные катастрофы [38, 39].

ИНФРАТЕМПОРАЛЬНЫЕ ДОСТУПЫ ТИПА А И В

U. Fish в 1978 г. описал несколько доступов к инфратемпоральной ямке для наиболее удобного подхода к экстрадуральной патологии, вовлекающей подвисочную ямку, верхушку пирамиды и область среднего ската. Существует 4 типа (А, В, С, D), наиболее используемые в хирургии уха, – инфратемпоральные доступы типа А и В [32]. Тип А и его модификации используются для инфралабиринтной патологии, расположенной медиальнее лицевого нерва в мастоидальном отделе с распространением в яремное отверстие, вершину пирамиды височной кости (при этом улитка может быть интактна) [40]. На подготовительном этапе выделяется ствол лицевого нерва и его ветви на выходе из височной кости и в околоушной слюнной железе, отсекается заднее брюшко двубрюшной и грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Выполняется радикальная антростома, лицевой нерв скелетизируется от шилососцевидного отверстия (ШСО) до коленчатого ганглия (КГ) и с мягкими тканями из ШСО перемещается вперед до уровня КГ [41]. Удаляется шиловидный отросток, клетки инфралабиринтного ячеистого тракта, тимпанальная часть височной кости, идентифицируется водопровод улитки (ориентир для *n. glossopharyngeus*), обнажается вертикальный отдел ВСА и интрауглярный гребень, выполняется основной этап операции. Инфратемпоральный доступ типа В позволяет проводить санацию вершины пирамиды височной кости, ската, горизонтальной интратемпоральной порции ВСА (C2). Патологические процессы, располагающиеся кпереди от наружного слухового прохода, могут быть достигнуты без транслокации лицевого нерва в отличие от многих других транспетрозальных доступов, минимизируя шанс развития пареза. После выполнения заушного разреза проводится идентификация ствола лицевого нерва и его лобной ветви на выходе из височной кости и в околоушной слюнной железе. Выполняется мобилизация височной мышцы, временное удаление скулового отростка. Далее проводится субтотальная петрозэктомия, вскрытие клеток инфралабиринтного ячеистого тракта, идентификация и обнажение вертикального отдела ВСА (C1), удаление тимпанальной кости, отведение головки нижней челюсти. Нейроваскулярные отверстия основания черепа, такие как отверстие канала ВСА, овальное отверстие, остистое отверстие, рваное отверстие, являются анатомическими ориентирами, а ВСА, а. *meningeamedia* и *n. mandibularis* – ключевыми структурами области. Оболочечная артерия коагулируется. Скелетизация ВСА в области горизонтального отдела (C2) позволяет получить доступ к скату и вершине ПВК. К осложнениям в

послеоперационном периоде после выполнения инфратемпоральных доступов относятся частичный (лобная ветка) или полный парез мимической мускулатуры лица со стороны операции из-за травмы или перерастяжения ретрактором лицевого нерва, атрофия височной мышцы, дисфункция ВНЧС, отсутствие чувствительности или нейропатические боли в лице, языке или слабость мышц лица [17].

ТРАНСЛАБИРИНТНЫЙ ДОСТУП

Основной доступ к ВСП и мостомозжечковому углу, при котором лицевой нерв можно контролировать на всем протяжении от ШСО, позволяет не повредить его [42]. На первых этапах проводится расширенная антростома, скелетизируется лицевой нерв. Далее выполняется последовательное спиливание латерального, заднего, верхнего полукружных каналов, вскрытие преддверия, определение проекции ВСП. Его верхняя граница соответствует ампуле верхнего полукружного канала, нижняя – ампуле заднего полукружного канала. Большое значение для удобства манипуляции имеет максимальное удаление кости над ВСП параллельно средней черепной ямке и под ВСП до ЛЯВ и СС. В случае холестеатомы пирамиды височной кости преимущественно выполняется при вовлечении ВСП на значительном протяжении и глухоте. К осложнениям транслабиринтного доступа относятся ликворея, формирование гематомы субдурально или скопление в ММУ при вскрытии твердой мозговой оболочки [43].

ЗАВЕРШЕНИЕ ОПЕРАЦИИ

Возможно два принципиальных варианта завершения оперативного вмешательства: тимпанопластика или закрытие наружного слухового прохода наглухо. При сохраненной слуховой функции чаще выполняется тимпанопластика и реконструкция цепи слуховых косточек аутохрящевой колумеллой или титановым протезом. Формирование полости, с одной стороны, дает возможность отохирургу заподозрить рецидив при отомикроскопии в отдаленном периоде, с другой стороны, большие полости требуют постоянного амбулаторного наблюдения и ухода. По данным зарубежной литературы, при выполнении доступов к латеральному основанию черепа в большинстве случаев вариантом выбора окончания вмешательства является облитерация трепанационной полости жиром или мышцей и слепое закрытие наружного слухового прохода, а не доступ открытым способом. Впервые техника облитерации полости мышцей на питающей ножке была предложена J.H. Rambo [44]. В 1976 г. R.R. Gasek описал технику непосредственно закрытия слухового прохода, слуховой трубы наглухо и облитерацию полости аутожиром [45]. G.M. Pyle и R. Wiet в 1991 г. впервые сравнили открытую технику ведения и облитерацию послеоперационной полости [46]. Закрытие наружного слухового прохода *cul-de-sac* и облитерация полости аутожиром защищает важные анатомические

структуры вскрытой височной кости, несомненно, имеет преимущество в легкости послеоперационного ведения, однако может успешно скрывать рецидив холестеатомы или резидуальную болезнь. Ежегодный контроль МРТ в DWI-режиме как минимум в течение первых 5 лет после операции на данный момент фактически является стандартом [20].

ОБЗОР ИСТОЧНИКОВ, ВКЛЮЧАЮЩИХ В СЕБЯ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ИНФРАЛАБИРИНТНОЙ ХОЛЕСТЕАТОМОЙ

В обзор литературы были включены все авторы, опубликовавшие в своих сериях данные о холестеатоме пирамиды височной кости с инфралабиринтным распространением с 1990 г. (Pubmed, ELibrary). В случае наличия нескольких публикаций по данной теме из одного учреждения учитывалась последняя публикация. Всего было проанализировано 16 публикаций, исходя из типа использованной классификации, общего количества случаев с инфралабиринтным вариантом распространения

холестеатомы, типа хирургического доступа, выявленных осложнений и частоты рецидивирования. Общее количество пациентов составило 141 человек, у 84 из которых была инфралабиринтная (59,6%), у 57 (40,4%) – инфралабиринтная апикальная холестеатома. Исследования, в которых не разделены пациенты с инфралабиринтной холестеатомой от пациентов с супралабиринтной, не были включены. Инфралабиринтная холестеатома относится к числу редких патологий, наибольшая выборка пациентов (32) представлена из центра Gruppo Otologico (Италия), ведущего свою статистику с 1979 г. Единая хирургическая тактика при инфралабиринтной холестеатоме отсутствует. Наиболее частыми вариантами операции были субтотальная петрозэктомия, транскохлеарный доступ в разных вариациях и transotic approach. Во всех опубликованных источниках выполнялись разные доступы. Хирургические аспекты санации холестеатомы в таких экстраобластях, как нижние отделы ската, мыщелок затылочной кости, освещены недостаточно. Результаты представлены в *табл.*

- **Таблица.** Сравнение результатов серий работ, в которых приведены случаи инфралабиринтного распространения холестеатомы
- **Table.** Comparison of the results of series of papers, which presented cases of intralabyrinthine spread of cholesteatoma

Исследование, общее n случаев	Классификация	Всего инфралабиринтных холестеатом	Тип процесса (инфралаб./инфралаб. апикальная)	Хирургический доступ	Осложнения	Рецидив
Grayeli et al. [47], 2000 (n = 19)	Fish	8	Инфралаб. – 3 (16%) Инфралаб. апикальная – 5 (26%)	И: TO – 1; STP – 2; И-А: RtL – 1; TL – 4	Паралич ЛН: 3 (16%) Ликворея: 2 (11%)	2 (11%)
Pareschi et al. [48], 2001 (n = 25)	Pareschi	1	Инфралаб. – 1 (4%) Инфралаб. апикальная – 0	IFTA A/B – 1	Парез ЛН: 11 (44%)	1 (4%)
Magliulo [49], 2006 (n = 53)	Sanna	19	Инфралаб. – 15 (29%) Инфралаб. апикальная – 4 (8%)	И: STP – 12; TO – 3; И-А: STP – 1; TO – 2; IFTA-B или IFTA; A/B – 1	Ликворея: 3 (6%)	4 (8%)
Moffat et al., 2008 (n = 21)	Moffat-Smith	4	Инфралаб. – 1 (2%) Инфралаб. апикальная – 3 (7%)	И: STP – 1; И-А: STP – 3	Ликворея: 4 (9%) Тромбоз глубоких вен: 1 (2%)	2 (5%)
Aubry et al. [50], 2010 (n = 28)	Sanna	10	Инфралаб. – 6 (21%) Инфралаб. апикальная – 4 (14%)	И: TO – 1; MTC – 1; TL – 4; И-А: TO – 3; MCF + MTC – 1	Временный гемипарез и ухудшение функции VI нерва: 1 (4%)	8 (29%)
Senn et al. [51], 2011 (n = 21)	Sanna	4	Инфралаб. – 2 (10%) Инфралаб. апикальная – 2 (10%)	STP + IA – 4; 90% – операция завершалась тимпанопластикой	Ликворея: 1 (5%) XII-V анастомоз: 1 (5%)	4 (19%)
Alvarez et al. [52], 2011 (n = 35)	Sanna	12	Инфралаб. – 12 (34%) Инфралаб. апикальная – 0	И: TL/TC – 3; MRM – 4	-	4 (11%)
Tutar et al. [53], 2013 (n = 34)	Sanna	7	Инфралаб. – 3 (9%) Инфралаб. апикальная – 4 (12%)	И: TO – TL – 3; И-А: TL – 4	Паралич ЛН: 2 (6%) Ликворея: 3 (8%) Менингит: 1 (2%) Абсцесс мозга: 1 (2%) Глухота: 1 (2%)	2 (5%)
Kim et al. [54], 2014 (n = 31)	Sanna	1	Инфралаб. – 0 Инфралаб. апикальная – 1 (3%)	И-А: TM – 1	Инфекция – 4 (13%) Головокружение – 1 (3)	1 (3%)
Cazzador et al. [55], 2016 (n = 1)		1	Инфралаб. – 1	И: STP + endoscopic assist – 1	-	?
Danesi et al. [22], 2016 (n = 81)	Sanna	16	Инфралаб. – 10 (12%) Инфралаб. апикальная – 6 (7%)	И: TO – 1; MTCA – 1; MTCA-B – 1; TL – 2; STP – 3; LP – 1; RL – 1; И-А: MTCA/B – 2; STP – 1; SEA – 1; IFTA-B – 2	-	21 (26%)

- Таблица. (окончание)
● Table. (end)

Исследование, общее n случаев	Классификация	Всего инфралабиринтных холестеатом	Тип процесса (инфралаб./инфралаб. апикулярная)	Хирургический доступ	Осложнения	Рецидив
Prasad et al. [4], 2016 (n = 201)	Sanna	33	Инфралаб. – 18 (9%) Инфралаб. апикулярная – 15 (8%)	И: TO – 6; MTCA – 2; TL – 1; STP – 6; TM – 1; RtL + TM – 2; И-А: TO – 9; MTCA A – 2; MTCA B – 1; TL – 2; IFTA-B – 1	Менингоэнцефалоцеле – 2 (1) Ликворея и абсцесс мозга: 1 (0,5)	7 (4%)
Wang et al. [56], 2017 (n = 90)	Sanna	9	Инфралаб. – 5 (%) Инфралаб. апикулярная – 4 (%)	И: RL + TM – 2; И-А: SP – 3; TL – 1	Ликворея: 4 (4,5%) Инфекция полости – 3 (3%) Эпидуральная гематома: 1 (1%)	3 (3,4%)
Anikin et al. [22], 2017 (n = 20)	Moffat-Smith	8	Инфралаб. – 3 (15%) Инфралаб. апикулярная – 5 (25%)	И: CIRC – 3; И-А: STP + cochlea removal – 4; MRM + CICA – 1	Ликворея: 8 (40%)	1 (5%)
Диаб Х.М. и др.	Sanna	2	Инфралаб. – 1 (50%) Инфралаб. апикулярная – 1 (50%)	И: CICA – 1; И-А: CTCA – 1	-	0
Gao et al. [57], 2019 (n = 51)	Sanna	6	Инфралаб. – 3 (%) Инфралаб. апикулярная – 3 (%)	И: TO – 1; STP – 1; IFTA – 1 И-А: TL – 2; IFTA – 1	XII-VII анастомоз: 1 (2%)	0 (in total 5%)

Примечание. STP – subtotal petrosectomy; TO – transotic approach; RtL – retrolabyrinthine approach; IFTA/B – infratemporal approach A/B; MTC – modified transcochlear approach; TL – translabrynthine approach; MCF – middle cranial fossa approach; STP + IA – subtotal petrosectomy + infralabyrinthine approach; SEA – subtemporal extradural approach; MRM – modified mastoidectomy; CIRC – enlarged CWD + infracochlear approach; CIRA – combined micro, endoscopic infralabyrinthine retrofacial approach; CICA – combined infracochlear approach; CTCA – combined transcochlear approach.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфралабиринтная холестеатома является редким, но социально важным заболеванием, которое может манифестировать у пациентов молодого и среднего возраста глухотой, развитием паралича лицевого нерва, нижних черепно-мозговых нервов или интракраниальными осложнениями. В связи с отсутствием методов консервативного лечения единственный способ лечения – хирургический. Сложное анатомическое строение височной кости, взаимоотношение холестеатомы с жизненно важными сосудисто-нервными структурами, склонность к рецидивированию выводят инфралабиринтную холестеатому ПВК в один ряд с самыми сложными патологиями в отохирургии. Стандарт хирургического лечения отсутствует, а предложенные на текущий момент тактики лечения разнородны, иногда излишне агрессивны, обрекая пациента на грубую дисфункцию мимической мускулатуры. Представляет практический интерес исследование анатомических особенностей (вариативности высоты стояния луковицы яремной вены, положения канала внутренней

сонной артерии и их синтопии со структурами внутреннего уха, каналом лицевого нерва) по результатам КТ височных костей с разработкой новой классификации инфралабиринтной холестеатомы, адаптацией комбинированных транстемпоральных доступов, учитывающих выявленные особенности. Клинические случаи инфралабиринтной холестеатомы, сопровождающиеся разрушением отделов яремного отверстия, распространением в область мыщелка затылочной кости, клиновидную пазуху, также ставят перед нами задачу разработки специальных маневров для санации, в т. ч. с использованием эндоскопа. Планируемая научная работа позволит сравнить полученные результаты в исследуемых группах в зависимости от примененного хирургического доступа и подтипа хирургического процесса, предложив алгоритм выбора тактики хирургического лечения у пациентов с разными типами инфралабиринтной холестеатомы пирамиды височной кости.



Поступила / Received 16.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2020
Принята в печать / Accepted 31.08.2020

Список литературы

1. Omran A., De Denato G., Piccirillo E., Leone O., Sanna M. Petrous bone cholesteatoma: management and outcomes. *Laryngoscope*. 2006;116(4):619–626. doi: 10.1097/01.mlg.0000208367.03963.ca.
2. Olszewski E., Wagner M., Bernal-Sprekelsen M., Ebmeyer J., Dazert S., Hildmann H. et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004;261(1):6–24. doi: 10.1007/s00405-003-0623-x.
3. Sanna M., Zini C., Gamoletti R., Frau N., Taibah A., Russo A., Pisaninici E. Petrous bone cholesteatoma. *Skull Base Surg*. 1993;3(4):201–213. doi: 10.1055/s-2008-1060585.
4. Prasad S.C., Piras G., Piccirillo E., Taibah A., Russo A., He J., Sanna M. Surgical Strategy and Facial Nerve Outcomes in Petrous Bone Cholesteatoma. *Audiol Neurotol*. 2016;21(5):275–285. doi: 10.1159/000448584.
5. Levenson M.J., Michaels L., Parisier S.C., Juarbe C. Congenital cholesteatomas in children: an embryologic correlation. *Laryngoscope*. 1988;98(9):949–955. doi: 10.1288/00005537-198809000-00008.
6. Edelstein D.R., Parisier S.C. Surgical techniques and recidivism in cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am*. 1989;22(5):1029–1040. doi: 10.1016/S0030-6665(20)31375-X.
7. Potsic W.P., Samadi D.S., Marsh R.R., Wetmore R.F. A staging system for congenital cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(9):1009–1012. doi: 10.1001/archotol.128.9.1009.
8. Gates G.A. Cost-effectiveness considerations in otitis media treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114(4):525–530. doi: 10.1016/s0194-5998(96)70243-7.

9. Вольфович М.И. Хронический гнойный средний отит. М.: Медицина; 1967. 129 с.
10. Тос М. Руководство по хирургии среднего уха. Хирургия сосцевидного отростка и реконструктивные операции. Томск: Сибирский государственный медицинский университет; 2005. Т. 2. 432 с.
11. Lynrah Z.A., Bakshi J., Panda N.K., Khandelwal N.K. Aggressiveness of pediatric cholesteatoma. Do we have an evidence? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65(3):264–268. doi: 10.1007/s12070-012-0548-z.
12. Persaud R., Liang J., Michaels L., Wright A. Epidermoid formation: the potential precursor of congenital cholesteatomas. *Am J Otolaryngol.* 2006;27(1):71–71. doi: 10.1016/j.amjoto.2005.05.019.
13. Lin Y., Chen Y., Lu L.J., Qiao L., Qiu J.H. Primary cholesteatoma of petrous bone presenting as cervical fistula. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36(4):466–469. doi: 10.1016/j.anl.2008.09.006.
14. Pandya Y., Piccirillo E., Mancini F., Sanna M. Management of complex cases of petrous bone cholesteatoma. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, Laryngology.* 2010;119(8):514–525. doi: 10.1177/000348941011900803.
15. Rijuneeta, Parida P.K., Bhagat S. Parapharyngeal and retropharyngeal space abscess: an unusual complication of chronic suppurative otitis media. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;60:252–255. doi: 10.1007/s12070-008-0001-5.
16. Henninger B., Kremser C. Diffusion weighted imaging for the detection and evaluation of cholesteatoma. *World J Radiol.* 2017;9(5):217–222. doi: 10.4329/wjr.v9.i5.217.
17. Friedmann R.A., Slattery W.H., Brackmann D.E., Jose N.F., Schwartz M.S. *Lateral skull base surgery. The House Clinic Atlas.* Thieme; 2012.
18. Fisch U., Pillsbury H.C. Infratemporal fossa approach for extensive tumors of the temporal bone and base of skull. *Arch Otolaryngol.* 1979;105(2):99–107. doi: 10.1001/archotol.1979.00790140045008.
19. Bartels L.J. Facial nerve and medially invasive petrous bone cholesteatomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991;100(4):308–316. doi: 10.1177/0003489410000408.
20. Sanna M., Pandya Y., Mancini F., Sequino G., Piccirillo E. Petrous bone cholesteatoma: classification, management and review of literature. *Audiol Neurotol.* 2011;16:124–136. doi: 10.1159/000315900.
21. Moffat D., Jones S., Smith W. Petrous bone cholesteatoma: a new classification and long-term surgical outcomes. *Skull Base.* 2008;18(2):107–115. doi: 10.1055/s-2007-991112.
22. Danesi G., Cooper T., Panciera D.T., Manni V., Côté D.W. Sanna Classification and Prognosis of Cholesteatoma of the Petrous Part of the Temporal Bone: A Retrospective Series of 81 Patients. *Otol Neurotol.* 2016;37(6):787–792. doi: 10.1097/mao.0000000000000953.
23. Nagel J., Wöllner S., Schürmann M., Brotzmann V., Müller J., Greiner J.F. et al. Stem cells in middle ear cholesteatoma contribute to its pathogenesis. *Sci Rep.* 2018;8(1):6204. doi: 10.1038/s41598-018-24616-4.
24. Дяб Х.М., Дайхес Н.А., Пашинина О.А., Зухба А.Г., Панина О.С. Комбинированная техника в хирургии холестеатомы с инфралабиринтным и инфралабиринтным апикальным распространением: сравнение двух клинических случаев. *Российская оториноларингология.* 2018;6(1):130–138. doi: 10.18692/1810-4800-2018-6-130-138.
25. Аникин И.А., Хамгушкева Н.Н., Ильин С.Н., Бокучава Т.А. Санация холестеатомы пирамиды височной кости в отохирургической практике. *Вестник оториноларингологии.* 2017;82(6):24–27. doi: 10.17116/otorino201782624-27.
26. Sanna M., Dispenza F., Mathur N., De Stefano A., De Donato G. Otoneurological management of petrous apex cholesterol granuloma. *Am J Otolaryngol.* 2009;30(6):407–414. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.08.007.
27. Jacob C.E., Rupa V. Infralabyrinthine approach to the petrous apex. *Clin Anat.* 2005;18(6):423–427. doi: 10.1002/ca.20156.
28. Cömert E., Cömert A., Cay N., Tunçel U., Tekdemir I. Surgical anatomy of the infralabyrinthine approach. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(2):301–307. doi: 10.1177/0194599814527725.
29. Miller M., Pearl M.S., Wyse E., Olivi A., Francis H.W. Decompression of the Jugular Bulb for Enhanced Infralabyrinthine Access to the Petroclival Region: A Quantitative Analysis. *J Neurol Surg B.* 2016;77(03):249–259. doi: 10.1055/s-0035-1566302.
30. Giddings N.A., Brackmann D.E., Kwartler J.A. Transcanal infracochlear approach to the petrous apex. *Otolaryngol Head Neck Surgery.* 1991;104(1):29–36. doi: 10.1177/019459989110400107.
31. Coker N.J., Jenkins H.A., Fisch U. Obliteration of the middle ear and mastoid cleft in subtotal petrosectomy: indications, technique and results. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1986;95(1):5–11. doi: 10.1177/000348948609500102.
32. Fisch U. *Microsurgery of the Skull Base.* Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; 1988.
33. Yanagihara N., Matsumoto Y. Cholesteatoma in the petrous apex. *Laryngoscope.* 1981;91(2):272–278. doi: 10.1288/00005537-198102000-00016.
34. House W.F., Hitselberger W.E. The transcochlear approach to the skull base. *Arch Otolaryngol.* 1976;102(6):334–342. doi: 10.1001/archotol.1976.00780110046004.
35. House W.F., De La Cruz A., Hitselberger W.E. Surgery of the skull base: transcochlear approach to the petrous apex and clivus. *Otolaryngology.* 1978;86(5):770–779. doi: 10.1177/019459987808600522.
36. Pellet W., Cannoni M., Pech A. The widened transcochlear approach to jugular foramen tumors. *J Neurosurg.* 1988;69(6):887–894. doi: 10.3171/jns.1988.69.6.887.
37. Sanna M., Mazzoni A., Saleh E.A., Taibah A.K., Russo A. Lateral approaches to the median skull base through the petrous bone: the system of the modified transcochlear approach. *J Laryngol Otol.* 1994;108(12):1036–1044. doi: 10.1017/s0022215100128841.
38. Angeli S.I., De la Cruz A., Hitselberger W. The transcochlear approach revisited. *Otol Neurotol.* 2001;22(5):690–695. doi: 10.1097/00129492-200109000-00023.
39. De la Cruz A., Teufel K.B. Transcochlear approach to cerebellopontine angle and clivus lesions: indications, results, and complications. *Otol Neurotol.* 2009;30(3):373–380. doi: 10.1097/MAO.0b013e31819a892b.
40. Brackmann D.E. The facial nerve in the infratemporal approach. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987;97(1):15–17. doi: 10.1177/019459988709700103.
41. Leonetti J.P., Brackmann D.E., Prass R.L. Improved preservation of facial nerve function in the infratemporal approach to the skull base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;101(1):74–78. doi: 10.1177/019459988910100112.
42. House W.F. Translabyrinthine approach. In: House W.F., Luetje C.M. (eds.), *Acoustic Tumors.* Baltimore: University Park Press; 1979. Vol. 2, pp. 43–87.
43. Fayad J.N., Schwartz M.S., Slattery W.H., Brackmann D.E. Prevention and treatment of cerebrospinal fluid leak after translabyrinthine acoustic tumor removal. *Otol Neurotol.* 2007;28(3):387–390. doi: 10.1097/01.mao.0000265188.22345.d4.
44. Rambo J.H. Primary closure of the radical mastoidectomy wound: a technique to eliminate postoperative care. *Laryngoscope.* 1958;68(7):1216–1227. doi: 10.1002/lary.5540680707.
45. Gacek R.R. Mastoid and middle ear cavity obliteration for control of otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976;85(3):305–309. doi: 10.1177/000348947608500301.
46. Pyle G.M., Wiet R. Petrous apex cholesteatoma: exteriorization versus subtotal petrosectomy with obliteration. *Skull Base Surg.* 1991;1(2):97–105. doi: 10.1055/s-2008-1056988.
47. Grayeli A.B., Mosnier I., El Garem H., Bouccara D., Sterkers O. Extensive intratemporal cholesteatoma: surgical strategy. *Am J Otol.* 2000;21(6):774–781. Available at: https://journals.lww.com/otology-neurotology/Abstract/2000/11000/Extensive_Intratemporal_Cholesteatoma_Surgical.2.aspx.
48. Pareschi R., Destito D., Righini S., Falco Raucci A., Mincione A., Colombo S. Petrous bone cholesteatoma: surgical strategy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2001;21(4):220–225. Available at: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/petrous-bone-cholesteatoma-surgical-strategy>.
49. Magliulo G. Petrous bone cholesteatoma: clinical longitudinal study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:115–120. doi: 10.1007/s00405-006-0168-x.
50. Aubry K., Kovac L., Sauvaget E., Tran Ba Huy P., Herman P. Our experience in the management of petrous bone cholesteatoma. *Skull Base.* 2010;20(3):163–167. doi: 10.1055/s-0029-1246228.
51. Senn P., Haessler R., Panosetti E., Caversaccio M. Petrous bone cholesteatoma removal with hearing preservation. *Otol Neurotol.* 2011;32(2):236–241. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182001ef4.
52. Alvarez F.L., Gomez J.R., Bernardo M.J., Suarez C. Management of petrous bone cholesteatoma: open versus oblitative techniques. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:67–72. doi: 10.1007/s00405-010-1349-1.
53. Tutar H., Goksu N., Aydil U., Baştürk Tutar V., Kizil Y., Bakkal F.K., Bayazit Y.A. An analysis of petrous bone cholesteatomas treated with translabyrinthine transotic petrosectomy. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(10):1053–1057. doi: 10.3109/00016489.2013.811752.
54. Kim M.J., An Y.S., Jang M.S., Cho Y.S., Chung J.W. Hearing and facial function after surgical removal of cholesteatomas involving petrous bone. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2014;7(4):264–268. doi: 10.3342/ceo.2014.7.4.264.
55. Cazzador D., Favaretto N., Zanoletti E., Martini A. Combined Surgical Approach to Giant Cholesteatoma: A Case Report and Literature Review. *Annals of Otolaryngology & Laryngology.* 2016;125(8):687–693. doi: 10.1177/0003489416646118.
56. Wang R.Y., Han W.J., Zhang T., Shen W.D., Liu J., Dai P. et al. Petrous bone cholesteatoma: surgery approach and outcomes. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery.* 2017;52(7):517–524. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.07.008.
57. Gao Z., Gao G., Zhao W.-D., Xian-Hao J., Yu J., Dai C.-F. et al. Petrous bone cholesteatoma: our experience of 51 patients with emphasis on cochlea preservation and use of endoscope. *Acta Oto-Laryngologica.* 2019;139(7):576–580. doi: 10.1080/00016489.2019.1605455.

1. Omran A., De Denato G., Piccirillo E., Leone O., Sanna M. Petrous bone cholesteatoma: management and outcomes. *Laryngoscope*. 2006;116(4):619–626. doi: 10.1097/01.mlg.0000208367.03963.ca.
2. Olszewska E., Wagner M., Bernal-Sprekelsen M., Ebmeyer J., Dazert S., Hildmann H. et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004;261(1):6–24. doi: 10.1007/s00405-003-0623-x.
3. Sanna M., Zini C., Gamoletti R., Frau N., Taibah A., Russo A., Pasaninci E. Petrous bone cholesteatoma. *Skull Base Surg*. 1993;3(4):201–213. doi: 10.1055/s-2008-1060585.
4. Prasad S.C., Piras G., Piccirillo E., Taibah A., Russo A., He J., Sanna M. Surgical Strategy and Facial Nerve Outcomes in Petrous Bone Cholesteatoma. *Audiol Neurotol*. 2016;21(5):275–285. doi: 10.1159/000448584.
5. Levenson M.J., Michaels L., Parisier S.C., Juarbe C. Congenital cholesteatomas in children: an embryologic correlation. *Laryngoscope*. 1988;98(9):949–955. doi: 10.1288/00005537-198809000-00008.
6. Edelstein D.R., Parisier S.C. Surgical techniques and recidivism in cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am*. 1989;22(5):1029–1040. doi: 10.1016/S0030-6665(20)31375-X.
7. Potsic W.P., Samadi D.S., Marsh R.R., Wetmore R.F. A staging system for congenital cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(9):1009–1012. doi: 10.1001/archotol.128.9.1009.
8. Gates G.A. Cost-effectiveness considerations in otitis media treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114(4):525–530. doi: 10.1016/s0194-5998(96)70243-7.
9. Volfkovich M.I. *Chronic suppurative otitis media*. Moscow: Meditsina; 1967. 129 p. (In Russ.)
10. Tos M. *Manual of Middle Ear Surgery. Vol 2: Mastoid Surgery and Reconstructive Procedures*. New York: Thieme Medical Publishers; 1995.
11. Lynrah Z.A., Bakshi J., Panda N.K., Khandelwal N.K. Aggressiveness of pediatric cholesteatoma. Do we have an evidence? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;65(3):264–268. doi: 10.1007/s12070-012-0548-z.
12. Persaud R., Liang J., Michaels L., Wright A. Epidermoid formation: the potential precursor of congenital cholesteatomas. *Am J Otolaryngol*. 2006;27(1):71–71. doi: 10.1016/j.amjoto.2005.05.019.
13. Lin Y., Chen Y., Lu L.J., Qiao L., Qiu J.H. Primary cholesteatoma of petrous bone presenting as cervical fistula. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36(4):466–469. doi: 10.1016/j.anl.2008.09.006.
14. Pandya Y., Piccirillo E., Mancini F., Sanna M. Management of complex cases of petrous bone cholesteatoma. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, Laryngology*. 2010;119(8):514–525. doi: 10.1177/000348941011900803.
15. Rijneeta, Parida P.K., Bhagat S. Parapharyngeal and retropharyngeal space abscess: an unusual complication of chronic suppurative otitis media. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;60:252–255. doi: 10.1007/s12070-008-0001-5.
16. Henninger B., Kremser C. Diffusion weighted imaging for the detection and evaluation of cholesteatoma. *World J Radiol*. 2017;9(5):217–222. doi: 10.4329/wjr.v9.i5.217.
17. Friedmann R.A., Slattery W.H., Brackmann D.E., Jose N.F., Schwartz M.S. *Lateral skull base surgery. The House Clinic Atlas*. Thieme; 2012.
18. Fisch U., Pillsbury H.C. Infratemporal fossa approach for extensive tumors of the temporal bone and base of skull. *Arch Otolaryngol*. 1979;105(2):99–107. doi: 10.1001/archotol.1979.00790140045008.
19. Bartels L.J. Facial nerve and medially invasive petrous bone cholesteatomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100(4):308–316. doi: 10.1177/00034894110000408.
20. Sanna M., Pandya Y., Mancini F., Sequino G., Piccirillo E. Petrous bone cholesteatoma: classification, management and review of literature. *Audiol Neurotol*. 2011;16:124–136. doi: 10.1159/000315900.
21. Moffat D., Jones S., Smith W. Petrous bone cholesteatoma: a new classification and long-term surgical outcomes. *Skull Base*. 2008;18(2):107–115. doi: 10.1055/s-2007-991112.
22. Danesi G., Cooper T., Panciera D.T., Manni V., Côté D.W. Sanna Classification and Prognosis of Cholesteatoma of the Petrous Part of the Temporal Bone: A Retrospective Series of 81 Patients. *Otol Neurotol*. 2016;37(6):787–792. doi: 10.1097/mao.0000000000000953.
23. Nagel J., Wöllner S., Schürmann M., Brotzmann V., Müller J., Greiner J.F. et al. Stem cells in middle ear cholesteatoma contribute to its pathogenesis. *Sci Rep*. 2018;8(1):6204. doi: 10.1038/s41598-018-24616-4.
24. Diab Kh.M., Daikhes N.A., Pashchinina O.A., Zuhba A.G., Panina O.S. A Combined Approach in the Surgery of Infralabyrinthine and Infralabyrinthine Apical Cholesteatoma: the Comparison of Two Clinical Cases. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2018;6(1):130–138. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2018-6-130-138.
25. Anikin I.A., Khamgushkeeva N.N., Ilyin S.N., Bokuchava T.A. Sanation of petrous bone cholesteatoma in the otosurgical practice. *Vestnik otorinolaryngologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(6):24–27. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201782624-27.
26. Sanna M., Dispenza F., Mathur N., De Stefano A., De Donato G. Otoneurological management of petrous apex cholesterol granuloma. *Am J Otolaryngol*. 2009;30(6):407–414. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.08.007.
27. Jacob C.E., Rupa V. Infralabyrinthine approach to the petrous apex. *Clin Anat*. 2005;18(6):423–427. doi: 10.1002/ca.20156.
28. Cömert E., Cömert A., Cay N., Tunçel U., Tekdemir I. Surgical anatomy of the infralabyrinthine approach. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(2):301–307. doi: 10.1177/0194599814527725.
29. Miller M., Pearl M.S., Wyse E., Olivi A., Francis H.W. Decompression of the Jugular Bulb for Enhanced Infralabyrinthine Access to the Petroclival Region: A Quantitative Analysis. *J Neurol Surg B*. 2016;77(03):249–259. doi: 10.1055/s-0035-1566302.
30. Giddings N.A., Brackmann D.E., Kwartler J.A. Transcanal infracochlear approach to the petrous apex. *Otolaryngol Head Neck Surgery*. 1991;104(1):29–36. doi: 10.1177/019459989110400107.
31. Coker N.J., Jenkins H.A., Fisch U. Obliteration of the middle ear and mastoid cleft in subtotal petrosectomy: indications, technique and results. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1986;95(1):5–11. doi: 10.1177/000348948609500102.
32. Fisch U. *Microsurgery of the Skull Base*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; 1988.
33. Yanagihara N., Matsumoto Y. Cholesteatoma in the petrous apex. *Laryngoscope*. 1981;91(2):272–278. doi: 10.1288/00005537-198102000-00016.
34. House W.F., Hitselberger W.E. The transcochlear approach to the skull base. *Arch Otolaryngol*. 1976;102(6):334–342. doi: 10.1001/archotol.1976.00780110046004.
35. House W.F., De La Cruz A., Hitselberger W.E. Surgery of the skull base: transcochlear approach to the petrous apex and clivus. *Otolaryngology*. 1978;86(5):770–779. doi: 10.1177/019459987808600522.
36. Pellet W., Cannoni M., Pech A. The widened transcochlear approach to jugular foramen tumors. *J Neurosurg*. 1988;69(6):887–894. doi: 10.3171/jns.1988.69.6.887.
37. Sanna M., Mazzoni A., Saleh E.A., Taibah A.K., Russo A. Lateral approaches to the median skull base through the petrous bone: the system of the modified transcochlear approach. *J Laryngol Otol*. 1994;108(12):1036–1044. doi: 10.1017/s0022215100128841.
38. Angeli S.I., De la Cruz A., Hitselberger W. The transcochlear approach revisited. *Otol Neurotol*. 2001;22(5):690–695. doi: 10.1097/00129492-200109000-00023.
39. De la Cruz A., Teufert K.B. Transcochlear approach to cerebellopontine angle and clivus lesions: indications, results, and complications. *Otol Neurotol*. 2009;30(3):373–380. doi: 10.1097/MAO.0b013e31819a892b.
40. Brackmann D.E. The facial nerve in the infratemporal approach. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;97(1):15–17. doi: 10.1177/019459988709700103.
41. Leonetti J.P., Brackmann D.E., Prass R.L. Improved preservation of facial nerve function in the infratemporal approach to the skull base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;101(1):74–78. doi: 10.1177/019459988910100112.
42. House W.F. Translabyrinthine approach. In: House W.F., Luetje C.M. (eds.) *Acoustic Tumors*. Baltimore: University Park Press; 1979. Vol. 2, pp. 43–87.
43. Fayad J.N., Schwartz M.S., Slattery W.H., Brackmann D.E. Prevention and treatment of cerebrospinal fluid leak after translabyrinthine acoustic tumor removal. *Otol Neurotol*. 2007;28(3):387–390. doi: 10.1097/01.mao.0000265188.22345.d4.
44. Rambo J.H. Primary closure of the radical mastoidectomy wound: a technique to eliminate postoperative care. *Laryngoscope*. 1958;68(7):1216–1227. doi: 10.1002/lary.5540680707.
45. Gacek R.R. Mastoid and middle ear cavity obliteration for control of otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1976;85(3):305–309. doi: 10.1177/000348947608500301.
46. Pyle G.M., Wiet R. Petrous apex cholesteatoma: exteriorization versus subtotal petrosectomy with obliteration. *Skull Base Surg*. 1991;1(2):97–105. doi: 10.1055/s-2008-1056988.
47. Grayeli A.B., Mosnier I., El Garem H., Bouccara D., Sterkers O. Extensive intratemporal cholesteatoma: surgical strategy. *Am J Otol*. 2000;21(6):774–781. Available at: https://journals.lww.com/otology-neurotology/Abstract/2000/11000/Extensive_Intratemporal_Cholesteatoma__Surgical.2.aspx.
48. Pareschi R., Destito D., Righini S., Falco Raucci A., Mincione A., Colombo S. Petrous bone cholesteatoma: surgical strategy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2001;21(4):220–225. Available at: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/petrous-bone-cholesteatoma-surgical-strategy>.
49. Magliulo G. Petrous bone cholesteatoma: clinical longitudinal study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264:115–120. doi: 10.1007/s00405-006-0168-x.

50. Aubry K., Kovac L., Sauvaget E., Tran Ba Huy P., Herman P. Our experience in the management of petrous bone cholesteatoma. *Skull Base*. 2010;20(3):163–167. doi: 10.1055/s-0029-1246228.
51. Senn P., Haeusler R., Panosetti E., Caversaccio M. Petrous bone cholesteatoma removal with hearing preservation. *Otol Neurotol*. 2011;32(2):236–241. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182001ef4.
52. Alvarez F.L., Gomez J.R., Bernardo M.J., Suarez C. Management of petrous bone cholesteatoma: open versus oblitative techniques. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:67–72. doi: 10.1007/s00405-010-1349-1.
53. Tutar H., Goksu N., Aydil U., Baştürk Tutar V., Kizil Y., Bakkal F.K., Bayazit Y.A. An analysis of petrous bone cholesteatomas treated with translabrynthine transotic petrosectomy. *Acta Otolaryngol*. 2013;133(10):1053–1057. doi: 10.3109/00016489.2013.811752.
54. Kim M.J., An Y.S., Jang M.S., Cho Y.S., Chung J.W. Hearing and facial function after surgical removal of cholesteatomas involving petrous bone. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2014;7(4):264–268. doi: 10.3342/ceo.2014.7.4.264.
55. Cazzador D., Favaretto N., Zanoletti E., Martini A. Combined Surgical Approach to Giant Cholesteatoma: A Case Report and Literature Review. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2016;125(8):687–693. doi: 10.1177/0003489416646118.
56. Wang R.Y., Han W.J., Zhang T., Shen W.D., Liu J., Dai P. et al. Petrous bone cholesteatoma: surgery approach and outcomes. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 2017;52(7):517–524. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.07.008.
57. Gao Z., Gao G., Zhao W.-D., Xian-Hao J., Yu J., Dai C.-F. et al. Petrous bone cholesteatoma: our experience of 51 patients with emphasis on cochlea preservation and use of endoscope. *Acta Oto-Laryngologica*. 2019;139(7):576–580. doi: 10.1080/00016489.2019.1605455.

Информация об авторах:

Диаб Хассан Мохамад Али, д.м.н., заместитель директора по международным отношениям, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии дополнительного постдипломного образования, Федеральное государственное автономное 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: hasandiab@mail.ru

Панина Ольга Сергеевна, сотрудник научно-клинического отдела заболеваний уха и основания черепа, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: dr.panina@gmail.com

Пашчинина Ольга Александровна, к.м.н., руководитель оториноларингологического отдела заболеваний уха и основания черепа, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; e-mail: OlgaP83@mail.ru

Information about the authors:

Khassan M. Diab, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of International Relations, Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation”; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of Otorhinolaryngology Department of Further Postgraduate Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: hasandiab@mail.ru

Olga S. Panina, researcher of Clinical Research Department of Diseases of the Ear and Skull Base, Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation”; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: dr.panina@gmail.com

Olga A. Pashchinina, Cand. of Sci. (Med.), branch manager of Clinical Research Department of Diseases of the Ear and Skull Base, Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation”; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: olgaP83@mail.ru

Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита

В.Т. Пальчун¹, ORCID: 0000-0002-3521-7424А.И. Крюков^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8483-2530А.В. Гуров¹✉, ORCID: 0000-0001-9811-8397, e-mail: alex9999@inbox.ruТ.К. Дубовая¹, ORCID: 0000-0001-7936-180XА.Г. Ермолаев¹, ORCID: 0000-0003-2642-5173¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1² Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2

Резюме

Введение. По данным разных авторов, от 4 до 40% населения детского и взрослого возраста страдают ХТ, при этом многие авторы отмечают рост числа заболевших и отсутствие тенденции к снижению частоты данной патологии.

Цель работы. На основании полученных клиничко-лабораторных и морфологических данных, а также данных литературы оптимизировать лечебную тактику пациентов с хроническим тонзиллитом (ХТ).

Материалы и методы. На первом этапе работы было обследовано 166 больных, распределенных на 4 исследуемые группы в соответствии с классификацией ХТ по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну, сформирована группа из пациентов без ХТ. Больным проводилась тонзиллэктомия или тонзиллотомия. Ткани небных миндалин исследовали с помощью иммуногистохимических и гистологических окрасок.

На втором этапе оценивалась динамика жалоб, клинических симптомов и лабораторных показателей у 247 больных с диагнозом ХТ ТАФ I до проведения консервативного лечения и через 3 мес. после него. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от схемы проводившегося лечения: курс промывания лакун небных миндалин; антибактериальная терапия ретардной формой кларитромицином; комплексное лечение, совмещающее первые два варианта.

Результаты. Хроническое воспаление изменяет цитоархитектонику небных миндалин. Существует прямая корреляция наличия и степени выраженности изменений с классификацией ХТ по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну.

Заключение. При ХТ ТАФ II небная миндалина утрачивает свое значение как орган иммунной системы, становится очагом инфекции в организме, способным вызвать тяжелые осложнения. Эффективно защитить больного от этих осложнений может только проведение тонзиллэктомии.

На стадии ХТ ТАФ I происходит закладка метатонзиллярных осложнений. Вариантом консервативной терапии, дающим стойкий эффект, является комплексная терапия из промывания лакун небных миндалин антисептическим раствором и одновременного применения антибактериальной терапии 14- членными макролидами.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, небные миндалины, иммуногистохимическое исследование, гистологическое исследование, терапия

Для цитирования: Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г. Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита. *Медицинский совет.* 2020;(16):150–159. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-150-159.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Morphofunctional condition of palatine tonsils in various forms of chronic tonsillitis

Vladimir T. Pal'chun¹, ORCID: 0000-0002-3521-7424Andrey I. Kriukov², ORCID: 0000-0001-8483-2530Alexander V. Gurov¹✉, ORCID: 0000-0001-9811-8397, e-mail: alex9999@inbox.ruTatiana K. Dubovaya¹, ORCID: 0000-0001-7936-180XAleksandr G. Ermolaev¹, ORCID: 0000-0003-2642-5173¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia² Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract

Introduction. According to different authors, 4 to 40% of the child and adult population suffer from chronic tonsillitis (CT), with many authors noting an increase in the number of cases and no tendency to decrease the frequency of this pathology.

Objective. To optimize diagnostics and treatment tactic of taking patients with chronic tonsillitis (CT) using our own clinical and laboratory data and morphological data as well as literature data.

Materials and methods. At the first stage of work, 166 patients were examined. They were divided into 4 categories (experimental

groups) depending on clinical CT classification according to B.S. Preobrazhensky and V.T. Palchun. We also formed a group of patients who did not have CT symptoms. All patients underwent tonsillectomy or tonsillotomy. All tissue samples of palatine tonsils we got were investigated using immunohistochemical markers and default histological colorings.

At the second stage, the dynamics of complaints, clinical symptoms and laboratory parameters were assessed in 247 patients diagnosed with CT Toxic-Allergic Form I (CT TAF I) before conservative treatment and 3 months after conservative treatment. Patients were divided into 3 groups depending on the conservative treatment regimen: a course of flushing the lacunae of the tonsils; antibiotic therapy with a retard form of clarithromycin; complex treatment combining the first two options.

Results. The chronic inflammatory process in the palatine tonsils changes their cytoarchitectonics. At the same time, there is a direct correlation between the presence and severity of changes with the clinical classification of chemotherapy according to B.S. Preobrazhensky and V.T. Palchun.

Conclusion. With CT TAF II, the palatine tonsil not only loses its importance as an organ of the immune system, but also becomes a hotbed of infection in the body, which can cause severe complications. Only tonsillectomy can effectively protect the patient from these complications. At the stage of CT TAF I, the formation of metatonsillar complications occurs. Patients with this form of CT require special attention, and correctly conducted conservative therapy can protect patients from local and general complications of CT. A variant of such conservative therapy that gives a lasting effect is complex therapy with washing the lacunae of the palatine tonsils with an antiseptic solution and simultaneous antibiotic therapy with 14-membered macrolides that can accumulate in the lymphadenoid tissue.

Keywords: chronic tonsillitis, palatine tonsils, immunohistochemical study, histological study, complex therapy of chronic tonsillitis

For citation: Palchun V.T., Kriukov A.I., Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G. Morphofunctional condition of palatine tonsils in various forms of chronic tonsillitis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):150–159. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-150-159.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди лимфоидных образований глотки небные миндалины являются наиболее крупными структурами. В то же время они наиболее часто поражаются воспалительным процессом, который может носить как острый, так и хронический характер. При этом с хроническим тонзиллитом (ХТ), а также с заболеваниями, имеющими общую патогенетическую основу с ХТ (которых в настоящее время, по данным ВОЗ, насчитывается около 100), сталкиваются не только врачи оториноларингологи, но и широкий круг других специалистов.

По данным разных авторов, от 4 до 40% населения детского и взрослого возраста страдают ХТ [1–4], при этом многие авторы отмечают рост числа заболевших и отсутствие тенденции к снижению частоты данной патологии.

Согласно определению В.Т. Пальчуна, Л.А. Лучихина, А.И. Крюкова 2014 г., хронический тонзиллит – это общее хроническое инфекционно-аллергическое заболевание с местной воспалительной реакцией в небных миндалинах, характеризуется как очаговая инфекция.

Являясь полиэтиологическим заболеванием, ХТ в большинстве случаев вызывается условно-патогенными микроорганизмами, колонизирующими слизистую оболочку крипт небных миндалин. Однако в соответствии с общепринятым представлением ведущее значение в развитии клинических симптомов и осложнений ХТ имеет β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*) (БГСА), вызывающий сенсибилизацию организма [5–7].

Отдельную большую проблему, которой посвящено значительное количество научных работ, составляют различные осложнения ХТ. При этом местные осложнения, такие как паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс, встречаю-

щиеся достаточно часто, требуют амбулаторной или стационарной медицинской помощи. Некоторые общие осложнения ХТ, как, например, тонзиллогенный сепсис, являются жизнеугрожающими состояниями. Другие – ревматоидный артрит, эндокардит, гломерулонефрит не только значительно снижают качество жизни больных, но и могут приводить к инвалидизации [3, 4, 6–11].

При том что достаточно много исследований посвящены проблеме ХТ, некоторые вопросы, связанные с данной патологией, остаются дискуссионными. Одним из таких вопросов является выбор адекватной тактики ведения пациентов. В настоящее время наиболее распространенной методикой консервативного лечения является промывание лакун небных миндалин и смазывание их поверхности различными растворами, а также применение различных топических антибактериальных препаратов, местных и общих иммуностимуляторов и другие методики. Хирургическое лечение представляет собой выполнение тонзиллотомии, чаще применяемой в детском возрасте, или более радикальный вариант хирургического лечения – тонзиллэктомия. При этом наиболее дискуссионным остается вопрос объективизации показаний к хирургическому лечению [1, 12].

Стоит отметить, что уже на протяжении длительного времени отмечается общемировая тенденция к снижению числа проведенных тонзиллэктомий, при этом повышается число госпитализаций, связанных с осложнениями ХТ [1, 13]. На наш взгляд, это является результатом неоправданно широкого применения консервативных методик в лечении хронической тонзиллярной патологии, вследствие чего пациенты с ХТ чаще обращаются за медицинской помощью, что приводит к увеличению дней нетрудоспособности, что в целом увеличивает нагрузку

на медицинский персонал и повышает экономические затраты для лечения таких пациентов [14–17].

Помимо перечисленных аспектов, хроническое воспаление является одним из механизмов онкотрансформации клеток. Так, по данным исследования S.H. Hung et al. [18], у пациентов с раком небных миндалин хронический тонзиллит обнаруживается в анамнезе на 8,07% чаще.

Детальное изучение морфофизиологических особенностей небных миндалин с использованием классических гистологических и современных иммуногистохимических методов, соотнесенное с клинической картиной заболевания, как в норме, так и в условиях хронического воспаления отражает их состояние как органа иммунной системы и позволяет сделать обоснованный вывод о целесообразности выбора консервативной или хирургической тактики лечения [19–24].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью нами был проведен многофакторный анализ клиничко-лабораторных и морфологических данных пациентов с ХТ, включавший следующие этапы:

1. *Первым этапом* нами было проведено морфологическое исследование 166 образцов ткани небных миндалин, полученных при обследовании и лечении 166 больных, которым выполнялась тонзиллэктомия или тонзиллотомия. Все пациенты были распределены на 4 исследуемые группы в соответствии с клинической классификацией ХТ по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну, а также сформирована группа из пациентов, у которых отсутствовали признаки ХТ. В первую группу вошли 8 пациентов без признаков ХТ (даным пациентам выполняли тонзиллотомия в связи с патологией небных миндалин невоспалительной этиологии). Во вторую группу были включены 11 больных с простой формой ХТ (которым также производили тонзиллотомия в связи с заболеваниями невоспалительной этиологии). В третью группу включили 64 больных с ХТ ТАФ I и отсутствием эффекта от консервативной терапии (даным пациентам была выполнена тонзиллэктомия). Четвертую группу составили 83 больных с ХТ ТАФ II, которым также была выполнена тонзиллэктомия.

Результаты фарингоскопического исследования и длительность течения ХТ у обследованных пациентов 1–4-й групп представлены в *табл. 1 и 2*.

Кусочки ткани небных миндалин, полученные при проведении тонзиллэктомии ($n = 149 - 89,8\%$) и тонзиллотомии ($n = 17 - 10,2\%$), размерами от 1,5 x 1,5 x 1,0 до 2,0 x 2,0 x 2,5 см помещали в раствор 10%-ного забуференного формалина (рН 7,2) в условиях операционной. Далее, для достижения оптимальной степени фиксации ткани материал находился в растворе формалина в течение 3–5 дней. После этого проводили дегидратацию образцов в растворах спиртов восходящей концентрации, затем просветление в ксилоле и заливку в парафине.

Следующим этапом изготавливали парафиновые блоки, из которых готовили срезы толщиной 3–4 мкм. Срезы помещали на стекла, покрытые адгезивным составом, и проводили депарафинирование срезов.

Полученные срезы окрашивали следующим образом:

- для визуализации гистоархитектоники тканей проводили окраску гематоксилином Майера и эозином (Н&Е). Для оценки наличия и степени выраженности различных изменений ткани использовали визуально-аналоговую шкалу от «0» до «+++», где «0» – отсутствие изменений, «+» – слабо выраженные изменения, «++» – умеренно и «+++» – сильно выраженные изменения. Количество лимфоидных фолликулов оценивали в 5 репрезентативных полях зрения;

- для определения наличия и количества соединительной ткани в исследуемых образцах проводили окраску трихромом по Массону;

- для визуализации иммуногистоархитектоники лимфоидной ткани миндалин нами было проведено иммуногистохимическое исследование в автоматическом режиме в иммуногистостейнере с антителами: CD79a, CD20, CD3, BCL2, ki67. Проводили подсчет BCL2-позитивных клеток и Ki67-позитивных клеток в 5 лимфоидных фолликулах в 15–20 репрезентативных полях зрения HPF с апертурой объектива 0,65 и диаметром поля зрения 0,5, в герминативных центрах фолликулов и паракортикальной зоне. Также визуализировали В- и Т-клетки, имеющие позитивную мембранную реакцию с CD79a, CD20 и CD3 соответственно, в центрах фолликулов и в паракортикальной зоне миндалин. Характеристика использованных при иммуногистохимическом исследовании антител приведена в *табл. 3*.

● **Таблица 1.** Фарингоскопическая картина у больных в 1–4 исследуемой группах

● **Table 1.** Pharyngoscopic pattern in patients in study groups 1–4

Признак Данные	Жидкий гной/ казеозные пробки в лакунах	Признак Гизе	Признак Зака	Признак Преображенского	Спайки с небными дужками	Увеличение регионарных лимфоузлов
Первая группа	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Вторая группа	0% (n = 0)	90,9% (n = 10)	81,8% (n = 9)	90,9% (n = 10)	0% (n = 0)	18,2% (n = 2)
Третья группа	81,3% (n = 52)	100% (n = 64)	100% (n = 64)	90,6% (n = 58)	67,2% (n = 43)	73,4% (n = 47)
Четвертая группа	97,6% (n = 81)	100% (n = 83)	100% (n = 83)	96,4% (n = 80)	94,0% (n = 78)	96,4% (n = 80)

● **Таблица 2.** Длительность течения ХТ у больных в 1–4-й исследуемых группах

● **Table 2.** Duration of CT flow in patients in study groups 1–4

Исследуемая группа	Длительность течения ХТ до 5 лет	Длительность течения ХТ от 5 до 10 лет	Длительность течения ХТ свыше 10 лет
Первая группа	-	-	-
Вторая группа	45,4% (n = 5)	27,3% (n = 3)	27,3% (n = 3)
Третья группа	43,8% (n = 28)	35,9% (n = 23)	20,3% (n = 13)
Четвертая группа	18,1% (n = 15)	34,9% (n = 29)	47,0% (n = 39)

2. На *втором этапе* нами была проведена оценка динамики жалоб, клинических симптомов и лабораторных показателей у 247 больных с диагнозом «ХТ ТАФ I» до проведения консервативного лечения и через 3 мес. после него.

● **Таблица 4.** Фарингоскопическая картина у больных в исследуемых группах А, Б, В

● **Table 4.** Pharyngoscopic pattern in patients in the study groups A, B, C

Признак Данные	Жидкий гной/ казеозные пробки в лакунах	Признак Гизе	Признак Зака	Признак Преображенского	Спайки с небными дужками	Увеличение регионарных лимфоузлов
Группа А	92,0% (n = 69)	100% (n = 75)	100% (n = 75)	97,3% (n = 73)	96,0% (n = 72)	93,3% (n = 70)
Группа Б	89,3% (n = 75)	100% (n = 84)	100% (n = 84)	100% (n = 84)	92,9% (n = 78)	96,4% (n = 81)
Группа В	86,4% (n = 76)	100% (n = 88)	100% (n = 88)	97,7% (n = 86)	93,2% (n = 82)	94,3% (n = 83)

В зависимости от схемы проводившегося консервативного лечения больные были разделены на 3 группы. Группу А составили 75 больных, которым проводили курс промывания лакун небных миндалин раствором хлоргексидина 0,05% с помощью аппарата Тонзиллор из 10 процедур через день. В группу Б были включены 84 больных, которым была назначена антибактериальная терапия ретардной формой кларитромицина 500 мг 1 раз в сутки курсом 14 дней. Группу В составили 88 пациентов, которым проводили комплексное лечение: курс промывания лакун небных миндалин раствором хлоргексидина 0,05% с помощью аппарата Тонзиллор – 10 процедур через день, а также антибактериальная терапия ретардной формой кларитромицина 500 мг однократно в сутки продолжительностью 14 дней.

Результаты фарингоскопического исследования и длительность течения ХТ у обследованных пациентов А, Б- и В-групп представлены в табл. 4 и 5.

Большинство обследованных больных имели жалобы на периодические боли в горле и повышенную утомляемость (рис. 1).

Лабораторное исследование включало:

■ клинический анализ крови с определением количества лейкоцитов (референсные значения 4,5–11 тыс/мкл) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (по Вестергрену) (референсные значения 2–30 мм/ч),

■ биохимический анализ крови с определением количества С-реактивного белка (СРБ) (референсные значения

● **Таблица 3.** Характеристика антител, используемых для проведения иммуногистохимического исследования

● **Table 3.** Characteristics of antibodies used for immunohistochemical testing

Название антитела	Характеристика антитела
CD79a (clone JCB117)	Антитело является гетеродимерной сигнальной молекулой трансдукции, которая связана с мембранным иммуноглобулином. Антитела к α -цепи молекулы являются маркером линии В-клеток, выявляющимся на всех этапах их дифференцировки
CD20 (clone L26)	Негликозилированный фосфопротеин, экспрессируемый на мембране В-клеток
CD3 (clone MRQ-39)	Комплекс четырех отдельных цепей гликопротеина, который соединяется с рецептором Т-клеток (TCR)
BCL2 (clone 124)	Протеин мембраны митохондрий, защищающий клетки от апоптоза
Ki67 (clone 30-9)	Негистонный нуклеопротеин, выявляемый во всех фазах клеточного цикла, за исключением G0

● **Таблица 5.** Длительность течения ХТ у больных в исследуемых группах А, Б, В

● **Table 5.** Duration of CT flow in patients in the study groups A, B, C

Исследуемая группа	Длительность течения ХТ до 5 лет	Длительность течения ХТ от 5 до 10 лет	Длительность течения ХТ свыше 10 лет
Группа А	38,7% (n = 29)	37,3% (n = 28)	24,0% (n = 18)
Группа Б	38,1% (n = 32)	42,9% (n = 36)	19,9% (n = 16)
Группа В	39,8% (n = 35)	44,3% (n = 39)	15,9% (n = 14)

чения < 5 мг/л) и ревматоидного фактора (референсные значения < 30 МЕд/мл),

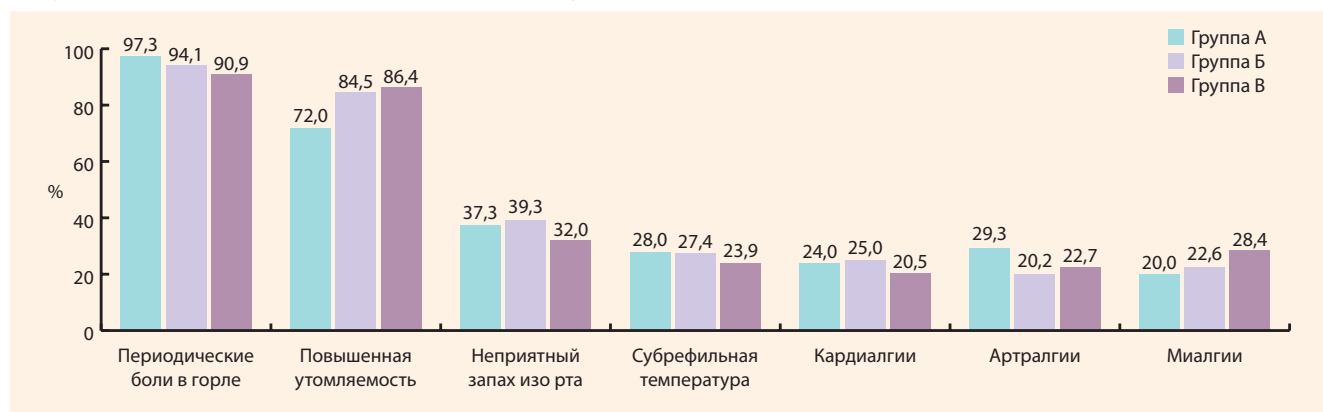
■ иммунологическое исследование – фенотипирование лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии. Определяли процентное содержание CD3+ (Т-лимфоциты, референсные значения 55–80%) и CD19+ (В-лимфоциты, референсные значения 5–19%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Результаты иммуногистохимического исследования.

При анализе структурных изменений образцов, полученных от больных ХТ, в сравнении с нормой было обнаружено, что при всех формах ХТ покровный пласт (представленный зрелым многослойным плоским эпителием)

● **Рисунок 1.** Распределение жалоб больных в группах А, Б, В
 ● **Figure 1.** Distribution of complaints from patients in groups A, B, C

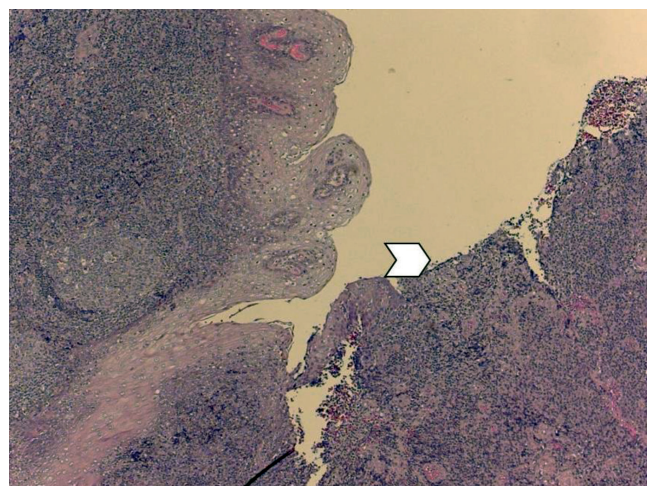


имеет признаки дистрофических и дегенеративных изменений в виде дискератоза, паракератоза и очагового неглубокого акантоза. В тканях миндалин, полученных от пациентов с ХТ ТАФ I и ТАФ II, покровный эпителий на отдельных участках был замещен грануляционной тканью различной степени зрелости, что может свидетельствовать о периодической альтерации данной гистологической структуры (рис. 2).

Степень выраженности склеротической деформации, дисциркуляторных расстройств и хронической воспалительной инфильтрации имеет прямую корреляцию с формой и степенью ХТ. Так, при простой форме степень выраженности вышеописанных изменений минимальная, в то время как при ХТ ТАФ II – максимальная. При использовании окраски трихром по Массону мы обнаружили, что количество коллагеновых волокон в 3-й группе больных в 2 раза, а в 4-й группе – в 2,5 раза больше по сравнению с нормой ($p \leq 0,05$) (рис. 3 и 4).

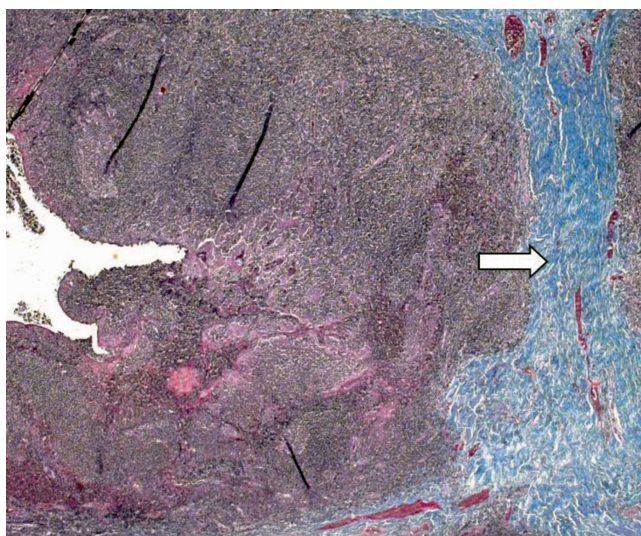
При этом необходимо отметить, что межтучное воспаление паратонзиллярных тканей сопровождает только ХТ ТАФ II.

● **Рисунок 2.** Небная миндалина, ХТ ТАФ II. Грануляционная ткань, замещающая покровный эпителий
 ● **Figure 2.** Palatine tonsil, CT TAF II. Granulation tissue, replacing the surface epithelium



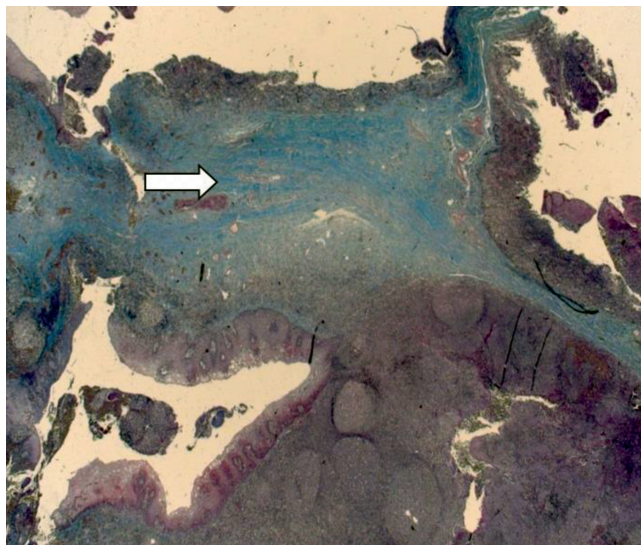
Окраска гематоксилин Майера и эозин, увеличение x50.
 Покровный эпителий миндалин замещен грануляционной тканью (→)

● **Рисунок 3.** Небная миндалина, ХТ ТАФ I, коллагеновые волокна
 ● **Figure 3.** Palatine tonsil, CT TAF I, collagen fibers



Окраска трихром по Массону, увеличение x50.
 Умеренное количество коллагеновых волокон, окрашенных синим цветом (→)

● **Рисунок 4.** Небная миндалина, ХТ ТАФ II, коллагеновые волокна
 ● **Figure 4.** Palatine tonsil, CT TAF II, collagen fibers



Окраска трихром по Массону, увеличение x50.
 Большое количество коллагеновых волокон, окрашенных синим цветом (→)

Вероятно, вследствие постоянной антигенной стимуляции при простой форме ХТ и ХТ ТАФ I в миндалинах отмечается реактивная фолликулярная гиперплазия лимфоидных фолликулов. При истощении компенсаторных возможностей организма при ХТ ТАФ II было выявлено угасание иммунной функции миндалин в условиях резкого истощения лимфоидной ткани, уменьшение количества лимфоидных фолликулов.

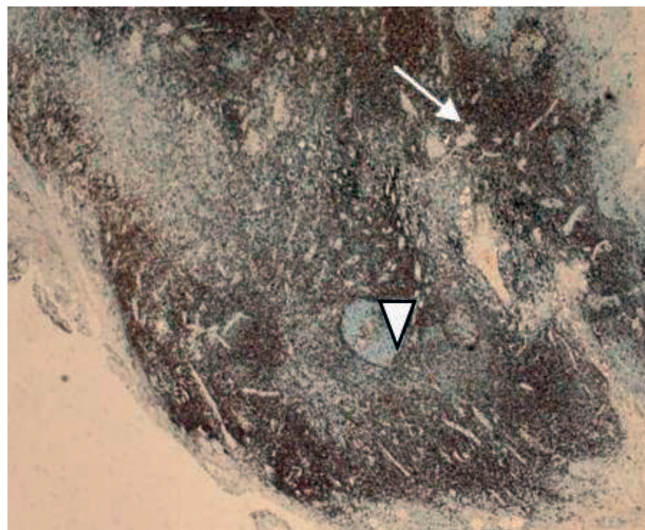
На поздних стадиях ХТ (ТАФ I и II) в криптах небных миндалин визуализируются бактериально-грибковые конгломерации.

Описанные выше изменения представлены в табл. 6.

Комплекс структурных изменений во всех образцах миндалин, визуализированных при помощи иммуногистохимической окраски с Т- и В-клеточными маркерами, достоверно подтвердил реактивную фолликулярную и паракортикальную гиперплазию при простой форме ХТ и ХТ ТАФ I, а также достоверно позволил определить редукцию лимфоидных фолликулов при ХТ ТАФ II ($p \leq 0,05$) (рис. 5).

● **Рисунок 5.** Небная миндалина, ХТ ТАФ II

● **Figure 5.** Palatine tonsil, CT TAF II



Иммуногистохимическая окраска CD3, увеличение $\times 50$.
Диффузная стойкая позитивная мембранная экспрессия в Т-клетках несколько расширенной паракортикальной зоны и очаговая позитивная экспрессия в клетках герминативных центров фолликулов
Герминативный центр (▽), паракортикальная зона (→)

Экспрессия белка BCL-2 обнаруживается в В-клетках памяти маргинальной зоны, что защищает лимфоциты, прошедшие клональный отбор, от апоптоза. В 3-й группе больных, страдающих ХТ ТАФ I, отмечается повышенная пролиферативная активность клеток герминативного центра, а также повышенная экспрессия BCL-2 в клетках зоны мантии, что коррелирует с морфологической картиной в виде реактивной фолликулярной гиперплазии. При ХТ ТАФ II отмечается достоверное снижение показателей пролиферативной активности и снижение уровня экспрессии белка – ингибитора апоптоза BCL-2, что является проявлением структурно-функциональных изменений в миндалинах и может свидетельствовать о снижении защитной функции лимфоидной ткани ($p \leq 0,05$) (рис. 6 и 7).

● **Таблица 6.** Сравнительная характеристика морфологических изменений в исследуемых образцах ткани групп 1–4 ($n = 166$)

● **Table 6.** Comparative characteristics of morphological changes in the tested tissue samples of groups 1–4 ($n = 166$)

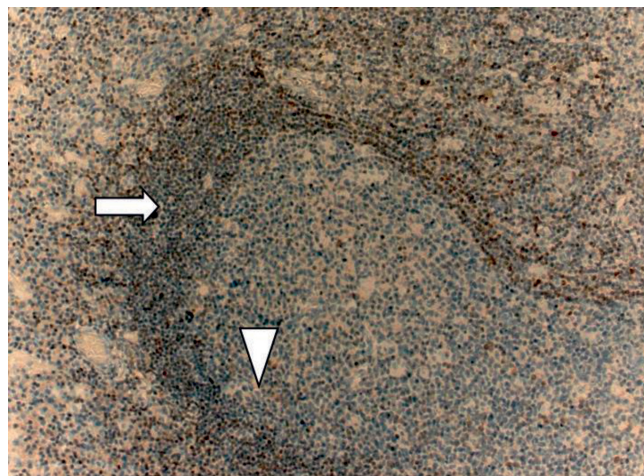
Выявленные изменения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Дистрофические изменения эпителия	0	+	++	++
Грануляционная ткань	0	0	+	++
Склеротическая деформация	0	+	++	+++
Хроническая воспалительная инфильтрация	0	+	++	+++
Количество лимфоидных фолликулов (на 5 репрезентативных полей зрения)	4–5	5–7	5–6	1–2
Дисциркуляторные расстройства	0	+	++	+++
Межфолликулярное воспаление паратонзиллярных тканей	0	0	0	++
Бактериально-грибковые конгломерации	0	0	+	+
Площадь ткани, занимаемая коллагеновыми волокнами (окраска трихромом по Массону)	15%	25%	30%	45%

Мы установили, что при всех формах тонзиллита, а также в норме экспрессирующие Bcl-2-клетки обнаруживались в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов и полностью отсутствовали в герминативных центрах.

Следует отметить, что во всех микропрепаратах мы обнаружили равномерное распределение Ki-67-позитивных клеток в центре фолликулов, а также присутствие во всех микропрепаратах положительного внутреннего контроля в виде положительной ядерной экспрессии в клетках базального слоя пласта многослойного плоского эпителия ($p \leq 0,05$) (рис. 8 и 9).

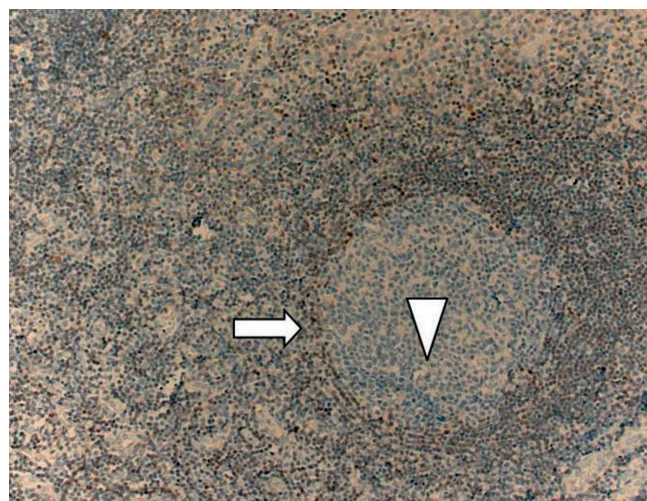
● **Рисунок 6.** Небная миндалина, ХТ ТАФ I

● **Figure 6.** Palatine tonsil, CT TAF I



Иммуногистохимическая окраска BCL2, увеличение $\times 400$.
Выраженная ядерная экспрессия BCL2 в паракортикальной зоне и зоне мантии лимфоидного фолликула
Герминативный центр (▽), зона мантии (→)

● **Рисунок 7.** Небная миндалина, ХТ ТАФ II
● **Figure 7.** Palatine tonsil, CT TAF II



Иммуногистохимическая окраска BCL2, увеличение x400.
Слабая и неравномерная ядерная экспрессия BCL2 в паракортикальной зоне и зоне мантии лимфоидного фолликула
Герминативный центр (V), зона мантии (→)

2. Результаты оценки эффективности методов консервативной терапии.

Перед началом консервативной терапии ХТ ТАФ I всем больным мы провели лабораторные исследования количества лейкоцитов крови, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка, ревматоидного фактора (РФ), относительного количества Т-лимфоцитов (CD3+) и В-лимфоцитов (CD19+).

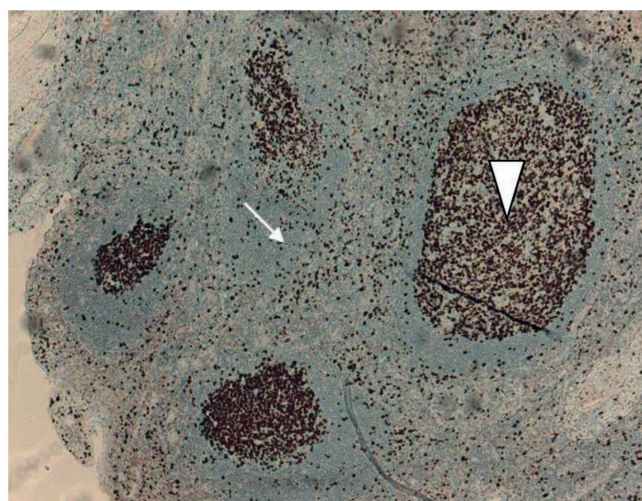
Через 3 мес. после консервативной терапии во всех группах повторно проводили анализ данных лабораторных показателей. Динамика изменений показателей представлена в диаграмме ($p \leq 0,05$) (рис. 10).

Помимо этого, проводили оценку динамики изменения жалоб больных на 7-й день после начала лечения, на момент окончания и через 3 мес. после курса лечения. Изменения жалоб пациентов представлены в табл. 7.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический воспалительный процесс, протекающий в небных миндалинах, существенным образом изменяет их цитоархитектуру. При этом существует прямая кор-

● **Рисунок 8.** Небная миндалина, ХТ ТАФ I
● **Figure 8.** Palatine tonsil, CT TAF I



Иммуногистохимическая окраска ki67, увеличение x200.
Позитивная ядерная экспрессия ki67 в клетках фолликулов и паракортикальной зоне, повышенная пролиферативная активность клеток зоны мантии и паракортикальной зоны
Герминативный центр (V), паракортикальная зона (→)

● **Рисунок 9.** Небная миндалина, ХТ ТАФ II
● **Figure 9.** Palatine tonsil, CT TAF II



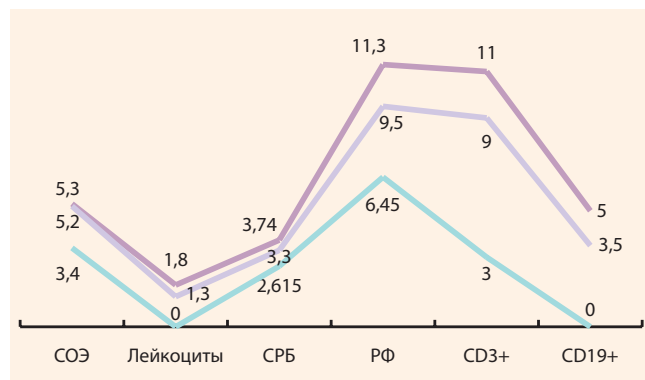
Иммуногистохимическая окраска ki67, увеличение x200.
Позитивная ядерная экспрессия ki67 в клетках фолликулов и паракортикальной зоне, низкая пролиферативная активность клеток зоны мантии и паракортикальной зоны.
Герминативный центр (V), паракортикальная зона (→)

● **Таблица 7.** Изменение жалоб пациентов после лечения ($p \leq 0,05$)
● **Table 7.** Change in patients' complaints after treatment ($p \leq 0.05$)

Время Группа	Отсутствие жалоб на 7-й день от начала лечения	Отсутствие жалоб на момент окончания лечения	Отсутствие жалоб через 3 мес. после лечения	Обращение к ЛОР-врачу в связи с ХТ в течение первого месяца после окончания лечения	Обращение к ЛОР-врачу в связи с ХТ в течение второго-третьего месяца после окончания лечения
Группа А (n = 75)	82,6% (n = 62)	97,3% (n = 73)	62,6% (n = 47)	8,0% (n = 6)	32,0% (n = 24)
Группа Б (n = 84)	69,0% (n = 59)	94% (n = 79)	52,4% (n = 44)	6,0 (n = 5)	44,1% (n = 37)
Группа В (n = 88)	93,2% (n = 82)	98,9% (n = 87)	89,8% (n = 79)	1,1% (n = 1)	5,7% (n = 5)

● **Рисунок 10.** Медиана изменений лабораторных показателей у пациентов групп А, Б и В до и после консервативной терапии ($p \leq 0,05$)

● **Figure 10.** Median of laboratory parameter changes in patients of A, B and C groups before and after conservative therapy ($p \leq 0,05$)



реляция наличия и степени выраженности изменений с клинической классификацией ХТ по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну.

Прогрессирование хронического воспаления сопровождается вначале повреждением покровного эпителия крипт, а позднее его замещением грануляционной тканью. Увеличивается количество коллагеновых и эластиновых волокон и снижается количество лимфоидной ткани.

В начале развития хронических изменений в структуре небных миндалин происходит компенсаторная гипер-

трофия лимфоидных фолликулов миндалин, а на поздних стадиях болезни количество фолликулов значительно сокращается.

При ХТ нарушается взаимосвязь между пролиферативной активностью и апоптозом лимфоцитов, что приводит к ослаблению защитной функции миндалин и уменьшению ее вклада в системный иммунитет.

При ХТ ТАФ II, учитывая описанные изменения, небная миндалина не только утрачивает свое значение как органа иммунной системы, но и становится очагом инфекции в организме, способным вызвать тяжелые осложнения. Эффективно защитить больного от этих осложнений может только проведение тонзилэктомии.

На стадии ХТ ТАФ I происходит закладка метатонзиллярных осложнений. Больные с данной формой ХТ требуют особого внимания, а проведенная адекватная консервативная терапия может защитить больных от местных и общих осложнений ХТ.

Вариантом такой консервативной терапии, дающим стойкий эффект, является комплексная терапия с применением промывания лакун небных миндалин антисептическим раствором и одновременным применением антибактериальной терапии 14-членными макролидами, способными накапливаться в лимфаденоидной ткани. Это обеспечивает наилучшую динамику клинико-лабораторных показателей и симптомов заболевания, а также снижает частоту рецидивов и повторной обращаемости к врачам по поводу ХТ.

Поступила / Received 25.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2020
Принята в печать / Accepted 14.10.2020

Список литературы

- Haidara A., Sidibé Y., Samaké D., Coulibaly A., Touré M., Coulibaly B. et al. Tonsillitis and Their Complications: Epidemiological, Clinical and Therapeutic Profiles. *IJOHNS*. 2019;8(3):98–105. doi: 10.4236/ijohns.2019.83011.
- 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.
- Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., Ермолаев А.Г. Небные миндалины: физиология и патология. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):11–16. doi: 10.17116/otorino20198406111.
- Крюков А.И., Изотова Г.Н., Захарова А.Ф., Чумаков П.Л., Киселева О.А. Актуальность проблемы хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2009;(5):4–6. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13332637>.
- Крюков А.И., Товмасын А.С., Жуховицкий В.Г. Биопленки в этиологии и патогенезе хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(3):71–73. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10437813>.
- Alasil S.M., Omar R., Ismail S., Yusof M.Y., Dhabaan G.N., Abdulla M.A. Evidence of Bacterial Biofilms among Infected and Hypertrophied Tonsils in Correlation with the Microbiology, Histopathology, and Clinical Symptoms of Tonsillar Diseases. *Int J Otolaryngol*. 2013;2013:408238. doi: 10.1155/2013/408238.
- Хмельницкая Н.М., Власова В.В., Косенко В.А. Оценка функционального состояния небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом. *Вестник оториноларингологии*. 2000;(4):33–39. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=40625107>.
- Тотолян А.А., Бурова Л.А. Критический анализ предполагаемых механизмов патогенеза постстрептококкового гломерулонефрита. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2001;4(3):316–323. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2001/4/cmasc-2001-t03-n4-p316/cmasc-2001-t03-n4-p316.pdf>.
- Пальчун В.Т., Гуров А.В., Аксенова А.В., Гусева О.А. Современные представления о токсико-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая и патогенетическая роль в возникновении и течении общих заболеваний. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(2):5–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17999663>.
- 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.
- Yoshizawa N., Yamakami K., Fujino M., Oda T., Tamuro K., Matsumoto K. et al. Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: Characterization of the antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(7):1785–1793. doi: 10.1097/01.ASN.0000130624.94920.6B.
- Белякова А.А. Хирургическое лечение хронического тонзиллита: обзор современных методов. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(5):89–93. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22887771>.
- Yap D., Harris A.S., Clarke J. Tonsil infections versus tonsillectomy rates in Wales: A 15-year analysis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99(1):31–36. doi: 10.1308/rcsann.2016.0261.
- Tzelnick S., Hilly O., Vinker S., Bachar G., Mizrahi A. Long-term outcomes of tonsillectomy for recurrent tonsillitis in adults. *Laryngoscope*. 2020;130(2):328–331. doi: 10.1002/lary.27928.
- Powell J., O'Hara J., Carrie S., Wilson J.A. Is tonsillectomy recommended in adults with recurrent tonsillitis? *BMJ*. 2017;357:1450. doi: 10.1136/bmj.1450.
- Bhattachatya N., Kepnes L.J. Economic Benefit of Tonsillectomy in Adults with Chronic Tonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(11):983–988. doi: 10.1177/00034894021101106.
- Fujihara K., Koltai P.J., Hayashi M., Tamura S., Yamanaka N. Cost-Effectiveness of Tonsillectomy for Recurrent Acute Tonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115(5):365–369. doi: 10.1177/000348940611500509.
- Hung S.H., Kao L.T., Huang C.C., Shia B.C., Lin H.C. A Taiwanese population-based study on the association between chronic tonsillitis and tonsil cancer. *Oncotarget*. 2018;9(7):7644–7650. doi: 10.18632/oncotarget.24262.

19. Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015;35(4):277–284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4731890/>.
20. Lange M.J., Lasiter J.C., Misfeldt M.L. Toll-like receptors in tonsillar epithelial cells. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(4):613–621. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.12.013.
21. Mogoantă C.A., Ioniță E., Pirici D., Mitroi M., Anghelina F., Ciolofan S., Pătru E. Chronic tonsillitis: histological and immunohistochemical aspects. *Rom J Morphol Embryol.* 2008;49(3):381–386. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18758644/>.
22. 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.
23. Гуров А.В., Михалева Л.М., Гордиенко М.В., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В., Муратов Д.Л. Современные методы оценки морфофункционального состояния различных органов и тканей в оториноларингологии. *Медицинский совет.* 2019;(8):43–47. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-43-47.
24. Jović M., Avramović V., Vlahović P., Veličković A., Petrović V. Expression of CD34 and CD146 vascular markers contributes to the immunological function of the human palatine tonsil. *Histol and Histopathol.* 2018;33(3):261–268. doi: 10.14670/hh-11-919.

References

1. Haidara A., Sidibé Y., Samaké D., Coulibaly A., Touré M., Coulibaly B. et al. Tonsillitis and Their Complications: Epidemiological, Clinical and Therapeutic Profiles. *IJOHNS.* 2019;8(3):98–105. doi: 10.4236/ijohns.2019.83011.
2. Palchun 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.
3. Palchun V.T., Kryukov A.I., Gurov A.V., Ermolaev A.G. Palatine tonsils: physiology and pathology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2019;84(6):11–16. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino20198406111.
4. Kryukov A.I., Izotova G.N., Zaharova A.F., Chumakov P.L., Kiseleva O.A. Relevance of the topic of chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2009;(5):4–6. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13332637>.
5. Kryukov A.I., Tovmasyan A.S., Zhuhovickij V.G. Biofilms in etiology and pathogenesis of chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2008;(3):71–73. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10437813>.
6. Alasil S.M., Omar R., Ismail S., Yusof M.Y., Dhabaan G.N., Abdulla M.A. Evidence of Bacterial Biofilms among Infected and Hypertrophied Tonsils in Correlation with the Microbiology, Histopathology, and Clinical Symptoms of Tonsillar Diseases. *Int J Otolaryngol.* 2013;2013:408238. doi: 10.1155/2013/408238.
7. Hmelnickaya N.M., Vlasova V.V., Kosenko V.A. Assessment of the functional state of the tonsils in patients with chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2000;(4):33–39. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=40625107>.
8. Totolyan A.A., Burova L.A. Critical analysis of the putative mechanisms of pathogenesis of post-streptococcal glomerulonephritis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2001;4(3):316–323. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2001/4/cmac-2001-t03-n4-p316/cmac-2001-t03-n4-p316.pdf>.
9. Palchun V.T., Gurov A.V., Aksenova A.V., Guseva O.A. The modern view of toxic-allergic manifestations of chronic tonsillar, its etiological and pathological role in the evolution and development of general diseases. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2012;77(2):5–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17999663>.
10. Aksenova A.V., Shostak N.A., Guseva O.A. Post-streptococcal disease in clinical practice. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2016;81(2):39–43. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201681239-43.
11. Yoshizawa N., Yamakami K., Fujino M., Oda T., Tamuro K., Matsumoto K. et al. Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: Characterization of the antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(7):1785–1793. doi: 10.1097/01.ASN.0000130624.94920.6B.
12. Belyakova A.A. The surgical treatment of chronic tonsillitis: an overview of the modern techniques. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2014;(5):89–93. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22887771>.
13. Yap D., Harris A.S., Clarke J. Tonsil infections versus tonsillectomy rates in Wales: A 15-year analysis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017;99(1):31–36. doi: 10.1308/rcsann.2016.0261.
14. Tzelnick S., Hilly O., Vinker S., Bachar G., Mizrahi A. Long-term outcomes of tonsillectomy for recurrent tonsillitis in adults. *Laryngoscope.* 2020;130(2):328–331. doi: 10.1002/lary.27928.
15. Powell J., O'Hara J., Carrie S., Wilson J.A. Is tonsillectomy recommended in adults with recurrent tonsillitis? *BMJ.* 2017;357:1450. doi: 10.1136/bmj.1450.
16. Bhattacharyya N., Kepnes L.J. Economic Benefit of Tonsillectomy in Adults with Chronic Tonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(11):983–988. doi: 10.1177/000348940211101106.
17. Fujihara K., Koltai P.J., Hayashi M., Tamura S., Yamanaka N. Cost-Effectiveness of Tonsillectomy for Recurrent Acute Tonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115(5):365–369. doi: 10.1177/000348940611500509.
18. Hung S.H., Kao L.T., Huang C.C., Shia B.C., Lin H.C. A Taiwanese population-based study on the association between chronic tonsillitis and tonsil cancer. *Oncotarget.* 2018;9(7):7644–7650. doi: 10.18632/oncotarget.24262.
19. Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015;35(4):277–284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4731890/>.
20. Lange M.J., Lasiter J.C., Misfeldt M.L. Toll-like receptors in tonsillar epithelial cells. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(4):613–621. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.12.013.
21. Mogoantă C.A., Ioniță E., Pirici D., Mitroi M., Anghelina F., Ciolofan S., Pătru E. Chronic tonsillitis: histological and immunohistochemical aspects. *Rom J Morphol Embryol.* 2008;49(3):381–386. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18758644/>.
22. Palchun V.T., Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G. Histological examination 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.
23. Gurov A.V., Mikhaleva L.M., Gordienko M.V., Ermolaev A.G., Murzakhanova Z.V., Muratov D.L. Modern methods of assessment of morphofunctional state of various organs and tissues in otolaryngology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(8):43–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-43-47.
24. Jović M., Avramović V., Vlahović P., Veličković A., Petrović V. Expression of CD34 and CD146 vascular markers contributes to the immunological function of the human palatine tonsil. *Histol and Histopathol.* 2018;33(3):261–268. doi: 10.14670/hh-11-919.

Информация об авторах:

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

Крюков Андрей Иванович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; заведующий кафедрой оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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, профессор кафедры оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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 Клеониковна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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 кафедры оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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, Corresponding Member of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Honored Scientist of the Russian Federation, Professor of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Andrey I. Kriukov, Corresponding Member of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, director, State Budgetary Healthcare Institution "Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute" Department of Health Care of the City of Moscow; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Alexander V. Gurov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Otorhinolaryngology of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: alex9999@inbox.ru

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

Aleksandr G. Ermolaev, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia