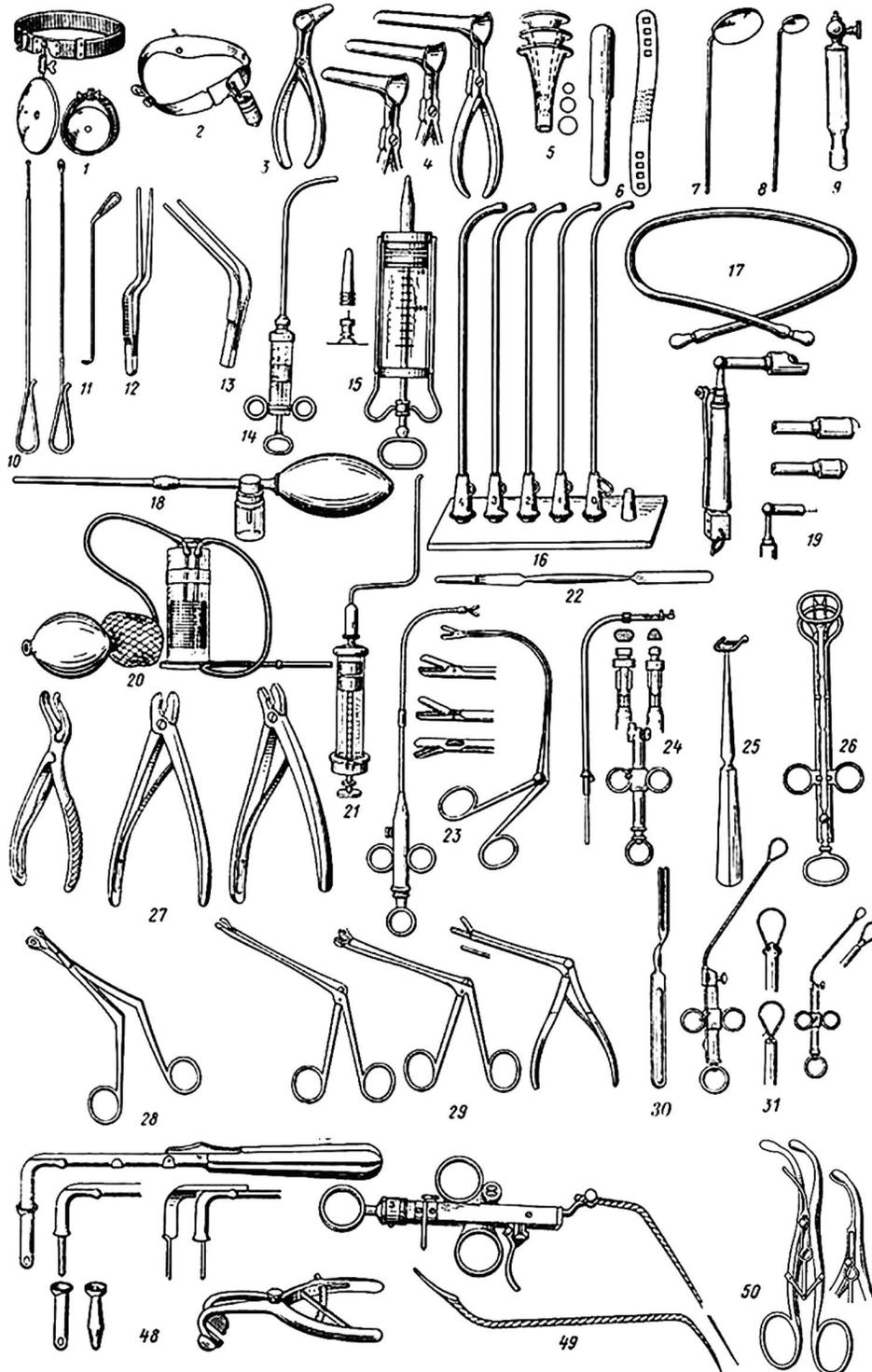




МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | № 6

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
khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Юлия Чередниченко,
Наталья Шпынова,

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Янина Шаповалова, 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,
набережная Академика Туполева, дом 15, корп. 2
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 апреля 2021 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 размещ-
ается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи
переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	28.02.2021
№2	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	28.02.2021
№3	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	31.03.2021
№4	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.03.2021
№5	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	30.04.2021
№6	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.04.2021
№7	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>	30.04.2021
№8	«Дерматология/косметология» <i>Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна</i>	31.05.2021
№9	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2021
№10	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.06.2021
№11	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.06.2021
№12	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.07.2021
№13	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.09.2021
№14	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	30.09.2021
№15	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2021
№16	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.10.2021
№17	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2021
№18	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	30.11.2021
№19	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.11.2021
№20	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2021
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2021



Founder and publisher:
 REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief:

Aydar Ishmukhametov, Corr. Member RAS,
 Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Editor in Chief: Aleksander Khitrov
 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 Patilov,
 Yanina Shapovalova, 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
 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.pro

The journal is registered with the Federal
 Service for Supervision of Mass Media,
 Telecommunications, and Protection of Cultural
 Heritage.

Certificate of Registration of Print Media
 No.ФС77-30814 of December 26, 2007
 Catalogue Press of Russia – subscription
 index 88144.

Russian Post Catalog – subscription
 index П5802

Included in the List of the Leading Peer-
 Reviewed Journals of the Higher Attestation
 Commission of the Russian Federation. Author's
 materials are those of the author(s) and do not
 necessarily reflect the opinion of the editorial
 office, exclusive (property) rights belong to the
 editorial office from the date of receipt of 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 magazine

Printing house "Graphica" Ltd.: 5, Novolesnaya,
 Moscow.

The Issue was sent to the printer on April 30, 2021.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of
 Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2021

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 <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2021
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2021
№3	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2021
№4	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2021
№5	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Mayev</i>	30.04.2021
№6	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2021
№7	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.04.2021
№8	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.05.2021
№9	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.06.2021
№10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2021
№11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2021
№12	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2021
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2021
№14	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2021
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2021
№16	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2021
№17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2021
№18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	30.11.2021
№19	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2021
№20	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.11.2021
№21	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2021



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:

Свистушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, 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 им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

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*)

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

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

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

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

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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

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

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

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

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

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

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

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского националь-

ного 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) (*эндокринология*)

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

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

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

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

Рахин 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*)

Семилгазов 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*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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

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

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

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

Editor in Chief of the Issue:

Valeriy M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial review board:

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

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

T.Yu. Demidova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

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

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

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

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

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

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

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

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

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

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

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

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

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

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. 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. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. 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. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

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

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

S.A. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant-Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

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

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

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

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

Francesco Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

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

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

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

Новости. Открытия и события. 7

Инфекции в оториноларингологии

В.В. Шиленкова
Ринит, риносинусит и фитотерапия 12

**А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко,
К.В. Савранская, Ю.О. Николаева**
Рациональная местная терапия неосложненного
риносинусита как основа успешного
выздоровления 21

А.В. Гуров, М.А. Юшкина
Адекватный мукоцилиарный клиренс как фактор
профилактики и борьбы с гнойно-воспалительной
патологией лор-органов 29

В.М. Свистушкин, С.В. Морозова, Л.А. Кеда
Актуальные аспекты применения фитопрепаратов
при острых инфекционно-воспалительных
заболеваниях верхних отделов
дыхательных путей 36

А.Б. Туровский, Г.П. Бондарева, К.М. Мусаев
Роль золотистого стафилококка в течении
полипозного синусита 44

**В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова,
А.В. Золотова, В.А. Степанова**
Применение топических бактериальных лизатов
в современной клинической практике 49

Актуальные вопросы оториноларингологии

В.М. Свистушкин, Ж.Т. Мокоян
Роль назальной ирригации в лечении
и профилактике ОРВИ в период пандемии
COVID-19 и не только 58

А.В. Гуров, А.В. Мужичкова, А.А. Келеметов
Актуальные вопросы лечения хронического
тонзиллита 67

В.П. Соболев, Д.Б. Биданова
Роль интраназальной стероидной терапии
в лечении полипозного синусита 74

**Г.Н. Никифорова, Г.Г. Асриян, М.М. Гуркова,
П.С. Артамонова**
Фаготерапия при лечении больных респираторной
патологией: история, современные аспекты,
перспективы 83

Аллергология

Д.С. Смирнов, О.М. Курбачева
Современный взгляд на терапию
аллергического ринита при его сочетании
с бронхиальной астмой 92

**А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко,
Н.П. Джимшелейшвили, В.А. Симсова, Ю.О. Николаева**
Применение элиминационных средств
в комплексной терапии хронических
риносинуситов, ассоциированных
с аллергическим ринитом 100

Хирургическая оториноларингология

**Г.Б. Бебчук, Н.А. Дайхес, В.М. Авербух,
М.З. Джафарова, Т.И. Гаращенко, О.В. Карнеева,
И.В. Кошель**
Визуализация операционного поля у пациентов
с полипозным риносинуситом 106

В.М. Свистушкин, Н.В. Чичкова, Д.М. Пшонкина
Периостин как перспективный биологический
маркер раннего рецидива полипозного
риносинусита после хирургического лечения 113

Практика

К.А. Никитин, С.В. Баранская
Деконгестанты в лечении
назальной обструкции 120

Д.М. Мустафаев
Аллергический ринит с позиции
врача-оториноларинголога 126

**И.Ю. Серебрякова, Т.И. Гаращенко,
А.О. Кузнецов, А.О. Ахиян**
Применение мукосекретолитиков растительного
происхождения в оториноларингологии 133

С.В. Рязанцев, С.С. Павлова, Е.В. Тырнова
Возможности фитопрепаратов в современной
стратегии терапии хронического полипозного
риносинусита 138

Content

News, discoveries and events 7

Infections in otorhinolaryngology

V.V. Shilenkova
 Rhinitis, rhinosinusitus and phytotherapy. 12

**A.Yu. Ovchinnikov, N.A. Miroshnichenko,
 K.V. Savranskaya, Yu.O. Nikolaeva**
 Rational topical treatment of uncomplicated
 rhinosinusitis as a basis for successful recovery. 21

A.V. Gurov, M.A. Yushkina
 Adequate mucociliary clearance as a factor in the
 prevention and control of purulent-inflammatory
 pathology of the ENT organs 29

V.M. Svistushkin, S.V. Morozova, L.A. Keda
 Topical aspects of the use of phytopreparations
 in acute infectious and inflammatory diseases
 of the upper respiratory tract. 36

A.B. Turovski, G.P. Bondareva, K.M. Musaev
 The role of Staphylococcus aureus in the course
 of polyposis sinusitis 44

**V.M. Svistushkin, G.V. Nikiforova, A.V. Zolotova,
 V.A. Stepanova**
 Using of topical bacterial lysates
 in modern clinical practice. 49

Topical issues of otorhinolaryngology

V.M. Svistushkin, Zh.T. Mokoyan
 Preventive and therapeutic role of nasal
 irrigation in management of acute respiratory
 disease during COVID-19 pandemic and beyond. 58

A.V. Gurov, A.V. Muzhichkova, A.A. Kelemetov
 Topical issues in the treatment
 of chronic tonsillitis. 67

V.P. Sobolev, D.B. Bidanova
 The role of intranasal steroid therapy
 in the treatment of chronic sinusitis
 with nasal polyps 74

**G.N. Nikiforova, G.G. Asriyan, M.M. Gurkova,
 P.S. Artamonova**
 Phage therapy in the treatment of patients
 with respiratory pathology: history,
 modern aspects, prospects 83

Allergology

D.S. Smirnov, O.M. Kurbacheva
 The modern view of treatment of allergic
 rhinitis and it's combination
 with bronchial asthma. 92

**A.Yu. Ovchinnikov, N.A. Miroshnichenko,
 N.P. Jimshelishvili, V.A. Simsova, Yu.O. Nikolaeva**
 Elimination agents as part of combination therapy
 of chronic rhinosinusitis associated
 with allergic rhinitis. 100

Surgical otorhinolaryngology

**H.B. Bebchuk, N.A. Daikhes, V.M. Averbukh,
 M.Z. Dzhafarova, T.I. Garashchenko,
 O.V. Karneeva, I.V. Koshel**
 Surgical field visualization in patients
 with polyposis rhinosinusitis 106

V.M. Svistushkin, N.V. Chichkova, D.M. Pshonkina
 Periostin as a promising biological marker
 of early recurrence of polyposis rhinosinusitis
 after surgical treatment 113

Practice

K.A. Nikitin, S.V. Baranskaya
 Nasal decongestants in the treatment
 of nasal obstruction. 120

J.M. Mustafaev
 Allergic rhinitis from the otorhinolaryngologist's
 perspective 126

**I.Yu. Serebryakova, T.I. Garashchenko, A.O. Kuznetsov,
 A.O. Akhinyan**
 Application of mucosecretolytics of plant origin
 in otorinology 133

S.V. Ryazantsev, S.S. Pavlova, E.V. Tyrnova
 Possibilities of using combined drugs
 in the treatment of nasal obstruction syndrome 138

Ринит, риносинусит и фитотерапия

В.В. Шиленкова, ORCID: 0000-0001-8553-0489, vikt@rambler.ru

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Острый ринит и острый риносинусит (ОРС) чаще имеют вирусную этиологию, их терапия направлена на облегчение клинических симптомов и предупреждение новых эпизодов. Показанием для антибиотикотерапии является тяжелый, осложненный и рецидивирующий бактериальный ОРС. Такой категоричный подход обусловлен ростом антибиотикорезистентности, что обуславливает популяризацию рациональной фитотерапии.

Современные фитопрепараты соответствуют общепринятым стандартам эффективности, безопасности и качества, а их эффективность доказана в клинических исследованиях наравне с синтетическими лекарственными средствами. При острых инфекциях верхних дыхательных путей фитопрепараты стимулируют иммунную систему, облегчают клинические симптомы, улучшают качество жизни пациентов.

Значительный акцент в современной фитотерапии отводится комбинированным препаратам, произведенным на основе концепции фитониринга. Одним из таких средств является препарат, содержащий экстракты из частей пяти лекарственных растений: корень горечавки (*Gentiana lutea*, Gentianaceae), цветки первоцвета с чашечкой (*Primula veris*, Primulaceae), трава щавеля (*Rumex acetosa*, Polygonaceae), цветки бузины (*Sambucus nigra*, Caprifoliaceae) и трава вербена (*Verbena officinalis*, Verbenaceae). Препарат оказывает секретолитический, секретомоторный, противовоспалительный, противовирусный и умеренный антибактериальный эффект. В статье приведен анализ исследований *in vitro* и *in vivo*, доказывающих противовоспалительный эффект препарата Синупрет®, его потенцирующее воздействие на мукоцилиарный транспорт слизистой оболочки полости носа, а также эффективность и безопасность при риносинуситах.

Ключевые слова: острое респираторное заболевание, острый ринит, острый риносинусит, фитотерапия, фитониринг

Для цитирования: Шиленкова В.В. Ринит, риносинусит и фитотерапия. *Медицинский совет*. 2021;(6):12–19. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-12-19.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Rhinitis, rhinosinusitis and phytotherapy

Viktoriya V. Shilenkova, ORCID: 0000-0001-8553-0489, vikt@rambler.ru

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiyonnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Acute rhinitis and acute rhinosinusitis (ARS) have viral etiology in the most of cases, and their therapy is aimed at alleviating clinical symptoms and preventing new episodes. The indications for antibiotic therapy are severe bacterial ARS, ARS with complications, and recurrent bacterial ARS. Such a categorical approach is due to the increase of antibiotic resistance, which leads to the popularization of efficient phytotherapy.

Modern herbal medical products comply with general recommendation and standards of efficacy, safety and quality, and their effectiveness has been proven in clinical trials along with synthetic drugs. In acute upper respiratory tract infections, herbal medical drugs stimulate the immune system, relieve clinical symptoms, and improve the patient's quality of life.

A significant emphasis in phytotherapy is given to complex drugs synthesized on the basis of phytonirring. One of such remedies is the herbal medicinal product containing the different parts of 5 medicinal herbs: Gentian root (*Gentiana radix*), Primrose flowers (with calyx) (*Primulae flos (cum calycibus)*), Common sorrel herb (*Rumicis herba*), Elder flowers (*Sambuci flos*) and Vervain herb (*Verbenae herba*). This herbal medicinal product shows secretolytic, secretomotor, antiinflammatory, antiviral and mild antibacterial pharmacological effects.

The article provides an analysis of studies *in vitro* and *in vivo* proving the anti-inflammatory effect of Sinupret®, its potentiating effect on nasal mucosa mucociliary transport as well as efficacy and safety in patients with rhinosinusitis.

Keywords: acute upper respiratory tract infections, acute rhinitis, acute rhinosinusitis, phytotherapy, phytonirring

For citation: Shilenkova V.V. Rhinitis, rhinosinusitis and phytotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):12–19. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-12-19.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый ринит считается достаточно легким, часто самостоятельным разрешающимся (самоограниченным) инфекционным заболеванием, которое вызывает более чем 100 различных респираторных вирусов. При этом в перечне этиологических факторов ведущее место занимают риновирусы и коронавирусы, они являются причиной примерно 50% всех простудных заболеваний [1–3]. И хотя обычная простуда, как правило, имеет благоприятное течение, тем не менее острые респираторные заболевания (ОРЗ) характеризуются значительным уровнем заболеваемости и возможным развитием осложнений [3].

Анализ финансового бремени острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) свидетельствует о том, что только в Соединенных Штатах Америки на визиты к врачу, лекарственное обеспечение и пропущенные по болезни рабочие дни ежегодно тратится 25 млрд долл. [2]. При этом из года в год инфекции повторяются, а создание надежной вакцины представляет достаточно сложную, практически неразрешимую проблему [4].

Согласно древним египетским манускриптам, простуда известна человеку с давних времен. Подробно заболевание было описано в V в. до н. э. древнегреческим врачом Гиппократом, но только в 1914 г. немецкий профессор Вальтер Крузе (Walter Kruse) доказал, что именно вирусы, а не бактерии вызывают простудные заболевания, а сама болезнь чаще всего проявляется несколькими симптомами [1]. И прежде всего, это ринит, симптомами которого являются ринорея и расстройство носового дыхания вплоть до полной назальной обструкции. Помимо этих проявлений, часто присутствуют першение и боль в горле, чиханье, кашель, умеренная гипертермия, общее недомогание [5]. Примерно у 50% больных ОРЗ начинается именно с болей в горле (острый фарингит) и насморка (ринит), причем следствием последнего может стать риносинусит. Затем появляется кашель, он присутствует примерно у 40% пациентов. Не во всех случаях, но возможен острый средний отит (чаще у детей) или бронхит с симптомом сухого кашля [6]. Такое разнообразие проявлений ОРЗ обуславливает многообразие используемой терминологии: ринит, риносинусит, фарингит, тонзиллофарингит, ларингит, трахеит, бронхит и трахеобронхит.

В целом острые инфекции дыхательных путей протекают нетяжело, но считаются одними из самых распространенных в первичной амбулаторной практике. Несмотря на то что в большинстве случаев заболевание ограничивается небольшим перечнем симптомов и достаточно легким течением, оно оказывает неблагоприятное воздействие на качество жизни пациента, ограничивает повседневную активность взрослых и детей и создает условия для повышения финансовой нагрузки на общество, в основном за счет потери производительности труда, пропусков занятий в школе и расходов на здравоохранение [7]. В одном из исследований было проанализировано качество жизни 398 взрослых, забо-

левших ОРВИ. Авторы использовали стандартизированные опросники SF-8 и HRQOL. Интересным оказался не сам факт снижения качества жизни при, казалось бы, банальной вирусной инфекции, а то, что оценка физического и эмоционального состояния, а также социального функционирования пациентов была значительно выше у тех из них, которые предпочли самолечение, а не посещение поликлиники [8].

Важность проблемы состоит в том, что ОРЗ может стать пусковым механизмом для обострения хронических заболеваний, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, идиопатический фиброз легких [9–12]. ОРЗ потенцирует развитие острого среднего отита и воспалительных процессов в околоносовых пазухах (ОНП) – синуситов [13].

Острый риносинусит (ОРС) у взрослых характеризуется наличием четырех типичных симптомов (затруднение носового дыхания; окрашенные, в т. ч. гнойные, выделения из полости носа; головная или лицевая боль; расстройство обоняния) длительностью не более 12 нед. В детском возрасте ведущими симптомами являются кашель, заложенность и выделения из носа [14, 15].

В большинстве случаев ОРС является продолжением вирусного ринита и завершается выздоровлением больного. Согласно «European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps» (EPOS2020), такой риносинусит протекает нетяжело и носит название вирусного ОРС. Если симптомы персистируют более 10 дней, но не более 12 нед., и по выраженности не являются тяжелыми, ОРС считают поствирусным. Признаками бактериального риносинусита являются осложненное течение заболевания (орбитальные или внутричерепные риногенные осложнения) или изначально тяжелый риносинусит, характеризующийся подъемом температуры выше 38 °С, наличием сильной головной/лицевой боли преимущественно с одной стороны, окрашенных (чаще гнойных) выделений из носа, более выраженных с одной стороны, и двухволнового течения, которое проявляется в виде усиления симптоматики после исходно более легкой фазы болезни [14]. Кроме того, о бактериальной этиологии ОРС могут свидетельствовать и некоторые другие параметры, такие как увеличение СОЭ и С-реактивного белка в сыворотке крови [14]. Хотя определенные сомнения в значимости лабораторных показателей все-таки существуют [16].

Другие международные консенсусы трактуют бактериальный риносинусит с некоторыми дополнениями и нюансами. Так, авторы «Guidelines for the Antibiotic Use in Adults with Acute Upper Respiratory Tract Infections» (2017) считают ОРС у взрослых бактериальным при отсутствии динамики симптомов в течение 7 дней либо ухудшении течения заболевания (вторая волна), а также при изначально тяжелом течении (лихорадка ≥ 39 °С, лицевые боли или гнойные выделения из носа, продолжающиеся 3–4 дня) либо при осложненном течении [17]. Клинические практические рекомендации Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics) расценивают ОРС у детей как бактериальный, если заболевание про-

текает с длительными выделениями из носа и кашлем продолжительностью более 10 дней без улучшения; если имеется ухудшение течения ОРС; если изначально болезнь имеет тяжелое начало (лихорадка ≥ 39 °С, гнойные выделения из носа не менее 3 дней подряд) либо осложненное течение [18]. В целом мнения различных международных ассоциаций в отношении клинических проявлений бактериального ОРС схожи, что позволяет использовать вышеперечисленные критерии при решении вопроса о целесообразности назначения системной антибиотикотерапии.

О НЕКОТОРЫХ АСПЕКТАХ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО РИНИТА И РИНОСИНУСИТА

Поскольку в большинстве случаев острый ринит и ОРС имеют вирусную этиологию, терапия этих заболеваний должна быть направлена на облегчение клинических симптомов и предупреждение новых эпизодов. Показанием для назначения антибактериальной терапии является бактериальный ОРС [3], причем не просто бактериальный, а тяжелое течение либо 3 и более эпизодов документированного острого бактериального риносинусита в течение года [14]. Такой категоричный подход к системной антибиотикотерапии при ОРС обусловлен растущей антибиотикорезистентностью, ставшей глобальной мировой проблемой [19].

Несмотря на то что наиболее частыми возбудителями острого ринита и риносинусита являются вирусы, системные антибиотики по-прежнему назначаются 60–80% пациентов, обратившихся к врачу с ОРЗ, и примерно 90% пациентов с ОРС. Причем в 83% случаев выписка рецепта на антибиотик абсолютно не обоснована [20–22]. И это несмотря на то, что в литературе имеется достаточное количество публикаций, подтверждающих возможность самопроизвольного выздоровления от ОРС даже без какого-либо специфического лечения. В одной из таких публикаций, содержащей метаанализ 27 рандомизированных контролируемых исследований, показано, что 2/3 пациентов с острым и обострением хронического риносинусита демонстрировали спонтанное разрешение заболевания либо улучшение общего состояния и симптомов болезни без назначения системных антибиотиков [23].

Проблема нерационального, нецелесообразного применения антибактериальной терапии при ОРС широко обсуждается во многих российских и зарубежных консенсуальных документах, которые подчеркивают необходимость ограничения антибиотиков, замены их симптоматическими и противовоспалительными препаратами, рассмотрение альтернативных вариантов терапии, способных устранить клинические симптомы и обеспечить выздоровление пациента [14, 17, 18, 24]. Исходя из этих позиций, популярной становится рациональная фитотерапия, которая особенно актуальна при заболеваниях, где наиболее частым этиологическим фактором являются вирусы. Результаты крупного популяционного исследования PROSINUS, проведенного в Испании с участием 2 610

пациентов, показали, что при вирусном и поствирусном риносинусите фитопрепараты назначаются оториноларингологами и врачами общей практики примерно в 40% случаев [25].

Фитотерапия (или траволечение) – старейший метод терапии различных заболеваний, основанный на использовании лекарственных растений, экстрактов природного происхождения и комплексных препаратов, синтезированных из них. Современная фитотерапия значительно отличается от своего древнего предшественника. В настоящее время – это часть фармакологии, а современные фитопрепараты соответствуют общепринятым стандартам эффективности, безопасности и качества, а также подлежат соответствующим процедурам регистрации. Их эффективность доказана в клинических исследованиях наравне с синтетическими лекарственными средствами [26, 27].

В современных фитопрепаратах основная дискретная составляющая растения находится в проверенной и строго контролируемой концентрации, поэтому считается стандартизированной. При этом фитотерапия стремится сохранить сложность веществ, входящих в состав растения, и не изолирует активное соединение от растения. Кроме того, фитотерапия сегодняшнего дня основана на современных процессах получения и оценки (качественной и количественной) препаратов: жидкостной и газовой хроматографии, ультрафиолетовой спектрофотометрии, ближней инфракрасной спектроскопии, атомно-абсорбционной спектроскопии, масс-спектрометрии [26].

Фитотерапия демонстрирует хорошую эффективность и переносимость и может применяться как у взрослых, так и у детей при рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей. Действие различных комбинированных препаратов растительного происхождения подтверждено рандомизированными исследованиями и длительным присутствием на фармацевтическом рынке в качестве средств для использования при первых признаках простуды, затянувшемся течении ОРЗ, при ОРС, а также в качестве поддерживающей терапии при хроническом воспалении, в т. ч. с поражением ОНП [21]. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие фитопрепаратов обусловлено содержанием биологически активных агентов – полифенолов, флавоноидов, сапонинов, алкалоидов, глюкозидов [28].

Несмотря на то что научные доказательства некоторых аспектов фитотерапии и ее преимущества в оториноларингологии еще предстоит досконально изучить, широкое использование и представленные в литературе данные свидетельствуют о весьма высокой популярности этого вида лечения. Анализ данных известных медицинских баз данных PubMed и Cochrane, включающий 72 статьи, в т. ч. 18 проспективных рандомизированных исследований, 4 Кокрановских обзора, 4 метаанализа и 15 обзоров литературы, показал, что экстракты различных трав демонстрируют значительное превосходство над плацебо при риносинусите и аллергическом рините [29].

Фитопрепараты обладают широким спектром терапевтических свойств при болезнях верхних дыхательных путей. Они стимулируют иммунную систему, облегчают клинические симптомы и тем самым способствуют улучшению качества жизни пациентов. Содержащиеся в препаратах растительного происхождения сапонины (например, в корне примулы, солодки и других растений) способны разжижать секрет и стимулировать двигательную активность мерцательного эпителия. Сапонины действуют посредством нейровегетативного рефлекса, стимулируя окончания парасимпатических нервных волокон в полости носа и ОНП, что, в свою очередь, активизирует секреторную функцию дыхательных путей. Некоторые сапонины обладают противовоспалительным, противовирусным, бактерицидным и антимикотическим действием [21, 30]. Иммуностимулирующий эффект фитопрепаратов реализуется двумя механизмами: непосредственным воздействием на иммунную систему и действием на болезнетворные микроорганизмы путем блокирования активности ряда ферментов, в частности транскриптазы и протеазы. Составляющие ряда растений, например, эхинацеи, способствуют активации фагоцитоза, нейтрофилов, макрофагов, гранулоцитов и NK-клеток, интерлейкинов [21].

В настоящее время наибольшее внимание в фитотерапии отводится комбинированным препаратам, а наибольшей популярностью пользуются средства растительного происхождения, которые синтезированы при помощи уникальной концепции получения максимума полезных веществ, содержащихся в травах, – фитонинга. В начале экстракты анализируют при помощи масс-спектрометрии для определения ингредиентов и их количества. Затем автоматически тестируются все ингредиенты с учетом их действия, после чего, используя сложные технологии разделения, производятся экстракты, которые содержат эффективные вещества в высоких концентрациях по сравнению с исходным количеством [26].

Одним из наиболее известных представителей фитопрепаратов, полученных согласно концепции фитонинга, является Синупрет® (Бионорика СЕ, Германия). Синупрет® содержит экстракты пяти трав: корень горечавки (*Gentiana lutea*, *Gentianaceae*), цветки первоцвета (другое название – примула, *Primula veris*, *Primulaceae*), трава щавеля обыкновенного (*Rumex acetosa*, *Polygonaceae*), цветки бузины (*Sambucus nigra*, *Caprifoliaceae*), трава вербены (*Verbena officinalis*, *Verbenaceae*). Выпускается препарат в виде капель для приема внутрь и таблеток, покрытых оболочкой. Используется для лечения острых и хронических риносинуситов у взрослых и детей начиная с двухлетнего возраста. Назначается взрослым по 2 таблетки или по 50 капель 3 раза в день. У детей школьного возраста дозировка снижена до 25 капель или 1 таблетки на один прием, а у детей от 2 до 6 лет используется жидкая форма в разовой дозировке 15 капель, также 3 раза в день. По назначению врача Синупрет® может использоваться при беременности. Рекомендованная продолжительность терапии – 7–14 дней.

Синупрет® – препарат комплексного действия, оказывает секретолитический, секретомоторный, противовоспалительный, противовирусный и умеренный антибактериальный эффект [31]. Необходимо подчеркнуть, что Синупрет относится к немногим препаратам растительного происхождения, эффективность и безопасность которых достаточно хорошо изучена.

Противовоспалительный эффект Синупрета ярко продемонстрирован в лабораторных исследованиях A. Rossi et al. В эксперименте на крысах авторы создали модель воспаления, потенцируя развитие плеврита у животных. Затем оценили противовоспалительный эффект Синупрета относительно снижения объема экссудата, лейкотриенов В4 и Е2, инфильтрацию тканей полиморфноядерными нейтрофилами, а также экспрессию циклооксигеназы-2. [32]. Кроме того, *in vitro* доказана зависимость от концентрации противовирусная активность препарата Синупрет® в отношении широкого спектра патогенных РНК- и ДНК-вирусов человека, которые вызывают инфекции верхних дыхательных путей: вирусов гриппа А, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, вируса Коксаки, аденовируса и некоторых других. Особенно выраженную противовирусную активность Синупрет® продемонстрировал в дозировке 120 мкг/мл в отношении респираторно-синцитиального вируса (84,5%), риновируса (63%) и аденовируса (56%) [33].

Экспериментальное лабораторное исследование, опубликованное S. Zhang et al. в 2014 г. и основанное на использовании назального эпителия животных (мыши) и человека, показало, что Синупрет® стимулирует частоту биения ресничек (ЧБР) и трансэпителиальную секрецию хлоридов, что активизирует мукоцилиарный транспорт (МЦТ). Авторы данной работы утверждают, что прямая стимуляция ЧБР вместе с активацией процессов ионного обмена служит дополнительным обоснованием для использования препарата Синупрет® при респираторных заболеваниях [34]. В работах других исследователей также подчеркивается потенцирующий эффект препарата Синупрет® на МЦТ, который абсолютно необходим для проведения патогенетической терапии риносинуситов. По воздействию на хлорные ионные каналы, работа которых связана с поддержанием нормальной вязкости назального секрета, эффект препарата Синупрет® превосходит таковой по сравнению с одним из сильнейших активаторов ионного транспорта – алкалоида форсколина [35].

Практическое применение препарата Синупрет® в оториноларингологии представлено в многочисленных клинических исследованиях [26, 36–44]. В многоцентровом проспективном открытом исследовании оценивалась эффективность и безопасность 14-дневного курса терапии Синупретом (Форте) у 30 пациентов с ОРС в сравнении с интраназальным приемом флутиказона фуората в группе контроля (также 30 пациентов с ОРС). Анализ динамики клинических симптомов болезни и качества жизни по опроснику SNOT-20 документировал высокий уровень эффективности фитопрепарата при ОРС с отсут-

ствием побочных явлений у пациентов. По общему показателю назальных симптомов противовоспалительный эффект препарата Синупрет® был соизмерим с действием топического стероида и даже превышал таковой по влиянию на головные и лицевые боли [26].

Другое исследование – мультицентровое, двойное, слепое, плацебо-контролируемое – продемонстрировало статистически значимое преимущество препарата Синупрет® (сухой экстракт BNO 1016) у пациентов с острым вирусным риносинуситом. На значительном клиническом материале (589 пациентов) авторы доказали, что ежедневный прием 480 мг препарата в течение 15 ± 1 дней обеспечивает значимый эффект в отношении клинических симптомов и качества жизни по опроснику SNOT-20 в среднем на четвертый день использования фитопрепарата [45]. Это подтверждает целесообразность назначения препарата Синупрет® в качестве стартовой терапии при неосложненном остром вирусном риносинусите и в случаях, когда использование интраназальных глюкокортикостероидов (ИНГКС) не показано по каким бы ни было причинам, что рекомендуют современные международные консенсусы, такие как EPOS2020 [14].

В настоящее время лекарственные препараты растительного происхождения пользуются большой популярностью и включены в алгоритмы лечения не только вирусных и поствирусных ОРС. В литературе имеются работы, посвященные анализу эффективности фитопрепаратов при бактериальном поражении ОНП. В 2006 г. опубликован обзор рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалась эффективность препарата Синупрет® в лечении острых бактериальных риносинуситов как дополнение к антибактериальной терапии [46]. У 61,1% пациентов, получавших Синупрет® в комбинации с системным антибиотиком, наступило улучшение в течение 2 нед. терапии, что проявлялось регрессом назальных симптомов и положительной динамикой на рентгенограммах ОНП. В группе плацебо, где фитопрепарат не использовался, такой результат наблюдался лишь в 34,5% случаев. Другое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало на большой когорте пациентов (929 человек) эффективность и безопасность высокой дозы (480 мг) препарата Синупрет® при хроническом риносинусите без полипов, причем при долгосрочном использовании – в течение 12 нед. В исследовании подчеркнута хорошая переносимость растительного лекарственного препарата и положительное влияние его на качество повседневной жизни пациентов, что имеет важное значение при длительном анамнезе и тяжелом течении болезни [47].

В литературе имеются сравнительные исследования, подтверждающие перспективность назначения препарата Синупрет® у взрослых и детей с экссудативным средним отитом. Применение фитопрепарата оправданно в тех случаях, когда экссудативный средний отит протекает на фоне воспалительных процессов в полости носа и ОНП. Включение препарата Синупрет® в комплекс терапии способствует быстрой и эффективной санации барабанной полости, восстановлению слуха и в целом на трое суток ускоряет выздоровление пациентов [48, 49].

Важным аспектом любой медикаментозной терапии является безопасность и возможность применения препаратов у беременных. В связи с этим целесообразно упомянуть публикацию С. Ismail et al., в которой авторы представили результаты общенационального ретроспективного наблюдательного исследования, проведенного в Германии в период с 1992 по 1997 г. Было обследовано 786 детей, рожденных от 762 женщин, которые во время беременности принимали Синупрет®, наряду с другими лекарственными препаратами, назначенными по поводу риносинусита и/или бронхита. Анализ полученных данных показал отсутствие каких-либо признаков возможного тератогенного и/или эмбриотоксического влияния фитопрепарата. И хотя у 9 новорожденных (1,1%) были диагностированы серьезные пороки развития, критическая оценка всех результатов анкетирования и обследования беременных не установила причинно-следственной связи между заболеванием ребенка и приемом препарата Синупрет® его матерью во время беременности [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутреннее количество научных публикаций свидетельствует о том, что фитопрепараты могут претендовать на достойное место в терапии заболеваний верхних дыхательных путей, в т. ч. риносинуситов. Комбинированные растительные лекарственные средства обладают разносторонним спектром действия: муколитическим, секретолитическим, противовоспалительным, противовирусным, антимикробным.

В настоящее время фитотерапия демонстрирует высокий уровень переносимости и безопасности. Фитопрепараты, разработанные с использованием концепции фитониринга, имеют значительное преимущество по сравнению с их предшественниками.



Поступила / Received 13.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2020
Принята в печать / Accepted 30.12.2020

Список литературы

- Roxas M., Jurenka J. Colds and Influenza: A review of diagnosis and conventional, botanical, and nutritional considerations. *Altern Med Rev.* 2007;12(1):25–48. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17397266>.
- Blaas D. Viral entry pathways: the example of common cold viruses. *Wien Med Wochenschr.* 2016;166(7–8):211–226. doi: 10.1007/s10354-016-0461-2.
- Sterrantino C., Duarte G., Costa J., Vaz-Carneiro A. Analysis of the Cochrane Review: Antihistamines for the Common Cold. *Acta Med Port.* 2016;29(3):164–167. (In Portug.) doi: 10.20344/amp.7526.
- McLean G.R., Walton R.P., Shetty S., Peel T.J., Paktiawal N., Keadze T. et al. Rhinovirus infections and immunisation induce cross-serotypereactivean-

- tibodies to VP1. *Antiviral Res.* 2012;95(3):193–201. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.06.006.
5. Malesker M.A., Callahan-Lyon P., Ireland B., Irwin R.S. Pharmacologic and nonpharmacologic treatment for acute cough associated with the common cold: Chest Expert Panel Report. *Chest.* 2017;152(5):1021–1037. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.009.
 6. Arroll B. Common cold. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011:1510. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21406124>.
 7. Nichol K.L., D'Heilly S., Ehlinger E. Colds and influenza-like illnesses in university students: impact on health, academic and work performance, and health care use. *Clin Infect Dis.* 2005;40(9):1263–1270. doi: 10.1086/429237.
 8. Shaku F., Tsutsumi M., Miyazawa A., Takagi H., Maeno T. Self-care behavior when suffering from the common cold and health-related quality of life in individuals attending an annual checkup in Japan: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2015;16:91. doi: 10.1186/s12875-015-0300-3.
 9. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1209–1215. doi: 10.1183/09031936.00081409.
 10. Bizzintino J., Lee W.M., Laing I.A., Vang F., Pappas T., Zhang G. et al. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1037–1042. doi: 10.1183/09031936.00092410.
 11. Wootton S.C., Kim D.S., Kondoh Y., Chen E., Lee J.S., Song J.W. et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(12):1698–1702. doi: 10.1164/rccm.201010-1752OC.
 12. Kardos P., Malek F.A. Common Cold – an Umbrella Term for Acute Infections of Nose, Throat, Larynx and Bronchi. *Pneumologie.* 2017;71(4):221–226. doi: 10.1055/s-0042-116112.
 13. Bellussi L.M., Passali F.M., Ralli M., De Vincentiis M., Greco A., Passali D. An overview on upper respiratory tract infections and bacteriotherapy as innovative therapeutic strategy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(15):27–38. doi: 10.26355/eurrev_201903_17345.
 14. 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(S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
 15. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J., Hicks L.A. et al. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):72–112. doi: 10.1093/cid/cir1045.
 16. Hansen J.G., Schmidt H., Rosborg J., Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ.* 1995;311(6999):233–236. doi: 10.1136/bmj.311.6999.233.
 17. Yoon Y.K., Park C.S., Kim J.W., Hwang K., Lee S.Y. et al. Guidelines for the Antibiotic Use in Adults with Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Infect Chemother.* 2017;49(4):326–352. doi: 10.3947/ic.2017.49.4.326.
 18. Wald E.R., Applegate K.E., Bordley C., Darrow D.H., Glode M.P., Marcy S.M. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics.* 2013;132(1):262–280. doi: 10.1542/peds.2013-1071.
 19. Lammie S.L., Hughes J.M. Antimicrobial resistance, food safety, and one health: The need for convergence. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2016;7:287–312. doi: 10.1146/annurev-food-041715-033251.
 20. Chauhan L., Young H., Knepper B.C., Shahideh K.C., Jenkins T.C. Appropriateness of antibiotic prescriptions for acute sinusitis and pharyngitis in an integrated healthcare system. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(8):991–993. doi: 10.1017/ice.2018.117.
 21. Pietruszewska W., Barańska M., Wielgat J. Place of phytotherapy in the treatment of acute infections of upper respiratory tract and upper gastrointestinal tract. *Otolaryngol Pol.* 2018;72(4):42–50. doi: 10.5604/01.3001.0012.2833.
 22. Sharma P., Finley R., Weese S., Glass-Kaaster S., McIsaac W. Antibiotic prescriptions for outpatient acute rhinosinusitis in Canada, 2007–2013. *PLoS ONE.* 2017;12(7):e0181957. doi: 10.1371/journal.pone.0181957.
 23. de Ferranti S.D., Ioannidis J.P., Lau J., Anninger W.V., Barza M. Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *BMJ.* 1998;317(7159):632–637. doi: 10.1136/bmj.317.7159.632.
 24. Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S., Brook I., Ashok Kumar K., Krampner M. et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2S):1–39. doi: 10.1177/0194599815572097.
 25. Jaume F., Quinto L., Alobid I., Molló J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ Open.* 2018;8(1):e018788. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018788.
 26. Passali D., Cambi J., Passali F.M., Bellussi L.M. Phytoneering: a new way of therapy for rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngologica Ital.* 2015;35(1):1–8. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443571>.
 27. Ciuman R.R. Phytotherapeutic and naturopathic adjuvant therapies in otorhinolaryngology. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(2):389–397. doi: 10.1007/s00405-011-1755-z.
 28. Mousa H.A. Prevention and treatment of influenza, influenza-like illness, and common cold by herbal, complementary, and natural therapies. *J Evid Based Complement Altern Med.* 2017;22(1):166–174. doi: 10.1177/2156587216641831.
 29. Laccourreye O., Werner A., Laccourreye L., Bonfils P. Benefits, pitfalls and risks of phytotherapy in clinical practice in otorhinolaryngology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017;134(2):95–99. doi: 10.1016/j.anorl.2016.11.001.
 30. Troullos E., Baird L., Jayawardena S. Common cold symptoms in children: results of an Internet-based surveillance program. *J Med Internet Res.* 2014;16(6):144. doi: 10.2196/jmir.2868.
 31. Свистушкин В.М., Топоркова Л.А. Современные возможности фитотерапии острых риносинуситов. *Медицинский совет.* 2016;(18):38–41. doi: 10.21518/2079-701X-2016-18-38-41.
 32. Rossi A., Dehm F., Kiesselbach C., Haunschild J., Sautebin L., Werz O. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia.* 2012;83(4):715–720. doi: 10.1016/j.fitote.2012.02.008.
 33. 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.
 34. Zhang S., Skinner D., Hicks S.B., Bevenssee 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.
 35. Virgin F., Zhang S., Schuster D., Azbell C., Fortenberry J., Sorscher E.J., Woodworth B.A. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *Laryngoscope.* 2010;120(5):1051–1056. doi: 10.1002/lary.20871.
 36. Гилифанов Е.А., Иченко В.Б., Лепейко Б.А., Мирошниченко А.С., Лобода О.В. Применение оригинального растительного препарата в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших хирургическое лечение на перегородке носа и нижних носовых раковинах. *Вестник оториноларингологии.* 2011;(6):100–102. Режим доступа: https://bionorica.ru/rep/2_Sinupret/4_Vzroskie%20LOR-vrachi_Chelyustno-licevie%20hirurgi/1_Lechenie-i-profilaktika-v-posleoperacionnyj-period/3_Gilifanov_Primorigrastprepuposleoper_2011.pdf.
 37. Морозова С.В., Топоркова Л.А. Практическая эффективность фитотерапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. *Медицинский совет.* 2017;(8):80–82. doi: 10.21518/2079-701X-2017-8-80-82.
 38. 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 an herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2015;77(1):27–32. doi: 10.1159/000370123.
 39. 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.
 40. Ismail C. Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rationale for the Sinupret compound. *HNO.* 2005;53(1 Suppl.):38–42. doi: 10.1007/s00106-005-1235-0.
 41. Kreindler J.L., Chen B., Kreitman Y., Kofonow J., Adams K.M., Cohen N.A. The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26(6):439–443. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3821.
 42. Rossi A., Dehm F., Kiesselbach C., Haunschild J., Sautebin L., Werz O. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia.* 2012;83(4):715–720. doi: 10.1016/j.fitote.2012.02.008.
 43. Jund R., Mondigler M., Steindl H., Stammer H., Stierna P., Bachert C. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology.* 2012;50(4):417–426. doi: 10.4193/Rhino12.015.
 44. Jund R., Mondigler M., Steindl H., Stammer H., Stierna P. Clinical efficacy of an herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW Fortschr Med.* 2015;157(4 Suppl.):6–11. (In German) doi: 10.1007/s15006-015-2934-4.
 45. Jund R., Mondigler M., Stammer H., Stierna P., Bachert C. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol.* 2015;135(1):42–50. doi: 10.3109/00016489.2014.952047.
 46. 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.
 47. Palm J., Steiner I., Abramov-Sommariva D., Ammendola A., Mitzenheim S., Steindl H. et al. Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2017;55(2):142–151. doi: 10.4193/Rhin16.103.
 48. Пискунов С.З., Завьялов Ф.Н., Саликов А.В. Применение Синупрета в лечении экссудативного среднего отита. *Российская ринология.* 2008;(3):4–10. Режим доступа: <http://rhinology.ru/docs/zurnal/2008-3.pdf>.
 49. Субботина М.В., Куницына М.Н., Букша И.А., Галченко М.Т., Платоенко О.И. Применение препарата Синупрет в комплексном лечении острого среднего отита у детей. *Вестник оториноларингологии.* 2009;(2):43–45. Режим доступа: https://vidal.by/netcat_files/File/LOR_2009_02_14.pdf.
 50. Ismail C., Wiesel A., März R.W., Queisser-Luft A. Surveillance study of Sinupret in comparison with data of the Mainz birth registry. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;267(4):196–201. doi: 10.1007/s00404-002-0311-x.

References

- Roxas M., Jurenka J. Colds and Influenza: A review of diagnosis and conventional, botanical, and nutritional considerations. *Altern Med Rev.* 2007;12(1):25–48. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17397266>.
- Blaas D. Viral entry pathways: the example of common cold viruses. *Wien Med Wochenschr.* 2016;166(7–8):211–226. doi: 10.1007/s10354-016-0461-2.
- Sterrantino C., Duarte G., Costa J., Vaz-Carneiro A. Analysis of the Cochrane Review: Antihistamines for the Common Cold. *Acta Med Port.* 2016;29(3):164–167. (In Portug.) doi: 10.20344/amp.7526.
- McLean G.R., Walton R.P., Shetty S., Peel T.J., Paktiawal N., Kebabdz T. et al. Rhinovirus infections and immunisation induce cross-serotypereactive antibodies to VP1. *Antiviral Res.* 2012;95(3):193–201. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.06.006.
- Malesker M.A., Callahan-Lyon P., Ireland B., Irwin R.S. Pharmacologic and nonpharmacologic treatment for acute cough associated with the common cold: Chest Expert Panel Report. *Chest.* 2017;152(5):1021–1037. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.009.
- Arroll B. Common cold. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011:1510. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21406124>.
- Nichol K.L., D'Heilly S., Ehlinger E. Colds and influenza-like illnesses in university students: impact on health, academic and work performance, and health care use. *Clin Infect Dis.* 2005;40(9):1263–1270. doi: 10.1086/429237.
- Shaku F., Tsutsumi M., Miyazawa A., Takagi H., Maeno T. Self-care behavior when suffering from the common cold and health-related quality of life in individuals attending an annual checkup in Japan: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2015;16:91. doi: 10.1186/s12875-015-0300-3.
- Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1209–1215. doi: 10.1183/09031936.00081409.
- Bizzintino J., Lee W.M., Laing I.A., Vang F., Pappas T., Zhang G. et al. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1037–1042. doi: 10.1183/09031936.00092410.
- Wootton S.C., Kim D.S., Kondoh Y., Chen E., Lee J.S., Song J.W. et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(12):1698–1702. doi: 10.1164/rccm.201010-1752OC.
- Kardos P., Malek F.A. Common Cold – an Umbrella Term for Acute Infections of Nose, Throat, Larynx and Bronchi. *Pneumologie.* 2017;71(4):221–226. doi: 10.1055/s-0042-116112.
- Bellussi L.M., Passali F.M., Ralli M., De Vincentiis M., Greco A., Passali D. An overview on upper respiratory tract infections and bacteriotherapy as innovative therapeutic strategy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(15):27–38. doi: 10.26355/eurrev_201903_17345.
- 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(S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
- Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J., Hicks L.A. et al. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):72–112. doi: 10.1093/cid/cir1045.
- Hansen J.G., Schmidt H., Rosborg J., Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ.* 1995;311(6999):233–236. doi: 10.1136/bmj.311.6999.233.
- Yoon Y.K., Park C.S., Kim J.W., Hwang K., Lee S.Y. et al. Guidelines for the Antibiotic Use in Adults with Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Infect Chemother.* 2017;49(4):326–352. doi: 10.3947/ic.2017.49.4.326.
- Wald E.R., Applegate K.E., Bordley C., Darrow D.H., Glode M.P., Marcy S.M. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics.* 2013;132(1):262–280. doi: 10.1542/peds.2013-1071.
- Lammie S.L., Hughes J.M. Antimicrobial resistance, food safety, and one health: The need for convergence. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2016;7:287–312. doi: 10.1146/annurev-food-041715-033251.
- Chauhan L., Young H., Knepper B.C., Shihadeh K.C., Jenkins T.C. Appropriateness of antibiotic prescriptions for acute sinusitis and pharyngitis in an integrated healthcare system. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(8):991–993. doi: 10.1017/ice.2018.117.
- Pietruszewska W., Barańska M., Wielgat J. Place of phytotherapy in the treatment of acute infections of upper respiratory tract and upper gastrointestinal tract. *Otolaryngol Pol.* 2018;72(4):42–50. doi: 10.5604/01.3001.0012.2833.
- Sharma P., Finley R., Weese S., Glass-Kaaster S., McIsaac W. Antibiotic prescriptions for outpatient acute rhinosinusitis in Canada, 2007–2013. *PLoS ONE.* 2017;12(7):e0181957. doi: 10.1371/journal.pone.0181957.
- de Ferranti S.D., Ioannidis J.P., Lau J., Anninger W.V., Barza M. Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *BMJ.* 1998;317(7159):632–637. doi: 10.1136/bmj.317.7159.632.
- Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S., Brook I., Ashok Kumar K., Kramper M. et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(25):1–39. doi: 10.1177/0194599815572097.
- Jaume F., Quinto L., Alobid I., Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ Open.* 2018;8(1):e018788. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018788.
- Passali D., Cambi J., Passali F.M., Bellussi L.M. Phytoneering: a new way of therapy for rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngologica Ital.* 2015;35(1):1–8. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443571>.
- Ciuman R.R. Phytotherapeutic and naturopathic adjuvant therapies in otorhinolaryngology. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(2):389–397. doi: 10.1007/s00405-011-1755-z.
- Mousa H.A. Prevention and treatment of influenza, influenza-like illness, and common cold by herbal, complementary, and natural therapies. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017;22(1):166–174. doi: 10.1177/2156587216641831.
- Laccourreye O., Werner A., Laccourreye L., Bonfils P. Benefits, pitfalls and risks of phytotherapy in clinical practice in otorhinolaryngology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017;134(2):95–99. doi: 10.1016/j.aorl.2016.11.001.
- Troullos E., Baird L., Jayawardena S. Common cold symptoms in children: results of an Internet-based surveillance program. *J Med Internet Res.* 2014;16(6):144. doi: 10.2196/jmir.2868.
- Svistushkin V.M., Toporkova L.A. Modern possibilities of acute rhinosinusitis phytotherapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(18):38–41. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-18-38-41.
- Rossi A., Dehm F., Kiesselbach C., Haunschild J., Sautebin L., Werz O. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia.* 2012;83(4):715–720. doi: 10.1016/j.fitote.2012.02.008.
- Glathhaar-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.
- Zhang S., Skinner D., Hicks S.B., Benvenise 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.
- Virgin F., Zhang S., Schuster D., Azbell C., Fortenberry J., Sorscher E.J., Woodworth B.A. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *Laryngoscope.* 2010;120(5):1051–1056. doi: 10.1002/lary.20871.
- Gilifanov E.A., Ichenko V.B., Lepeiko B.A., Miroshnichenko A.S., Loboda O.V. The use of original herbal medicinal product Sinupret for the treatment of the patients in the postoperative period following the surgical intervention on the internal septum and inferior turbinated bones. *Vestnik Otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2011;(6):100–102. (In Russ.) Available at: https://bionorica.ru/rep/2_Sinupret/4_Vzrosleie%20LOR-vrachi_Chelyustno-licevie%20hirurgi/1_Lechenie-i-profilaktika-v-posleoperacionnyj-period/3_Gilifanov_Primorigrastprepvsleoper_2011.pdf.
- Morozova S.V., Toporkova L.A. The practical effectiveness of herbal therapy of infectious-inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(8):80–82. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-8-80-82.
- 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 an herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2015;77(1):27–32. doi: 10.1159/000370123.
- 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.
- Ismail C. Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rationale for the Sinupret compound. *HNO.* 2005;53(1 Suppl.):38–42. doi: 10.1007/s00106-005-1235-0.
- Kreindler J.L., Chen B., Kreitman Y., Kofonow J., Adams K.M., Cohen N.A. The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26(6):439–443. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3821.

42. Rossi A., Dehm F., Kiesselbach C., Haunschild J., Sautebin L., Werz O. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83(4):715–720. doi: 10.1016/j.fitote.2012.02.008.
43. Jund R., Mondigler M., Steindl H., Stammer H., Stierna P., Bachert C. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50(4):417–426. doi: 10.4193/Rhino12.015.
44. Jund R., Mondigler M., Steindl H., Stammer H., Stierna P. Clinical efficacy of an herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW Fortschr Med*. 2015;157(4 Suppl.):6–11. (In German) doi: 10.1007/s15006-015-2934-4.
45. Jund R., Mondigler M., Stammer H., Stierna P., Bachert C. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(1):42–50. doi: 10.3109/00016489.2014.952047.
46. 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.
47. Palm J., Steiner I., Abramov-Sommariva D., Ammendola A., Mitzenheim S., Steindl H. et al. Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2017;55(2):142–151. doi: 10.4193/Rhin16.103.
48. Piskunov S.Z., Zavyalov F.N., Salikov A.V. Sinupret in the management of the otitis media with media with effusion. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2008;(3):4–10. (In Russ.) Available at: <http://rhinology.ru/docs/zhurnal/2008-3.pdf>.
49. Subbotina M.V., Kunitsyna M.N., Buksha I.A., Galchenko M.T., Platonenko O.I. The use of sinupret in the combined treatment of acute otitis media in children. *Otorhinolaryngology Bulletin = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2009;(2):43–45. (In Russ.) Available at: https://vidal.by/netcat_files/File/LOR_2009_02_14.pdf.
50. Ismail C., Wiesel A., März R.W., Queisser-Luft A. Surveillance study of Sinupret in comparison with data of the Mainz birth registry. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;267(4):196–201. doi: 10.1007/s00404-002-0311-x.

Информация об авторе:

Шиленкова Виктория Викторовна, д.м.н., профессор, кафедра оториноларингологии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; vikt@rambler.ru

Information about the author:

Viktoria V. Shilenkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Otorhinolaryngology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia vikt@rambler.ru

Рациональная местная терапия неосложненного риносинусита как основа успешного выздоровления

А.Ю. Овчинников, ORCID: 0000-0002-7262-1151, lorent1@mail.ru

Н.А. Мирошниченко✉, ORCID: 0000-0003-4213-6435, mirnino@yandex.ru

К.В. Савранская, ORCID: 0000-0001-8510-3719, kristina.savranskaya@gmail.com

Ю.О. Николаева, ORCID: 0000-0001-7930-8259, yu.o.nikolaeva@gmail.com

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

Резюме

Статья посвящена лечению одного из самых распространенных заболеваний – риносинусита. Статистика свидетельствует, что лишь 2% от общего числа синуситов являются бактериальными. При этом назначение системной антибактериальной терапии достигает 95,5%. Ввиду постоянного роста количества антибиотикорезистентных микроорганизмов проблема рационального назначения антибактериальных препаратов, в т. ч. при риносинуситах, стоит очень остро. В настоящее время повысился уровень пациентов с затянувшимися поствирусными риносинуситами после перенесенного COVID-19. У большинства в анамнезе один или несколько курсов приема системных антибиотиков, и часто без оснований. Перечислены показания к системной и местной антибактериальной терапии у взрослых и детей, основанные на национальных и европейских клинических рекомендациях. Приведены сведения об осложнениях при использовании системных антибактериальных препаратов. Дана информация о преимуществах местного использования антибиотиков, а именно: отсутствие общих токсических осложнений, создание оптимальной концентрации непосредственно в очаге воспаления. Отдельно отмечены преимущества сочетания растворов неомицина и полимиксина В для местного применения, такие как выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*), вызывающих развитие инфекционных процессов в верхних отделах дыхательных путей. Описан собственный опыт применения оригинального назального спрея Полидекса с фенилэфрином, содержащего фиксированную комбинацию неомицина, полимиксина В, дексаметазона метасульфобензоат натрия и фенилэфрина, в лечении пациентов с поствирусным риносинуситом. В результате сбора данных из публикаций, а также на основании собственного опыта авторы сделали вывод, что использование указанного назального спрея в амбулаторной практике позволит значительно повысить эффективность лечения и уменьшить частоту назначения системных антибиотиков.

Ключевые слова: риносинусит, топическая антибактериальная терапия, спрей назальный, фенилэфрин, дексаметазона метасульфобензоат натрия, неомицин, полимиксин В

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Савранская К.В., Николаева Ю.О. Рациональная местная терапия неосложненного риносинусита как основа успешного выздоровления. *Медицинский совет*. 2021;(6):21–27.

doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-21-27.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rational topical treatment of uncomplicated rhinosinusitis as a basis for successful recovery

Andrey Yu. Ovchinnikov, ORCID: 0000-0002-7262-1151, lorent1@mail.ru

Nina A. Miroshnichenko✉, ORCID: 0000-0003-4213-6435, mirnino@yandex.ru

Kristina V. Savranskaya, ORCID: 0000-0001-8510-3719, kristina.savranskaya@gmail.com

Yu.O. Nikolaeva, ORCID: 0000-0001-7930-8259, yu.o.nikolaeva@gmail.com

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

Abstract

The article is devoted to the treatment of one of the most common diseases - the treatment of rhinosinusitis. According to statistics only 2% of the sinusitis in population are bacterial. At the same time administration of systemic antibiotic therapy reaches 95.5%. The problem of rational prescription of antibacterial drugs, including management of the rhinosinusitis, is very acute, especially considering the constant increase in the number of antibiotic-resistant microorganisms. Currently, the level of patients with prolonged post-viral rhinosinusitis after COVID-19 has increased. Most have a history of one or more courses of systemic antibiotics and, often, without indications. In article are listed indications for systemic and local antibacterial therapy in adults and children, based on national and European clinical guidelines. The data on complications during the use of systemic antibacterial drugs are presented. Authors give information about the advantages of the local use of antibiotics: the absence of general toxic complications, the creation of an optimal concentration directly in the focus of inflammation. The advantages of combining solutions of neomycin and polymyxin B for topical use, such as a pronounced bactericidal effect against gram-positive and gram-negative bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*), causing the devel-

opment of infectious processes in the upper respiratory tract, are separately noted. The author describes his own experience of using the original nasal spray Polydex with phenylephrine, containing a fixed combination of neomycin, polymyxin B, dexamethasone sodium metasulfobenzoate and phenylephrine, in the treatment of patients with post-viral rhinosinusitis. As a result of the collection of literature data, as well as based on their own experience, the authors concluded that the use of this nasal spray in outpatient practice will significantly improve the effectiveness of treatment and reduce the frequency of prescribing systemic antibiotics.

Keywords: rhinosinusitis, topical antibiotic therapy, nasal spray, phenylephrinum, dexamethasone sodium metasulfobenzoate, neomycin, polymyxin B

For citation: Ovchinnikov A.Y., Miroshnichenko N.A., Savranskaya K.V., Nikolaeva Y.O. Rational topical treatment of uncomplicated rhinosinusitis as a basis for successful recovery. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):21–27. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-21-27.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания околоносовых пазух (ОНП) относятся к числу одних из самых распространенных заболеваний. По данным разных авторов, от 4,6 до 15,0% взрослого населения страдают различного вида синуситами, а в России ежегодно регистрируется свыше 10 млн случаев [1–4]. При этом в детском возрасте острый риносинусит составляет от 9 до 20% встречаемой лор-патологии [5]. С каждым годом увеличивается количество диагностируемых синуситов. Заболеваемость хроническим синуситом за последние 10 лет увеличилась в 2 раза, а удельный вес госпитализированных в России по поводу заболеваний носа и околоносовых пазух возрастает на 1,5–2,0% ежегодно [6, 7].

Основными возбудителями острого риносинусита считаются респираторные вирусы, тогда как бактериальная флора встречается менее чем в 2% случаев [1]. При этом назначение системных антибиотиков при остром риносинусите достигает 95,5% [8], а их бесконтрольное применение приводит к росту антибиотикорезистентности. Устойчивость *Streptococcus pneumoniae* и *H. influenzae* – основных возбудителей острых риносинуситов к амоксициллину и макролидам в последние годы значительно увеличилась [9].

При этом нельзя забывать, что риносинусит (РС) является инфекцией, приводящей к возникновению орбитальных и внутричерепных осложнений, особенно в детском возрасте. Считается, что встречаемость данных осложнений составляет от 3,7 до 20% среди госпитализированных пациентов [10–13].

Пандемия COVID-19 внесла в нашу клиническую практику новые аспекты. К нам обращаются больные с жалобами, связанными с вирусным воспалением, активным лечением и симптомами, которые беспокоят пациентов после перенесенного заболевания. Пациенты жалуются на выраженную и длительную заложенность носа, отделяемое из носа, лицевые и головные боли. У большинства в анамнезе один или несколько курсов приема системных антибиотиков, и часто без показаний. У многих пациентов отмечаются длительно сохраняющиеся затруднение носового дыхания, отделяемое из носа, нарушение обоняния и вкуса после перенесенного COVID-19. Это ставит

перед врачом новые задачи в выборе оптимального и эффективного лечения поствирусного риносинусита.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМНЫХ АНТИБИОТИКОВ

По данным издания EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) за 2020 г., острый риносинусит делится на 3 формы [1]: вирусный, поствирусный/затянувшийся и бактериальный. В клинической практике диагностика этих форм нередко вызывает сложности. К вирусному риносинуситу относят все риносинуситы, сопровождающие ОРВИ. Затянувшийся / поствирусный острый риносинусит – это процесс, который характеризуется усилением симптомов после 5–7-го дня или сохранением симптомов после 10 дней заболевания до 12 нед. Критериями постановки диагноза бактериального острого риносинусита являются клиническая картина, эндоскопические признаки (наличие гнойного или слизисто-гнойного отделяемого в среднем и/или верхнем носовых ходах), двухволновый характер заболевания (ухудшение после кратковременного улучшения), а также показатели общего анализа крови, повышение показателей СОЭ и С-реактивного белка.

В национальных и европейских клинических рекомендациях назначение системной антибактериальной терапии рекомендуется в следующих случаях:

- у взрослых:
 - отсутствие положительной динамики в течение 7 дней либо ухудшение (вторая волна заболевания);
 - изначально тяжелое течение: лихорадка ≥ 39 °С, головные и лицевые боли, гнойные выделения из носа, сохраняющиеся в течение 3–4 дней, выраженность симптомов по ВАШ ≥ 8 баллов;
 - осложненное течение, угроза развития орбитальных либо внутричерепных осложнений (нарастающие реактивные явления в мягких тканях орбиты и лица);
 - среднетяжелый и тяжелый бактериальный ОРС у лиц старше 60 лет, а также наличие сопутствующих заболеваний, способствующих прогрессированию воспалительных процессов (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, гематологические, онкологические, аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные состояния и др.);

■ у детей:

- наличие сопутствующей патологии / состояний, повышающих риск неблагоприятного течения заболевания: клинически подтвержденные иммунодефициты, сахарный диабет 1-го типа;
- рецидивирующий бактериальный ОРС в соответствии с критериями EPOS 2020 (3 эпизода в год);
- длительность заболевания более 10 дней без улучшения с постоянными выделениями из носа и кашлем;
- изначально тяжелое начало: лихорадка ≥ 39 °C и гнойные выделения из носа;
- клинические и/или рентгенологические признаки орбитальных и внутричерепных осложнений (необходима срочная госпитализация), мучительные лицевые боли, не купирующиеся анальгетиками;
- среднетяжелое течение заболевания и/или субфебрильная лихорадка без положительной динамики в течение 72 ч на фоне адекватной противовоспалительной терапии (интраназальные глюкокортикостероиды, фитопрепараты, топические деконгестанты);
- наличие сопутствующего острого среднего отита.

Золотым стандартом является целенаправленная терапия: выбор антибиотика с учетом чувствительности микрофлоры. Однако учитывая реалии современной медицины, т. е. невозможность в ближайшее время получить результат посева, а также то, что в посевах отмечается определенное число отрицательных ответов, антибактериальное лечение рекомендуется начинать с антибиотиков с наиболее вероятной антибактериальной активностью.

ТОПИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Если назначение системной антибактериальной терапии при среднетяжелых и тяжелых формах риносинусита оправдано с точки зрения этиопатогенеза, то как же лечить затянувшуюся форму острого риносинусита, являющуюся, по сути, этапом формирования вирусно-бактериальных ассоциаций? Известно, что респираторные вирусы, являясь первичным агентом, оказывают цитопатическое действие на слизистую оболочку носа и околоносовых пазух, что в дальнейшем приводит к размножению бактериальной микрофлоры. Учитывая первичную роль вирусов в развитии острого риносинусита, логичным было бы применение противовирусных препаратов. Однако имеющиеся на данный момент данные клинических исследований показывают результат, не отличающийся от плацебо [14]. При этом нельзя забывать, что системной антибактериальной терапии принадлежит одна из ведущих ролей в развитии осложнений и побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (антибиотик-ассоциированная диарея и гепатотоксичность). Нейротоксичностью обладает большая часть системных антибиотиков (судороги – пенициллины, цефалоспори-

ны, фторхинолоны, ото- и вестибулотоксичность – аминогликозиды, нейropsychические расстройства – кларитромицин и ципрофлоксацин). Фторхинолоны и макролиды обладают кардиотоксичностью [15–19].

Топические антибактериальные препараты обладают минимальным системным воздействием и, как следствие, отсутствием нежелательных осложнений. Ряд проведенных исследований показывает также, что оптимальное воздействие препарата возникает при его непосредственном введении в очаг воспаления, так как в условиях воспаления поступление лекарственных средств из крови в слизистую оболочку носа и околоносовых пазух резко снижается, а при топическом применении концентрация в очаге в 100–120 раз выше [20]. Также был отмечен более низкий эффект системных антибиотиков на назальные воспалительные маркеры, чем на воспалительные маркеры в легких [21].

Очень важно, чтобы препарат для интраназальной терапии не содержал в составе веществ, в т. ч. вспомогательных, отрицательно влияющих на мукоцилиарный клиренс. Одним из таких препаратов является оригинальный назальный спрей Полидекса с фенилэфрином («Лаборатории Бушара-Рекордати», Франция). Основу препарата составляет уникальная фиксированная комбинация четырех компонентов: неомицина, полимиксина В, дексаметазона метасульфобензоата натрия и фенилэфрина гидрохлорида. Неомицин относится к антибиотикам из группы аминогликозидов для местного применения. Он проникает через клеточную мембрану бактерий, связывается со специфическими белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом, нарушает образование комплекса транспортной и матричной РНК и останавливает синтез белков (бактериостатический эффект). При более высоких концентрациях (на 1–2 порядка) повреждает цитоплазматическую мембрану микробной клетки с быстрой последующей гибелью (бактерицидный эффект), активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Proteus spp.*), вызывающих развитие инфекционных процессов в верхних отделах дыхательных путей. Полимиксин В – антибиотик полипептидной структуры. Механизм его действия главным образом обусловлен блокадой проницаемости цитоплазматической мембраны бактериальных клеток, что приводит к их деструкции. Он активен в отношении преимущественно грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, особенно *Pseudomonas aeruginosa*. Сочетание двух антибиотиков расширяет антибактериальный спектр препарата и обеспечивает выраженное бактерицидное действие в отношении основных возбудителей риносинуситов, в т. ч. синегнойной палочки.

В международных и национальных клинических рекомендациях по лечению риносинуситов важная

роль отводится интраназальным глюкокортикоидам. Эти препараты уменьшают тканевый отек и секрецию желез слизистой оболочки, улучшая за счет этого носовое дыхание и таким образом восстанавливая отток экссудата из околоносовых пазух. Дексаметазона метасульфобензоат натрия, входящий в состав назального спрея Полидекса с фенилэфрином, представлен в дегидрированной форме, практически нерастворимой в воде, что обеспечивает безопасное топическое действие в месте введения препарата, исключая системное воздействие и передозировку. Наличие дексаметазона облегчает проникновение в ткани антибактериальных компонентов и оказывает выраженное противовоспалительное, противоотечное, гипосенсибилизирующее действие при РС. Также α 1-адреномиметик фенилэфрин оказывает противоотечное, мягкое сосудосуживающее действие за счет преимущественного воздействия на «запирательные» дроссельные сосуды и не вызывает значительного уменьшения кровотока в слизистой оболочке и нарушения функции мерцательного эпителия [22].

Вышеописанная комбинация препаратов позволяет быстро справиться с основными симптомами риносинусита, устранив возбудителей и купировав отек и воспаление слизистой полости носа и околоносовых пазух. Важно отметить удобство применения назального спрея Полидекса с фенилэфрином: взрослым по 1 впрыскиванию 3–5 раз в сутки, детям с 2,5 лет по 1 впрыскиванию 3 раза в сутки. При этом пациент использует один многокомпонентный назальный спрей вместо нескольких, что способствует соблюдению схемы лечения и повышению приверженности к терапии.

Эффективность препарата Полидекса с фенилэфрином в лечении риносинуситов подтверждена рядом клинических исследований, в т. ч. и у детей [23, 24]. В процессе монотерапии острого поствирусного риносинусита (ОПРС) назальным спреем Полидекса с фенилэфрином у детей в возрасте от 3 до 15 лет отмечался быстрый регресс клинической симптоматики с улучшением носового дыхания, снижением степени заложенности носа и нормализацией характера отделяемого в полости носа. Важно отметить, что симптомы были нивелированы без применения антибиотиков системного действия. Полученные результаты сохранялись как минимум еще в течение одного месяца. Ни у одного пациента не развились осложнения, не наблюдалось перехода ОПРС в бактериальный РС. Согласно результатам микробиологического исследования, терапия спреем Полидекса с фенилэфрином обеспечила выраженную положительную динамику в нормализации микрофлоры и в подавлении обсеменения патогенными штаммами. Число пациентов с нормальной микрофлорой в процессе терапии возросло в 10 раз [25], что свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата на индигенную флору полости носа.

Эффективность данного препарата подтверждена и у взрослых пациентов. В сравнительном исследовании под наблюдением находилось 90 пациентов

с острым бактериальным риносинуситом и хроническим бактериальным риносинуситом в стадии обострения. Пациенты были разделены на три группы и получали стандартную системную антибактериальную терапию амоксициллином. Пациенты первой основной группы помимо системной антибактериальной терапии получали местно назальный спрей Полидекса с фенилэфрином, пациенты второй основной группы – интраназальный спрей с раствором мометазона фуората, пациенты контрольной группы – спрей на основе морской воды. По результатам клинического исследования было отмечено, что терапия препаратом Полидекса с фенилэфрином не только не уступает по своей эффективности мометазона фуорату, но и превышает его по таким показателям, как отек носовых раковин и гиперемия, выделения из среднего носового хода и заложенность носа. Применение Полидексы с фенилэфрином позволило достоверно быстрее купировать вышеперечисленные симптомы и способствовало более быстрому выздоровлению пациентов. В исследовании также была отмечена выраженная эффективность препарата в устранении anosmia [26].

Таким образом, преимуществами топической антибактериальной терапии при риносинуситах являются:

- быстрое достижение необходимых концентраций в очаге инфекции,
- использование меньших концентраций лекарственных средств,
- минимальное системное воздействие,
- отсутствие токсического воздействия и системных побочных реакций,
- меньший риск селекции резистентных штаммов бактерий [27, 28].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка А., 41 год, обратилась с жалобами на головную боль разлитого характера, тяжесть в проекции верхнечелюстных пазух, стекание слизи по задней стенке глотки, заложенность носа, резкое снижение обоняния. Из анамнеза известно, что пациентка перенесла COVID-19 (ПЦР+) в легкой форме: ее беспокоили anosmia и заложенность носа. Через 20 дней после постановки диагноза состояние ухудшилось, появились вышеописанные жалобы. Пациентка лечилась амбулаторно. Промывала нос физиологическим раствором, использовала сосудосуживающие капли (ксилотетразолина гидрохлорид 0,1% по 1 дозе в каждую половину носа 3 раза в сутки). Однако видимого улучшения не отметила. При осмотре отмечены: густое слизистое отделяемое в средних носовых ходах с двух сторон, слизистая оболочка полости носа гиперемирована, нижние носовые раковины увеличены, отечны. На рентгенограмме придаточных пазух носа – пристеночное утолщение слизистой оболочки решетчатого лабиринта и верхнечелюстных пазух. Пациентке был поставлен диагноз «затянувшийся поствирусный риносинусит легкой степени тяжести». Рекомендовано продолжить промывание носа

физиологическим раствором, отменить деконгестанты, в терапию добавить комплексный назальный спрей с топическим антибактериальным, противовоспалительным и сосудосуживающим действием (Полидекс с фенилэфрином по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 4 раза в сутки в течение 7 дней). На контрольном осмотре через неделю пациентка отметила улучшение состояния и обоняния. При осмотре носовое дыхание свободное, слизистая оболочка полости носа розовая, влажная, патологическое отделяемое отсутствует.

ВЫВОДЫ

Учитывая все возрастающую антибиотико-резистентность, необходимо искать новые пути лечения риносинуситов, в т. ч. постковидных. В настоящее время появилось большое количество пациентов, пере-

несших COVID-19, при этом заложенность носа у них сохраняется длительное время, что приводит к развитию поствирусных риносинуситов. Топические антибиотики хорошо себя зарекомендовали, в т. ч. и в амбулаторной практике, включены в национальные стандарты лечения. Комплексный назальный спрей Полидекса с фенилэфрином рекомендован для широкого применения в детской и взрослой оториноларингологической практике. Включение препарата Полидекса с фенилэфрином в терапию пациентов с острым поствирусным риносинуситом позволит ускорить выздоровление пациентов, предотвратить развитие осложнений и значительно уменьшить частоту назначения системных антибиотиков. 

Поступила / Received 25.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2021

Принята в печать / Accepted 19.02.2021

Список литературы

- Fokkens W., Desrosiers M., Harvey R., Hopkins C., Mullol J., Philpott C. et al. EPOS2020: Development Strategy and Goals for the Latest European Position Paper on Rhinosinusitis. *Rhinology*. 2019;57(3):162–168. doi: 10.4193/Rhin17.253.
- Wald E.R., Guerra N., Byers C. Upper Respiratory Tract Infections in Young Children: Duration of and Frequency of Complications. *Pediatrics*. 1991;87(2):129–133.
- Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. *Медицинский совет*. 2014;(15):13–17. doi: 10.21518/2079-701X-2014-15-13-17.
- Лопатин А.С. (ред.). *Острый риносинусит: клинические рекомендации*. М.: Российское общество ринологов; 2017. 36 с. Режим доступа: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2017/09/Острый-риносинусит-21.09.pdf>.
- Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. *Детская оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002. 432 с. Режим доступа: <http://www.bookshare.net/books/med/bogomolskiy-mr/2002/files/detskayaotorinolaringoologiya2002.pdf>.
- Пискунов Г.З., Пискунов С.З. *Клиническая ринология*. 3-е изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2017. 750 с.
- Пискунов С.З., Пискунов Г.З. *Диагностика и лечение воспалительных процессов слизистой оболочки носа и околоносовых пазух*. Воронеж: Воронежский университет; 1991. 182 с.
- Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К., Жаркова Л.П., Дудникова Э.В., Сакулина И.Б. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;(2):20–27. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/praktika-lecheniya-ostryh-respiratornyh-infektsij-u-detej-v-ambulatorno-poliklinicheskikh-uchrezhdeniyah-ff-rezultaty-mnogotsentrovogo-farmakoepidemiologicheskogo-issledovaniya.pdf>.
- Жаркова Л.П., Стецюк О.У., Андреева И.В., Егорова О.А. Современные тенденции применения защищенных аминопенициллинов для лечения инфекций респираторного тракта в амбулаторной практике. *Фарматека*. 2011;(4):8–16. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/8060.pdf>.
- Levy D.A., Nguyen S.A., Harvey R., Hopkins C., Schlosser R.J. Hospital Utilization for Orbital and Intracranial Complications of Pediatric Acute Rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;128:109696. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109696.
- Din-Lovinescu C., Mir G., Blanco C., Zhao K., Mazzone T., Fried A. et al. Intracranial Complications of Pediatric Rhinosinusitis: Identifying Risk Factors and Interventions Affecting Length of Hospitalization. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;131:109841. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109841.
- Wang D.Y., Wardani R.S., Singh K., Thanaviratnanich S., Vicente G., Xu G. et al. A Survey on the Management of Acute Rhinosinusitis among Asian Physicians. *Rhinology*. 2011;49(3):264–71. doi: 10.4193/Rhino10.169.
- Brozek J.L., Akl E.A., Alonso-Coello P., Lang D., Jaeschke R., Williams J.W. et al. Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations in Clinical Practice Guidelines. Part 1 of 3. An Overview of the GRADE Approach and Grading Quality of Evidence about Interventions. *Allergy*. 2009;64(5):669–677. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x.
- Jefferson T.O., Tyrrell D. WITHDRAWN: Antivirals for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD002743. doi: 10.1002/14651858.CD002743.pub2.
- Стацюк О.У., Андреева И.В., Колосов А.В., Козлов Р.С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011;13(1):67–84. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2011/1/cmacc-2011-t13-n1-p067/cmacc-2011-t13-n1-p067.pdf>.
- Guo X., Nzerue C. How to Prevent, Recognize, and Treat Drug-Induced Nephrotoxicity. *Cleve Clin J Med*. 2002;69(4):289–297. doi: 10.3949/ccjm.69.4.289.
- Abouesh A., Stone C., Hobbs W.R. Antimicrobial-Induced Mania (Antibiomania): A Review of Spontaneous Reports. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):71–81. doi: 10.1097/00004714-200202000-00012.
- Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone Toxicity Profiles: A Review Focusing on Newer Agents. *Clin Infect Dis*. 1999;28(2):352–364. doi: 10.1086/515104.
- Poluzzi E., Raschi E., Motola D., Moretti U., De Ponti F. Antimicrobials and the Risk of Torsades de Pointes: the Contribution from Data Mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug Saf*. 2010;33(4):303–314. doi: 10.2165/11531850-000000000-00000.
- Ельков И.В., Хабаров А.А. Изучение проникновения морфоциклина в кровь и слизистую оболочку верхнечелюстной пазухи. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1991;(3):9–11.
- Dohrt F., Hentschel J., Fischer N., Lehmann T., Markert UR, Böer K. Reduced Effect of Intravenous Antibiotic Treatment on Sinonasal Markers in Pulmonary Inflammation. *Rhinology*. 2015;53(3):249–259. doi: 10.4193/Rhin14.300.
- Гарашенко Т.И., Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия лор-заболеваний в детском возрасте. В: Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. (ред.). *Детская оториноларингология*. М.: Медицина; 2005. Т. 2, с. 275–316.

23. Баясинская Г.Л., Богомильский М.Р. Применение препаратов «Полидекса с фенилэфрином» и «Изофра» в терапии воспалительных заболеваний полости носа, носоглотки и околоносовых пазух у детей. *Medi.ru*. 2003. Режим доступа: <https://medi.ru/info/6251/>.
24. Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Алферова М.В., Гаращенко М.В., Рогова Е.С. Монотерапия поствирусного риносинусита в детском возрасте. *Педиатрия*. 2019;98(2):127–132. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=369§ion=5506>.
25. Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Алферова М.В., Гаращенко М.В., Рогова Е.С. Современные возможности терапии поствирусного риносинусита в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2018;(2):98–104. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-98-104.
26. Безшапочный С.Б., Иванченко С.А., Гришина И.С. Повышение эффективности лечения бактериальных риносинуситов. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2018;(2):138–141. doi: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-138-141.
27. Goh Y.H., Goode R.L. Current Status of Topical Nasal Antimicrobial Agents. *Laryngoscope*. 2000;110(6):875–880. doi: 10.1097/00005537-200006000-00001.
28. Lee V.S., Davis G.E. Culture-Directed Topical Antibiotic Treatment for Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(6):414–417. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4380.

References

1. Fokkens W., Desrosiers M., Harvey R., Hopkins C., Mullol J., Philpott C. et al. EPOS2020: Development Strategy and Goals for the Latest European Position Paper on Rhinosinusitis. *Rhinology*. 2019;57(3):162–168. doi: 10.4193/Rhin17.253.
2. Wald E.R., Guerra N., Byers C. Upper Respiratory Tract Infections in Young Children: Duration of and Frequency of Complications. *Pediatrics*. 1991;87(2):129–133.
3. Ryazantsev 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.
4. Lopatin A.S. (ed.). *Acute Rhinosinusitis: Clinical Guidelines*. Moscow: Rossiyskoye obshchestvo rinologov; 2017. 36 p. (In Russ.) Available at: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2017/09/Острый-риносинусит-21.09.pdf>.
5. Bogomil'skiy M.R., Chistyakova V.R. *Pediatric Otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-MED; 2002. 432 p. (In Russ.) Available at: <http://www.bookshare.net/books/med/bogomil'skiy-mr/2002/files/detskaya-otorinolaringooliya2002.pdf>.
6. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. *Clinical rhinology*. 3rd ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentsvto; 2017. 750 p. (In Russ.).
7. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. *Diagnostics and Treatment of Inflammatory Processes of the Nasal Mucosa and Paranasal Sinuses*. Voronezh: Voronezhskiy universitet; 1991. 182 p. (In Russ.).
8. Rachina S.A., Kozlov R.S., Tatochenko V.K., Zharkova L.P., Dudnikova E.V., Sakulina I.B. et al. Paediatricians Approach to Prescribing of Systemic Antimicrobials in Outpatient Children with Upper Respiratory Tract and ENT Infections: Data from Multicenter Survey. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;(2):20–27. (In Russ.) Available at: <https://clinpharmjournal.ru/files/articles/praktika-lecheniya-ostryh-respiratornyh-infektsij-u-detej-v-ambulatorno-poliklinicheskikh-uchrezhdeniyah-rf-rezultaty-mnogotsentrovogo-farmakoepidemiologicheskogo-issledovaniya.pdf>.
9. Zharkova L.P., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V., Egorova O.A. Current Trends in the Use of Protected Aminopenicillins for the Treatment of Respiratory Tract Infections in Outpatient Practice. *Farmateka = Pharmateca*. 2011;(4):8–16. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateka/PDF/8060.pdf>.
10. Levy D.A., Nguyen S.A., Harvey R., Hopkins C., Schlosser R.J. Hospital Utilization for Orbital and Intracranial Complications of Pediatric Acute Rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;128:109696. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109696.
11. Din-Lovinescu C., Mir G., Blanco C., Zhao K., Mazzoni T., Fried A. et al. Intracranial Complications of Pediatric Rhinosinusitis: Identifying Risk Factors and Interventions Affecting Length of Hospitalization. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;131:109841. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109841.
12. Wang D.Y., Wardani R.S., Singh K., Thanaviratnanich S., Vicente G., Xu G. et al. A Survey on the Management of Acute Rhinosinusitis among Asian Physicians. *Rhinology*. 2011;49(3):264–71. doi: 10.4193/Rhino10.169.
13. Brozek J.L., Akl E.A., Alonso-Coello P., Lang D., Jaeschke R., Williams J.W. et al. Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations in Clinical Practice Guidelines. Part 1 of 3. An Overview of the GRADE Approach and Grading Quality of Evidence about Interventions. *Allergy*. 2009;64(5):669–677. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x.
14. Jefferson T.O., Tyrrell D. WITHDRAWN: Antivirals for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD002743. doi: 10.1002/14651858.CD002743.pub2.
15. Statsyuk O.U., Andreeva I.V., Kolosov A.V., Kozlov R.S. Antibiotic Safety and Tolerance in Outpatient Practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;13(1):67–84. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2011/1/cmact-2011-t13-n1-p067/cmact-2011-t13-n1-p067.pdf>.
16. Guo X., Nzerue C. How to Prevent, Recognize, and Treat Drug-Induced Nephrotoxicity. *Cleve Clin J Med*. 2002;69(4):289–297. doi: 10.3949/ccjm.69.4.289.
17. Abouesh A., Stone C., Hobbs W.R. Antimicrobial-Induced Mania (Antibiomania): A Review of Spontaneous Reports. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):71–81. doi: 10.1097/00004714-200202000-00012.
18. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone Toxicity Profiles: A Review Focusing on Newer Agents. *Clin Infect Dis*. 1999;28(2):352–364. doi: 10.1086/515104.
19. Poluzzi E., Raschi E., Motola D., Moretti U., De Ponti F. Antimicrobials and the Risk of Torsades de Pointes: the Contribution from Data Mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug Saf*. 2010;33(4):303–314. doi: 10.2165/11531850-000000000-00000.
20. Elkov I.V., Khabarov A.A. Study of the Penetration of Morphocyclin into the Blood and the Mucous Membrane of the Maxillary Sinus. *Zhurnal ushnykh, nosovykh i gorlovykh bolezney = Journal of Ear, Nasal and Throat Diseases*. 1991;(3):9–11. (In Russ.).
21. Doht F., Hentschel J., Fischer N., Lehmann T., Markert UR, Böer K. Reduced Effect of Intravenous Antibiotic Treatment on Sinonasal Markers in Pulmonary Inflammation. *Rhinology*. 2015;53(3):249–259. doi: 10.4193/Rhin14.300.
22. Garashchenko T.I., Strachunskiy L.S. Antibiotic Therapy of ENT Diseases in Childhood. In: Bogomil'skiy M.R., Chistyakova V.R. (eds.). *Pediatric Otorhinolaryngology*. Moscow: Meditsina; 2005. Vol. 2, pp. 275–316 (In Russ.).
23. Balyasinskaya G.L., Bogomil'skiy M.R. The Use of Drugs "Polydexa with Phenylephrine" and "Isofra" in the Treatment of Inflammatory Diseases of the Nasal Cavity, Nasopharynx and Paranasal Sinuses in Children. *Medi.ru*. 2003. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/6251/>.
24. Garashchenko T.I., Tarasova G.D., Alferova M.V., Garashchenko M.V., Rogova E.S. Monotherapy of Post-Viral Rhinosinusitis in Childhood. *Pediatriya = Pediatrics*. 2019;98(2):127–132. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=369§ion=5506>.
25. Garaschenko T.I., Tarasova G.D., Alferova M.V., Garaschenko M.V., Rogova E.S. Modern Capabilities of Therapy of Post-Viral Rhinosinusitis in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):98–104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-98-104.
26. Bezshapochny S.B., Ivanchenko S.A., Gryshyna I.S. The Increase of Treatment Efficiency of Bacterial Rhinosinusitis. *Vestnik problem biologii i meditsiny = Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2018;(2):138–141. (In Russ.) doi: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-138-141.
27. Goh Y.H., Goode R.L. Current Status of Topical Nasal Antimicrobial Agents. *Laryngoscope*. 2000;110(6):875–880. doi: 10.1097/00005537-200006000-00001.
28. Lee V.S., Davis G.E. Culture-Directed Topical Antibiotic Treatment for Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(6):414–417. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4380.

Информация об авторах:

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1; lorent1@mail.ru

Мирошниченко Нина Александровна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1; mirnino@yandex.ru

Савранская Кристина Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1; kristina.savranskaya@gmail.com

Николаева Юлия Олеговна, аспирант кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1; yu.o.nikolaeva@gmail.com

Information about the authors:

Andrey Yu. Ovchinnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; lorent1@mail.ru

Nina A. Miroshnichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; mirnino@yandex.ru

Kristina V. Savranskaya, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; kristina.savranskaya@gmail.com

Yulia O. Nikolaeva, Postgraduate Student of Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; yu.o.nikolaeva@gmail.com

Адекватный мукоцилиарный клиренс как фактор профилактики и борьбы с гнойно-воспалительной патологией лор-органов

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

М.А. Юшкина^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9823-1047, yushkina.ma@gmail.com

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

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

Резюме

Гнойно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) и ЛОР-органов являются актуальной проблемой современной клинической медицины. Высокая распространенность данной патологии обусловлена активным воздействием патогенной микрофлоры на слизистую оболочку респираторного тракта, возрастающей ролью условно патогенных и атипичных микроорганизмов в генезе инфекции ЛОР-органов, а также нарушениями в работе мукоцилиарного клиренса. Ограничения подвижности ресничек мерцательных клеток, а также их частичное или полное отсутствие, изменение состава слизистого секрета и замедление скорости движения слизи являются теми механизмами, которые определяют возможность возникновения очага острого воспаления на слизистой оболочке ВДП, а также увеличивают риск развития хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Накопленные данные об особенностях существования микробных биоценозов в организме человека, а также неуклонный повсеместный рост проблемы антибиотикорезистентности диктуют необходимость поиска новых решений в лечении гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов. Хорошо зарекомендовавшим себя принципом терапии таких состояний является топическое применение комбинированных лекарственных препаратов, сочетающих в своем составе муколитический и антибактериальные компоненты, активно воздействующие на основные звенья патогенеза острого и хронического воспаления ВДП. Данные задачи наиболее эффективно решает комбинированный препарат, в составе которого муколитик N-ацетилцистеин потенцирует действие другого компонента – антибиотика тиамфеникола. В пользу выбора данного препарата в качестве монотерапии или комбинированной терапии гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов говорит удобная форма выпуска для аэрозольного введения.

Ключевые слова: мукоцилиарный клиренс, тиамфеникол N-ацетилцистеинат, биопленки, воспаление, ЛОР-органы

Для цитирования: Гуров А.В., Юшкина М.А. Адекватный мукоцилиарный клиренс как фактор профилактики и борьбы с гнойно-воспалительной патологией ЛОР-органов. *Медицинский совет.* 2021;(6):29–34. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-29-34.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adequate mucociliary clearance as a factor in the prevention and control of purulent-inflammatory pathology of the ENT organs

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

Marina A. Yushkina^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9823-1047, yushkina.ma@gmail.com

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

² Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract

Purulent-inflammatory diseases of the upper respiratory tract and ENT organs are an urgent problem of modern clinical medicine. The high prevalence of this pathology is due to the active effect of pathogenic microflora on the mucous membrane of the respiratory tract, the increasing role of opportunistic and atypical microorganisms in the genesis of infection of the upper respiratory tract, as well as disorders in the mucociliary clearance. Limitations in the mobility of cilia of ciliated cells, as well as their partial or complete absence, a change in the composition of mucous secretions and a slowdown in the speed of mucus movement are the mechanisms that determine the possibility of an acute inflammation focus on the mucous membrane of the upper respiratory tract, and also increase the risk of developing chronic inflammatory diseases of the ENT organs. The accumulated data on the peculiarities of the existence of microbial biocenoses in the human body, as well as the steady widespread growth of the problem of antibiotic resistance, dictate the need to search for new solutions in the treatment of purulent-inflammatory pathol-

ogy of the ENT organs. A well-established principle of therapy for such conditions is the topical use of combined drugs that combine mucolytic and antibacterial components that actively affect the main links in the pathogenesis of acute and chronic inflammation of the upper respiratory tract. These tasks are most effectively solved by the drug, which contains the mucolytic N-acetylcysteine, which potentiates the effect of another component – the antibiotic thiamphenicol. An important aspect in favor of choosing this drug as a monotherapy or combination therapy for purulent-inflammatory diseases of the upper respiratory tract is a convenient form of release for aerosol administration.

Keywords: mucociliary clearance, thiamphenicol N-acetylcysteinate, biofilms, inflammation, ENT organs

For citation: Gurov A.V., Yushkina M.A. Adequate mucociliary clearance as a factor in the prevention and control of purulent-inflammatory pathology of the ENT organs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):29–34. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-29-34.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) и ЛОР-органов продолжает оставаться в центре внимания врачей-оториноларингологов в силу широкой распространенности и частой встречаемости данной патологии.

Инфекционный процесс, затрагивающий различные отделы респираторного тракта, обусловлен целым рядом причин, среди которых в качестве основных можно выделить воздействие патогенных микроорганизмов, особенности местного иммунного статуса и общей реактивности организма, а также работу мукоцилиарного клиренса (МЦК).

МЦК – сложный физиологический процесс, осуществляющий защиту слизистой оболочки ВДП от попадания инородных частиц, микроорганизмов, аллергенов, химических веществ и других раздражителей [1, 2].

МУКОЦИЛИАРНЫЙ КЛИРЕНС

Механизм действия МЦК можно представить в виде синхронизированной и высокоэффективной системы удаления патологических объектов с использованием слизистого секрета в качестве средства передвижения, приводимого в движение ресничками мерцательного эпителия. Известно, что скорость продвижения слизи прямо пропорционально зависит от частоты биений ресничек, т.е. для значительного увеличения эффективности транспорта слизи требуется столь же значительный рост частоты биения ресничек [1].

Реснички – это специализированные органеллы мерцательных клеток, движение которых осуществляется в метахрональном ритме, благодаря чему из дыхательных путей вытесняются чужеродные частицы, задержанные в секрете слизистой оболочки. При этом наличие ресничек характерно не только для эпителиальной выстилки ВДП и нижних дыхательных путей, но и для слизистых оболочек среднего уха и околоносовых пазух [2].

Каждая ресничка имеет длину около 6 мкм и диаметр 250 нм, а всего на апикальной поверхности каждой мерцательной клетки располагается около 109 ресничек. Характерной особенностью является то, что в ВДП и крупных бронхах реснички имеют наибольшую длину и располагаются более плотно, чем в мелких бронхиолах [3].

Движение ресничек обусловлено особенностями строения и физиологии внутреннего цитоскелета, представленного аксонемой, в составе которой имеются микротрубочки, организованные по системе 9 + 2 (девять периферических дублетов микротрубочек, расположенных по кругу, и две микротрубочки в центре). Они состоят из внешнего и внутреннего плечей динеина, которые связывают внутренние микротрубочки с внешними. Движение реснички начинается с присоединения молекулы АТФ к молекуле динеина и последующего расщепления фосфатного кольца в процессе гидролиза АТФ, благодаря чему соединяются молекулы динеина и тубулиновые молекулы, что сопровождается сгибанием и смещением микротрубочки. Это способствует присоединению новой молекулы АТФ к динеину, разрыву ее связи с тубулином, в результате чего восстанавливается первоначальная форма и цикл повторяется [4, 5].

При врожденных и приобретенных нарушениях работы ресничек наблюдается дефект функции МЦК в целом, что в конечном итоге приводит к развитию хронических воспалительных заболеваний респираторного тракта. Приобретенные или врожденные ультраструктурные дефекты ресничек проявляются либо их полной неподвижностью, либо снижением частоты биения. При первичной цилиарной дискинезии это приводит к рецидивирующим синуситам, бронхитам, хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктазам [6–8].

Вторичная цилиарная дискинезия – это нарушение работы ресничек, ассоциированное с их ультраструктурными дефектами, возникающими, как правило, после перенесенного воспалительного заболевания инфекционного генеза. К таким нарушениям можно отнести пузырьки мембраны аксонемы, дезориентацию ресничек или отсутствие мембраны аксонемы. Вторичные ультраструктурные дефекты могут сохраняться до 12 нед. после перенесенной острой респираторной инфекции [8, 9].

В структуре эпителия слизистой оболочки респираторного тракта помимо мерцательных клеток широко представлены секреторные (бокаловидные) клетки, продуцирующие различные противомикробные факторы (лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулин А), цитокины, а также гликопротеины (муцины), которые притягивают молекулы воды, результатом чего является секреция слизи.

В составе слизистого секрета ВДП имеется 97% воды и 3% твердых веществ, из которых около 1/3 составляют муцины (остальное – немучиновые белки, липиды, соли и клеточный детрит). При таком соотношении слизь имеет оптимальную консистенцию, благодаря чему легко удаляется из просвета дыхательных путей путем биения ресничек. Однако этот баланс гидратации может быть нарушен за счет гиперсекреции муцина либо в результате нарушения регуляции объема поверхностной жидкости, что приведет к образованию более густой и вязкой слизи, которую будет труднее удалить из дыхательных путей [4, 10, 11].

Нарушения в работе МЦК способствуют задержке на слизистой оболочке респираторного тракта условно патогенной и транзиторной микрофлоры, что повышает риски развития острой, а в последующем и хронической инфекции ВДП и уха [10, 11].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МУКОЦИЛИАРНЫЙ КЛИРЕНС

В первую очередь острые воспалительные заболевания ВДП имеют вирусное происхождение, поскольку слизистые оболочки носо- и ротоглотки являются входными воротами и местом репликации для большинства вирусных патогенов. При этом развитие основных клинических симптомов заболевания обусловлено активным внедрением возбудителя в клетки эпителия слизистой и их повреждением, а также синтезом провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL) IL-1, IL-6, IL-8 и др., вызывающих системные и местные проявления воспалительной реакции. Кроме того, цитоотоксическое действие респираторных вирусных патогенов нарушает механизм МЦТ, способствуя в дальнейшем длительной персистенции бактерий и развитию уже бактериальных форм воспаления. Респираторные вирусы в процессе своей репродукции оказывают цитопатическое воздействие на клетки мерцательного эпителия, вызывая, таким образом, его морфофункциональную дисфункцию, приводя к уменьшению активности мукоцилиарного транспорта, гиперпродукции секрета бокаловидных клеток и уменьшению в его составе факторов специфической и неспецифической резистентности. В условиях дефицита факторов естественной защиты вырабатывающийся секрет, состоящий, по сути, из полисахаридных компонентов, смешиваясь с белковыми веществами транссудативной жидкости, появляющейся в просвете синусов под действием нарастающего отрицательного давления, превращается в питательный субстрат для микроорганизмов, попавших риногенным путем в пазуху, и обеспечивает их генетически детерминированные сахаролитические и протеолитические свойства. Учитывая пониженное парциальное давление кислорода в условиях нарастающего воспаления в пазухе, доминирующая роль в генезе этого процесса отводится микроорганизмам, использующим факультативно-анаэробный тип метаболизма, представителям транзиторной микробиоты ВДП, обладающим свойствами условно патогенных микроорганизмов [5, 12].

Среди бактериальных возбудителей наиболее значимыми в настоящее время являются *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, а также различные виды β-гемолитических стрептококков, не относящихся к серогруппе А в классификации R. Lancefield. В детской практике на территории РФ достаточно часто выделяется также *Moraxella catarrhalis*. До недавнего времени *M. catarrhalis* рассматривалась как один из ключевых возбудителей, однако в настоящее время ее значение у взрослых пациентов считается преувеличенным. Помимо указанных микроорганизмов, встречаются также различные представители семейств стрептококков и стафилококков, нейссерий, коринебактерий и др. По данным современных исследований, в подавляющем большинстве случаев в условиях острого воспаления микроорганизмы персистируют в виде моноинфекции, однако в некоторых случаях (не более 15%) встречаются ассоциации микроорганизмов. Причем в подавляющем большинстве случаев в состав этих ассоциаций входят *H. influenzae* либо *H. parainfluenzae*. Оба возбудителя являются «проблемными» патогенами вследствие способности выработки β-лактамаз (от 5 до 30% штаммов) [5].

Основными возбудителями хронических инфекций ВДП и ЛОР-органов являются стафилококки, в частности *S. aureus*, а также стрептококки, в т. ч. *S. pyogenes*. Кроме того, в условиях хронического воспаления значительную роль играют грамотрицательные микроорганизмы – в первую очередь *P. aeruginosa*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, а также гемофильные патогены. Необходимо отметить, что при хронических формах инфекций ЛОР-органов спектр возбудителей, как правило, носит смешанный характер, которому присуще выделение микробных ассоциаций, и, кроме того, в данных условиях значительно возрастает доля грибковых микроорганизмов [12, 13].

Следует помнить, что в ряде случаев в генезе инфекций ВДП существенную роль могут играть атипичные микроорганизмы (хламидии, микоплазмы и др.), которые вызывают затяжную, рецидивирующую, атипичную картину воспаления слизистой ВДП и ЛОР-органов.

К заболеваниям, в генезе которых имеет место нарушение МЦК, можно отнести острый бактериальный синусит, хронический синусит, серозный (гнойный) средний отит, ларингит. Предпосылкой для развития этих заболеваний служит снижение скорости движения ресничек и, соответственно, скорости перемещения слизистого секрета, что приводит к задержке и колонизации патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке респираторного тракта и дальнейшей инвазии возбудителей в клетки эпителия, в результате чего формируется очаг воспаления. При этом большинство микроорганизмов персистирует на слизистых оболочках не в виде планктонных форм, а в составе микробных сообществ, называемых биопленкой [12, 14].

Подтверждением данного тезиса является исследование, продемонстрировавшее, что среди 62 различных штаммов, выделенных от пациентов с хроническим синуситом, преобладали коагулазонегативные эпидермаль-

ные стафилококки и *Escherichia coli*, составляя 37,1 и 9,7% соответственно. Из этого общего количества 8,6% штаммов микроорганизмов являлись интенсивными продуцентами биопленки, 20,7% – умеренными. С помощью электронной микроскопии образцов слизистой оболочки носовых раковин, взятых у пациентов с хроническим синуситом, биопленки были выявлены в 70% наблюдений. Кроме того, наблюдалось заметное разрушение эпителия разной степени выраженности, от беспорядка ресничек до полного их отсутствия [14].

МИКРОБНЫЕ БИОПЛЕНКИ

Микробные биопленки – это сообщества, образованные как родственными, так и неродственными микроорганизмами, клетки которых имеют свою специализацию, взаимодействуют друг с другом, вырабатывают межклеточное вещество – матрикс и защищены от внешних воздействий дополнительными оболочками. Межклеточные контакты бактерий в составе биопленки позволяют передавать различные вещества без взаимодействия с внешней средой. Между бактериальными клетками располагается внеклеточный полимерный матрикс, в состав которого входят полисахариды, липиды, белки, нуклеиновые кислоты. Основными функциями матрикса являются создание внутренней среды, накопление токсинов и метаболитов, транспорт разнообразных молекул, связывание веществ, в т. ч. антибиотиков, поступивших из внешней среды.

Биопленка является идеальной системой для передачи генетической информации: обмен генами в биопленках наблюдается в 10–500 раз чаще, чем в планктонных формах, что делает ее совершенной средой для создания микроорганизмов с новыми факторами патогенности [15].

Типичными признаками бактерий в составе биопленки являются устойчивость к защитным факторам иммунной системы, выработка эндотоксинов, антибиотикоустойчивость. В исследованиях было показано, что открепление частей биопленки может приводить к распространению инфекции по сосудистой сети и даже вызывать эмболию [15].

Способность микроорганизмов к образованию биопленок необходимо учитывать при решении вопроса о целесообразности проведения системной антибактериальной терапии, эффективность которой в данных обстоятельствах может быть минимальной. В связи с этим возникает потребность в поиске альтернативных вариантов этиотропной терапии.

Формирование патологической биопленки на поверхности слизистой оболочки мерцательного эпителия всегда происходит в условиях нарушения мукоцилиарного транспорта, когда микроорганизмам, в силу их высокой адгезивной активности, удается прочно прикрепиться к структурным компонентам эпителия и начать формировать организованные сообщества, покрывающиеся полисахаридным матриксом – основным компонентом биопленки. Именно поэтому адекватный мукоцилиарный

клиренс является профилактикой развития бактериального суперинфицирования. В случае наличия уже сформированного очага бактериального воспаления необходимо применение препаратов мукоактивной терапии с возможностью воздействия на структуры биопленки.

ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МУКОЦИЛИАРНОГО КЛИРЕНСА

Одним из наиболее хорошо изученных лекарственных препаратов, обладающих активным воздействием на биопленки, является N-ацетилцистеин (НАС) – производное цистеина со свободной тиоловой группой, муколитик прямого действия [15–20]. В 1997 г. в экспериментальном исследовании было показано, что при нанесении раствора НАС на поверхность биопленки *S. epidermidis* происходит разрушение ее матрикса [16]. В других исследованиях была продемонстрирована корреляция между активностью препарата и его дозировкой: при воздействии НАС в концентрации 0,5 мг/мл нарушался рост бактерий в 50% случаев, а при воздействии раствора НАС в более высокой концентрации (2 мг/мл) – в 100% случаев [17]. Помимо бактериостатического эффекта (подавление роста бактерий на твердой поверхности), высокие концентрации раствора НАС оказывают бактерицидное действие. В экспериментальном исследовании было установлено, что раствор НАС в концентрации 80 мг/мл обладает бактерицидной активностью в отношении 99,9% бактерий и дрожжеподобных грибов [18].

В современной клинической практике в условиях усугубляющейся проблемы полирезистентности микроорганизмов и в соответствии с накопленными данными о функционировании микробных сообществ в составе биопленок большое значение приобрела лекарственная форма, сочетающая НАС с антибактериальным препаратом (Флуимуцил®-Антибиотик ИТ), что было продемонстрировано многими исследованиями. В частности, в 2010 г. были получены следующие данные о том, что полное разрушение биопленки *P. aeruginosa* достигается при воздействии НАС только в концентрации 10 мг/мл, тогда как использование комбинации НАС с ципрофлоксацином позволяет достичь аналогичного эффекта уже при 2,5 мг/мл муколитика [18]. Также было доказано, что НАС не только самостоятельно подавляет образование и разрушает уже сформированные биопленки *Escherichia coli*, но и значительно усиливает бактерицидную активность антибактериального препарата [15, 17, 18].

Тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат (Флуимуцил®-Антибиотик ИТ) является комбинированным препаратом, оказывающим одновременно антибактериальное и муколитическое действие [20–22].

Муколитические свойства НАС облегчают проникновение тиамфеникола (ТАФ) в нижние дыхательные пути, а также во внутрипросветные скопления слизи, где концентрируются микроорганизмы, не доступные для действия антибиотиков, введенных другим способом. Как показали результаты лабораторных исследований, ТАФ подавляет большинство возбудителей респиратор-

ных инфекций, в то время как некоторые их штаммы становятся более устойчивыми к пенициллину и/или эритромицину [23, 24].

Препарат обладает широким спектром антибактериальной активности (в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, нейссерий и некоторых анаэробных бактерий) и является эффективным в отношении многих штаммов микроорганизмов, устойчивых к β-лактамам антибиотикам. Кроме того, он удовлетворительно покрывает спектр атипичных возбудителей (*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*), а также активен в отношении различных штаммов *Staphylococcus aureus*, включая поливалентнорезистентные штаммы [23–25].

Еще одним преимуществом ТАФ является его низкая сывороточно-протеиновая связь и, следовательно, высокая биологическая доступность. Другая важная особенность заключается в том, что он является единственным антибиотиком в классе хлорамфениколов, не имеющим гепато- и миелотоксичности [25]. В настоящее время пре-

парат ТАФ является единственным антибиотиком, имеющимся в распоряжении для аэрозольного пути введения.

В ряде клинических исследований представлены доказательства того, что НАС отдельно или в комбинации с антибиотиками может снизить риск обострений хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких, риносинусита [20, 26].

Выводы

Таким образом, учитывая современные представления о жизнедеятельности микробных биоценозов и особенностях патогенеза и клинического течения очаговой инфекции ЛОР-органов, можно сделать вывод о возможности применения комбинированного топического препарата Флуимуцил®-Антибиотик ИТ в лечении воспалительных заболеваний ВДП и уха.



Поступила / Received 28.12.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.01.2021

Принята в печать / Accepted 25.01.2021

Список литературы

- Braiman A., Priel Z. Efficient mucociliary transport relies on efficient regulation of ciliary beating. *Respir Clinical Neurobiol.* 2008;163(1–3):202–207. doi: 10.1016/j.resp.2008.05.010.
- Bustamante-Marin X.M., Ostrowski L.E. Cilia and Mucociliary Clearance. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4):a028241. doi: 10.1101/cshperspect.a028241.
- Bertrand B., Collet S., Eloy P., Rombaux P. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):309–316. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11082767>.
- Munkholm M., Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014;34(3):171–177. doi: 10.1111/cpf.12085.
- Лопатин А.С. *Ринит*. М.: Литтерра; 2010. 424 с. Режим доступа: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090302.html>.
- Demarco R.C., Tamashiro E., Rossato M., Ferreira M.D., Valera F.C., Anselmo-Lima W.T. Ciliary ultrastructure in patients with chronic rhinosinusitis and primary ciliary dyskinesia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(7):2065–2070. doi: 10.1007/s00405-012-2342-7.
- Chilvers M.A., Rutman A., O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults. *Thorax.* 2003;58(4):333–338. doi: 10.1136/thorax.58.4.333.
- Rutland J., Griffin W.M., Cole P.J. Human ciliary beat frequency in epithelium from intrathoracic and extrathoracic airways. *Am Rev Respir Dis.* 1982;125(1):100–105. doi: 10.1164/arrd.1982.125.1.100.
- Yager J., Chen T. M., Dulfano M. J. Measurement of frequency of ciliary beats of human respiratory epithelium. *Chest.* 1978;73(5):627–633. doi: 10.1378/chest.73.5.627.
- Tamalet A., Clement A., Roudot-Thoraval F., Desmarquest P., Roger G., Boulé M., et al. Abnormal Central Complex Is a Marker of Severity in the Presence of Partial Ciliary Defect. *Pediatrics.* 2001;108(5):e86. doi: 10.1542/peds.108.5.e86.
- Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008;21(1):13–24. doi: 10.1089/jamp.2007.0659.
- Пальчун В.Т., Кафарская Л.И., Кунельская Н.Л., Артемьев М.Е., Гуров А.В. Микробный пейзаж и пути рациональной антибиотикотерапии при острой гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов. *Лечебное дело.* 2004;(4):88–95. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobnuyu-peyzazh-i-puti-ratsionalnoy-antibiotikoterapii-pri-ostroy-gnoyno-vo-spalitelnoy-patologii-lor-organov>.
- Гуров А.В., Юшкина М.А. Особенности микробного пейзажа и проблемы антибактериальной терапии воспалительных заболеваний ЛОР-органов у больных сахарным диабетом. *Вестник оториноларингологии.* 2018;83(1):59–61. doi: 10.17116/otorino201883159-61.
- Długaszewska J., Leszczynska M., Lenkowski M., Tatarska A., Pastusiak T., Szyfter W. The pathophysiological role of bacterial biofilms in chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(8):1989–1994. doi: 10.1007/s00405-015-3650-5.
- Magana M., Sereti C., Ioannidis A., Mitchell C.A., Ball A.R., Magiorkinis E. et al. Options and Limitations in Clinical Investigation of Bacterial Biofilms. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(3):e00084–16. doi: 10.1128/CMR.00084-16.
- 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.
- 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.
- Zhao T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol.* 2010;10:140. doi: 10.1186/1471-2180-10-140.
- Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(19):2942–2948. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339490>.
- Blasi F., Page C., Rossolini G.M., Pallicchi L., Matera M.G., Rogliani P., Gazzola M. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med.* 2016;117:190–197. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
- Loscialpo Ramundo D. On the use of the association of acetylcysteine and thiamphenicol glycinate in some pediatric pulmonary diseases. *Clin Pediatr (Bologna).* 1968;50(2):43–56. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5737082>.
- Macchi A., Ardito F., Marchese A., Schito G.C., Fadda G. Efficacy of N-Acetyl-Cysteine in Combination with Thiamphenicol in Sequential (Intramuscular/Aerosol) Therapy of Upper Respiratory Tract Infections Even When Sustained by Bacterial Biofilms. *J Chemotherapy.* 2006;18(5):507–513. doi: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
- Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis. *J Eur Respir Dis.* 1980;111:70–73. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6938412>.
- Macchi A., Castelnovo P. Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(2):303–310. doi: 10.1177/039463200902200207.
- Tullio V., Cuffini A., Mandras N., Roana J., Banche G., Ungheri D., Carlone N. Influence of thiamphenicol on the primary functions of human polymorphonuclear leucocytes against *Streptococcus pyogenes*. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24(4):381–385. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2004.03.027.
- Snow V., Mottur-Pilson C., Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. *Ann Intern Med.* 2001;134(6):487–489. doi: 10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00014.

References

- Braiman A., Priel Z. Efficient mucociliary transport relies on efficient regulation of ciliary beating. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;163(1–3):202–207. doi: 10.1016/j.resp.2008.05.010.
- Bustamante-Marin X.M., Ostrowski L.E. Cilia and Mucociliary Clearance. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4):a028241. doi: 10.1101/cshperspect.a028241.
- Bertrand B., Collet S., Eloy P., Rombaux P. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):309–316. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11082767>.
- Munkholm M., Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014;34(3):171–177. doi: 10.1111/cpf.12085.
- Lopatin A.S. *Rinitis*. Moscow: Litterra; 2010. 424 p. (In Russ.) Available at: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090302.html>.
- Demarco R.C., Tamashiro E., Rossato M., Ferreira M.D., Valera F.C., Anselmo-Lima W.T. Ciliary ultrastructure in patients with chronic rhinosinusitis and primary ciliary dyskinesia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(7):2065–2070. doi: 10.1007/s00405-012-2342-7.
- Chilvers M.A., Rutman A., O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults. *Thorax.* 2003;58(4):333–338. doi: 10.1136/thorax.58.4.333.
- Rutland J., Griffin W.M., Cole P.J. Human ciliary beat frequency in epithelium from intrathoracic and extrathoracic airways. *Am Rev Respir Dis.* 1982;125(1):100–105. doi: 10.1164/arrd.1982.125.1.100.
- Yager J., Chen T.M., Dulfano M.J. Measurement of frequency of ciliary beats of human respiratory epithelium. *Chest.* 1978;73(5):627–633. doi: 10.1378/chest.73.5.627.
- Tamalet A., Clement A., Roudot-Thoraval F., Desmarquest P., Roger G., Boulé M., et al. Abnormal Central Complex Is a Marker of Severity in the Presence of Partial Ciliary Defect. *Pediatrics.* 2001;108(5):e86. doi: 10.1542/peds.108.5.e86.
- Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008;21(1):13–24. doi: 10.1089/jamp.2007.0659.
- Pal'chun V.T., Kafarskaya L.I., Kunel'skaya N.L., Artem'ev M.E., Gurov A.V. Microbial landscapes and ways of rational antibacterial therapy in acute purulent-inflammatory ENT diseases. *Lechebnoe delo = Medical Care.* 2004;4(4):88–95. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobnyy-peyzazh-i-puti-ratsionalnoy-antibiotikoterapii-pri-ostroy-gnoyno-vospalitelnoy-patologii-lor-organov>.
- Gurov A.V., Yushkina M.A. The peculiar features of the microbial paysage and the problems of antibacterial therapy of the inflammatory ENT diseases in the patients presenting with diabetes mellitus. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2018;83(1):59–61. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201883159-61.
- Długaszewska J., Leszczynska M., Lenkowski M., Tatarska A., Pastusiak T., Szyfter W. The pathophysiological role of bacterial biofilms in chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(8):1989–1994. doi: 10.1007/s00405-015-3650-5.
- Magana M., Sereti C., Ioannidis A., Mitchell C.A., Ball A.R., Magiorkinis E. et al. Options and Limitations in Clinical Investigation of Bacterial Biofilms. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(3):e00084–16. doi: 10.1128/CMR.00084-16.
- 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.
- 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.
- Zhao T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol.* 2010;10:140. doi: 10.1186/1471-2180-10-140.
- Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(19):2942–2948. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339490>.
- Blasi F., Page C., Rossolini G.M., Pallecchi L., Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med.* 2016;117:190–197. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
- Loscialpo Ramundo D. On the use of the association of acetylcysteine and thiamphenicol glycinate in some pediatric pulmonary diseases. *Clin Pediatr (Bologna).* 1968;50(2):43–56. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5737082>.
- Macchi A., Ardito F., Marchese A., Schito G.C., Fadda G. Efficacy of N-Acetyl-Cysteine in Combination with Thiamphenicol in Sequential (Intramuscular/Aerosol) Therapy of Upper Respiratory Tract Infections Even When Sustained by Bacterial Biofilms. *J Chemotherapy.* 2006;18(5):507–513. doi: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
- Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis. *J Eur Respir Dis.* 1980;111:70–73. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6938412>.
- Macchi A., Castelnovo P. Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(2):303–310. doi: 10.1177/039463200902200207.
- Tullio V., Cuffini A., Mandras N., Roana J., Banche G., Ungheri D., Carlone N. Influence of thiamphenicol on the primary functions of human polymorphonuclear leucocytes against *Streptococcus pyogenes*. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24(4):381–385. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2004.03.027.
- Snow V., Mottur-Pilson C., Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. *Ann Intern Med.* 2001;134(6):487–489. doi: 10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00014.

Информация об авторах:

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии имени акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник отдела эпидемиологии, методологии и научного прогнозирования, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; alex9999@inbox.ru

Юшкина Марина Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии имени акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; доцент учебного отдела, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; yushkina.ma@gmail.com

Information about the authors:

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor of B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; Senior Research Associate, Department of Epidemiology, Methodology and Scientific Forecasting, Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; alex9999@inbox.ru

Marina A. Yushkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; Associate Professor of Educational Affairs Division, Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; yushkina.ma@gmail.com

Актуальные аспекты применения фитопрепаратов при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей

В.М. Свистушкин , ORCID: 0000-0002-1257-9879, svvm3@yandex.ru

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

Л.А. Кеда, ORCID: 0000-0002-5534-8464, linatoporkova94@gmail.com

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

Резюме

Острые инфекционно-воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей на сегодняшний день относятся к категории самых распространенных патологических состояний. Наиболее часто они протекают в виде острого назофарингита, острого риносинусита и острого ларингита, клиническая картина которых складывается из таких симптомов, как общая слабость, гипертермия, затруднение носового дыхания и выделения из носа, нарушение обоняния, боль и першение в горле, кашель, дисфония. Необходимость подбора безопасной и эффективной мукоактивной терапии обосновывает применение при данной патологии лекарственного препарата растительного происхождения, основным действующим веществом которого является экстракт листьев плюща обыкновенного. Также в состав сиропа входит масло аниса звездчатого, а в состав капель дополнительно к экстракту плюща – мятное и эвкалиптовое масла и левоментол. Механизм действия препарата связан с α -хедерином, содержащимся в листьях плюща. Данное вещество, связываясь с β -адренорецепторами бронхов, вызывает расслабление их гладкой мускулатуры. Кроме того, благодаря сапонинам, содержащимся в листьях плюща обыкновенного, достигаются муколитическое и отхаркивающее действия. Данные литературы показывают, что препараты листьев плюща существенно уменьшают выраженность проявлений острых респираторных инфекций верхних отделов дыхательных путей. Практически ни у кого из пациентов не было зарегистрировано тяжелых побочных эффектов. Аллергические реакции регистрировались менее чем в 0,5% случаев, при этом не упоминалось о тяжелой аллергической реакции по типу анафилаксии. Таким образом, препарат растительного происхождения в форме капель с успехом может быть применен у пациентов с явлениями острых респираторных заболеваний.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, острый риносинусит, острый назофарингит, острый ларингит, кашель, фитотерапия, муколитики, экстракт листьев плюща обыкновенного

Для цитирования: Свистушкин В.М., Морозова С.В., Кеда Л.А. Актуальные аспекты применения фитопрепаратов при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2021;(6):36–42. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-36-42.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical aspects of the use of phytopreparations in acute infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract

Valeriy M. Svistushkin , ORCID: 0000-0002-1257-9879, svvm3@yandex.ru

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

Lina A. Keda, ORCID: 0000-0002-5534-8464, linatoporkova94@gmail.com

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

Abstract

Acute infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract today belong to the category of the most common pathological conditions. Most often they occur in the form of acute nasopharyngitis, acute rhinosinusitis and acute laryngitis, the clinical of which consists of such symptoms as general weakness, hyperthermia, nasal blockage and nasal discharge, dysosmia, pain and tickling in the throat, cough, dysphonia. The need to select a safe and effective mucoactive therapy justifies the use of the phytopreparation in this pathology, the main active ingredient of which is an extract of ivy leaves. Also in the composition of the drug includes anise oil, peppermint oil, eucalyptus oil and levomenthol. The mechanism of action of is associated with α -hederin contained in ivy leaves. This substance, binding to the beta-adrenoreceptors of the bronchi, causes relaxation of their smooth muscles. In addition, thanks to the saponins contained in the leaves of common ivy, a mucolytic and expectorant effect is achieved. Literature data show that ivy leaf preparations significantly reduce the severity of acute respiratory infections of the upper respiratory tract. Virtually none of the patients had severe side effects. Allergic reactions were recorded in less than 0.5%

of cases, with no mention of a severe allergic reaction of the anaphylaxis type. Thus, the drug of plant origin in the form of drops can be successfully used in patients with symptoms of acute respiratory diseases.

Keywords: acute respiratory diseases, acute rhinosinusitis, acute nasopharyngitis, acute laryngitis, cough, phytotherapy, mucolytics, ivy leaf extract

For citation: Svistushkin V.M., Morozova S.V., Keda L.A. Topical aspects of the use of phytopreparations in acute infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):36–42. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-36-42.

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

ВВЕДЕНИЕ

Уровень подверженности острым инфекционно-воспалительным заболеваниям верхних отделов дыхательных путей (острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ)) до настоящего времени остается на высоком уровне. ОРЗ составляют до 95% инфекционных заболеваний и распространены среди как взрослых, так и детей [1, 2, с. 344–375, 3]. В основном ОРЗ вызываются вирусными агентами, такими как ортомиксовирусы, вызывающие грипп, респираторный синтициальный вирус, риновирусы, аденовирусы, бокавирусы, парвовирусы а также коронавирусы [4, 5]. По данным мониторинга, проведенного Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, в эпидемиологический сезон 2019–2020 гг. наибольшая заболеваемость ОРЗ была выявлена среди детей дошкольного возраста, однако на возрастную группу 18–40 лет приходилось большее число госпитализаций, а наиболее частым этиологическим фактором выступал вирус гриппа А (H1N1) pdm09 [6]. В 2020 г. рост заболеваемости ОРЗ вызван, безусловно, пандемией, вызванной новым типом коронавируса SARS-CoV-2. По состоянию на февраль 2021 г. в мире более 113 млн чел. перенесли новую коронавирусную инфекцию COVID-19, из них более 2,5 млн случаев заболевания закончились летальным исходом¹.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, МЕТОДЫ ИХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Клиническая картина ОРЗ характеризуется в основном общей слабостью, повышением температуры тела, заложенностью носа и выделениями из него, болью и першением в горле, а также кашлем. Кашель представляет собой рефлекторный акт, направленный на очищение и восстановление проходимости дыхательных путей. Он классифицируется на продуктивный (влажный), при котором имеется отхождение мокроты, и непродуктивный [7]. По длительности течения он делится на острый (до 3 нед.), подострый (затяжной, постинфекционный, от 3 до 8 нед.) и хронический (свыше 8 нед.). Продуктивный кашель возникает вследствие увеличения продукции слизи бокаловидными клетками эпителия дыхательных

путей. Непродуктивный кашель связан в основном с раздражением блуждающего нерва и часто провоцируется воздействием холодного воздуха [8–11]. Для дифференциальной диагностики природы кашля необходим осмотр терапевта, включающий в себя обязательную аускультацию легких, лучевые методы исследования (рентгенографию или компьютерную томографию грудной клетки по показаниям), а также консультацию оториноларинголога, так как кашель может быть проявлением острых заболеваний верхних отделов дыхательных путей, что будет подробнее рассмотрено ниже.

Наиболее часто ОРЗ проявляется в виде острого назофарингита, острого риносинусита, острого ларингита и трахеита, а также острого фарингита. Подробнее рассмотрим некоторые из данных нозологий.

Острый назофарингит

Острый назофарингит, или острый насморк, – одно из самых распространенных проявлений ОРЗ. Инкубационный период зависит от типа возбудителя и составляет от 12 ч до 5,5 дней. Клинически острый назофарингит проявляется заложенностью носа, выделениями из него, характер которых может меняться с водянистого, слизистого до слизисто-гнояного. Также присутствуют дискомфорт в полости носа и носоглотке, стекание слизи по задней стенке глотки, которое усиливается в положении лежа и может провоцировать приступ кашля [8].

Диагностика острого назофарингита проста и базируется на данных анамнеза, осмотра и, конечно, жалобах. При осмотре определяются гиперемия слизистой оболочки полости носа, отделяемое в носовых ходах. При проведении эндоскопии носоглотки или задней риноскопии видны гиперемия и отек слизистой носоглотки, глоточных устьев слуховых труб, слизистое отделяемое, стекающее в нижние отделы глотки.

Наиболее подвержены острому назофарингиту дети младшего возраста. Лечение чаще всего симптоматическое, направленное в основном на уменьшение количества и вязкости выделений из носа и стекания слизи по задней стенке глотки, уменьшение кашля. С этой целью наиболее часто применяются назальные деконгестанты, мукоактивные препараты и препараты на основе морской воды. В среднем заболевание разрешается на 7–10-й день [12–14].

Острый риносинусит

По данным EPOS 2020, острый риносинусит представляет собой воспаление слизистой оболочки полости носа

¹ WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>.

и околоносовых пазух. Для постановки диагноза острого риносинусита обязательно наличие 2 или более симптомов, одним из которых должны быть заложенность носа и/или выделения из носа, или стекание слизи по задней стенке глотки. Данный симптом также может вызывать кашель, особенно у пациентов детского возраста. Дополнительно учитываются наличие лицевой боли, а также нарушение обоняния по типу гипосмии или аносмии, также данные эндоскопического осмотра полости носа (наличие полипов / отделяемого в носовых ходах, преимущественно в средних носовых ходах, отек слизистой оболочки также преимущественно в средних носовых ходах). Кроме этого, могут учитываться изменения на компьютерной томографии околоносовых пазух в виде утолщения слизистой оболочки.

Выделяют следующие формы острого риносинусита:

- острый риносинусит (вирусный) – также именуется обычной простудой, или common cold, длится в среднем 10 дней;
- острый поствирусный риносинусит – данный диагноз ставится при сохранении симптомов острого риносинусита свыше 10 дней или усилении их интенсивности после 5-го дня;
- рецидивирующий острый риносинусит – форма риносинусита, при которой наблюдаются признаки острой формы 4 раза в год и чаще, при этом между данными эпизодами наблюдается абсолютный регресс всех симптомов;
- острый бактериальный риносинусит составляет примерно 2% от всех случаев острого риносинусита и характеризуется 3 и более из следующих проявлений: повышением температуры тела выше 38 °С, выраженной местной болевой симптоматикой, часто односторонней, белыми выделениями из полости носа (в оригинальной версии EPOS 2020 используется термин «обесцвеченные» – discolored, скорее всего, означая белый цвет, характерный для гноя), повышением СОЭ и С-реактивного белка, а также наличием второй волны симптомов [15].

Особо актуальным представляется нарушение обоняния при остром риносинусите. В основном оно протекает по типу аносмии (отсутствие обоняния) или гипосмии (снижение остроты обоняния) [16]. Наиболее часто нарушение обоняния обусловлено наличием отека слизистой оболочки и отделяемого в полости носа, что вызывает блок обонятельной щели и затрудняет прохождение молекулы одоранта (пахучего вещества) к зоне обонятельного эпителия. Однако несколько отличается механизм нарушения обоняния при новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. По данным литературы, от 20 до 85% пациентов с диагнозом COVID-19 отмечают потерю или снижение обоняния в отсутствие иных назальных симптомов [17, 18]. На сегодняшний день патогенез нарушения обоняния при COVID-19 объясняется следующим образом. В области поддерживающих клеток и сосудистых перicyтов обонятельного эпителия и обонятельной луковицы наблюдается большая плотность рецепторов АПФ2. Вирус SARS-CoV-2 посредством S1-белка связывается с рецепторами АПФ2 клеточной

мембраны носового эпителия. Затем он использует фермент АПФ2 и белок TMPRSS2 для проникновения в клетку [19]. Предположительно, таким образом вирус может преодолевать назоэпифарингеальный барьер [20]. Также имеются данные о повышении уровня ФНО-α в биоптатах обонятельного эпителия пациентов с COVID-19, что позволяет предположить наличие воспаления в самом обонятельном эпителии [21].

Диагноз острого риносинусита базируется на данных жалоб и анамнеза, а также осмотра. Лучевая диагностика, в частности компьютерная томография, показана в случае подозрения осложнений или при затяжном течении [22, с. 3–25]. Оценивается уровень маркеров воспаления в крови, а именно С-реактивного белка и прокальцитонина [23, 24].

В подавляющем большинстве случаев системная антибактериальная терапия при остром риносинусите не доказала своей эффективности и оправдана лишь в случае острого бактериального риносинусита [15, 25]. Важную роль в терапии риносинусита играют ирригационно-элиминационная терапия [26, 27], применение назальных деконгестантов, интраназальных глюкокортикостероидов и, конечно, мукоактивная терапия [28, с. 459–460; 29]. Увеличение продукции слизи бокаловидными клетками, повышение густоты слизистого отделяемого отрицательно действуют на способность мерцательного эпителия к клиренсу и диктуют необходимость применения отхаркивающих и муколитических средств. Особенно хорошо в данной сфере себя зарекомендовали фитопрепараты благодаря своей безопасности и хорошей переносимости у пациентов [15, 24].

Острый ларингит

Острый ларингит представляет собой острое воспаление слизистой оболочки гортани и классифицируется как катаральный, отечный, флегмонозный, инфильтративный или абсцедирующий. Клинически острый ларингит проявляется прежде всего нарушением голоса (осиплостью, охриплостью), дискомфортом и болью в горле, кашлем, а при развитии осложнений – дыхательной недостаточностью. При тяжелых формах острого ларингита (флегмонозной, инфильтративной, абсцедирующей) характерны лихорадка, выраженная интоксикация, дисфагия и нарастающий стеноз гортани [30]. Острый обструктивный ларингит чаще встречается у детей, является неотложным состоянием, проявляется инспираторной одышкой, стенозом гортани и требует экстренной медицинской помощи [31, 32].

Как и для предыдущих нозологий, диагностика заключается прежде всего в сборе жалоб и анамнеза, а также в оценке данных непрямой ларингоскопии посредством гортанного зеркала или эндоскопа. При осмотре обращают на себя внимание отечность и гиперемия слизистой оболочки гортани, сосудистая инъекция, гиперемия и отечность голосовых складок, нарушение их смыкания при фонации. При флегмонозной и инфильтративной формах также выявляются гнойные наложения на голосовых складках и слизистой гортаноглотки.

Важнейшее место в лечении острого ларингита играют голосовой режим и щадящая диета, для курильщиков – отказ от курения. Пациенту рекомендуется молчать большую часть времени, исключить крик и шепот. Из рациона исключаются горячая, холодная еда и холодные напитки, блюда с добавлением специй, алкогольные напитки [22, с. 1–15].

В качестве медикаментозной терапии рекомендованы интраназальные вливания с суспензией гидрокортизона, а также антибактериальными препаратами (к примеру, с грамицидином С). Большую эффективность продемонстрировала ингаляционная терапия с растворами муколитиков и местными антибиотиками. Системная антибактериальная терапия в лечении острого ларингита имеет место при сохранении симптомов более 5 дней на фоне адекватного лечения, а также при флегмонозной, инфильтративной, абсцедирующей формах ларингита [33, 34]. Препаратами выбора являются защищенные пенициллины, цефалоспорины, в качестве антибактериальных препаратов второго ряда используются фторхинолоны (например, левофлоксацин), а также макролиды [35, 36]. Поскольку пациенты с острым ларингитом часто предъявляют жалобы на кашель с трудноотделяемой густой мокротой, очень важно включать в схему лечения противокашлевые и мукоактивные препараты, облегчающие данный симптом [37].

МЕСТО МУКОАКТИВНЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Из сказанного выше видно, что практически для всех нозологических форм ОРЗ общим симптомом является кашель, и необходимо применять мукоактивные препараты в комплексной терапии. Одним из современных и высокоэффективных препаратов, используемых для данных целей, является Геделикс (Krewel Meuselbach GmbH, Германия). Геделикс выпускается в форме сиропа 100 мл и капель во флаконе по 50 мл. Рекомендуемый режим приема для взрослых составляет по 31 капле внутрь 3 р/день (суточная доза 93 капли) с длительностью приема не менее 7 дней. Капли принимают неразбавленными, запивая достаточным количеством воды².

Основным действующим веществом Геделикса является экстракт листьев плюща обыкновенного, также в состав капель входят масло аниса звездчатого, мятное, эвкалиптовое масла и левоментол.

Экстракт листьев плюща получил широкое применение в медицине. С древних времен известно о противопаразитарной, противовоспалительной и антибактериальной активности данного лекарственного растения, однако в настоящее время наибольший интерес представляет его противокашлевое действие. Сапонины листьев плюща вызывают повышение секреции. Кроме того, благодаря сапонинам, содержащимся в листьях

плюща обыкновенного, достигаются муколитическое и отхаркивающее действия [38, 39]. Секретолитический эффект достигается также благодаря алкалоиду эметину, который усиливает секрецию слизи из альвеол легких [40]. Помимо этого, листья плюща богаты витаминами А и Е, каротином, флаваноидами и гликозидом [41–43].

Также спазмолитический эффект сапонинов листьев плюща продемонстрирован в исследовании *in vitro*, которое проводилось на изолированной подвздошной кишке морской свинки, где в качестве спазмогена выступал ацетилхолин. Результат эксперимента показал высокое значение т.н. эквивалента папаверина для сапонинов, что говорит об их высокой спазмолитической активности [44, 45].

Механизм противокашлевого действия листьев плюща связан с содержащимися в них α -хедерином. Данное вещество, связываясь с β -адренорецепторами бронхов, вызывает расслабление их гладкой мускулатуры [46, 47].

Высокую эффективность в лечении острого вирусного риносинусита Геделикс продемонстрировал в исследовании 2020 г. В него вошло 20 чел., все имели стаж курения более 2 лет не менее 1 пачки сигарет в день. У всех пациентов был установлен диагноз «острый вирусный риносинусит», а также отмечалось возникновение кашля либо изменение характера уже имеющегося. Основная группа пациентов ($n = 10$) помимо стандартной терапии, назначаемой при остром вирусном риносинусите, получала капли Геделикс 3 р/день. Пациенты контрольной группы ($n = 10$) получали только стандартную терапию при остром вирусном риносинусите. Также у всех пациентов, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, был выявлен хронический бронхит. Результаты показали, что уменьшение жалоб в основной группе наблюдалось уже через 5 дней от начала терапии. У 80% пациентов основной группы удалось избежать присоединения бактериальных осложнений и развития затяжного обострения хронического бронхита [48].

В 2011 г. был опубликован большой систематический обзор, который включал в себя 10 исследований, общая численность пациентов составила 17 463 чел. В 7 исследованиях изучалась монотерапия препаратами плюща, остальные 3 исследования были посвящены исследованию комбинации плюща и тимьяна. Во всех исследованиях авторы пришли к выводу, что данные препараты существенно уменьшают выраженность проявлений острых респираторных инфекций верхних отделов дыхательных путей. Более чем у 17 000 пациентов не было зарегистрировано тяжелых побочных эффектов. Аллергические реакции регистрировались менее чем в 0,5% случаев, при этом не упоминалось о тяжелой аллергической реакции по типу анафилаксии [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые инфекционно-воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей на сегодняшний день остаются одной из самых распространенных причин

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Геделикс®. Режим доступа: <https://krewelmeuselbach.ru/upload/iblock/08c/08c7ecd834bf7adebccc170441ef1b74d.pdf>.

обращений за медицинской помощью к врачам общей практики и оториноларингологам. Они характеризуются различными проявлениями со стороны дыхательных путей (насморк, боль и першение в горле, охриплость, кашель), а также симптомами общей интоксикации. Клинические проявления ОРЗ и в частности наличие кашля создают необходимость подбора безопасной и эффективной мукоактивной терапии. Препарат расти-

тельного происхождения Геделикс в форме капель полностью отвечает данным требованиям, что подтверждено многолетними наблюдениями и исследованиями, и с успехом может быть применен у пациентов с явлениями острых респираторных заболеваний.



Поступила / Received 02.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2021
Принята в печать / Accepted 05.03.2021

Список литературы

1. Морозова С.В., Кеда Л.А. Профилактика и лечение заболеваний верхних дыхательных путей, осложняющих течение острых респираторных инфекций. *Фарматека*. 2020;27(5):42–46. doi: 10.18565/pharmateca.2020.5.46-50.
2. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. *Инфекционные болезни и эпидемиология*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 816 с. Режим доступа: <https://epidperfm.ru/wp-content/uploads/2020/03/Инфекционные-болезни-и-эпидемиология-В.И.-Покровский-Г.С.-Пак-В.И.-Брико-2007.pdf>.
3. 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://lvrach.ru/2010/10/15435060>.
4. Лавренова Г.В., Зайнчуковский М.С., Жаммакочян К.Ц., Малышева М.И. Пути профилактики острой вирусной инфекции и ее бактериальных осложнений. *Медицинский совет*. 2020;(21):103–109. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-103-109.
5. Сафина А.И. Стратегия повышения качества лечения детей с острыми респираторными инфекциями. *Медицинский совет*. 2020;(18):22–28. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-22-28.
6. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Федякина И.Т., Бовин Н.В., Игнатьева А.В. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. в отдельных регионах России. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(6):335–349. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-6-4.
7. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология*. 2020;(2):78–86. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2020_78.pdf.
8. 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.
9. Денисова А.Р. Подходы к терапии кашля у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):64–69. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-64-69.
10. Орлова Н.В. Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение. *Медицинский совет*. 2020;(17):124–131. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-124-131.
11. Орлова Н.В. Кашель в обзоре современных рекомендаций. *Медицинский совет*. 2019;(6):74–81. doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-74-81.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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(S29 Suppl):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
16. Hummel T., Whitcroft K.L., Andrews P., Altundag A., Cinghi C., Costanzo R.M. et al. Position Paper on Olfactory Dysfunction. *Rhinology*. 2016;56(1):1–30. doi: 10.4193/Rhin16.248.
17. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia D., Siano M., Oreni L. et al. Self-Reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-Sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):889–890. doi: 10.1093/cid/ciaa330.
18. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A. et al. Olfactory and Gustatory Dysfunctions as a Clinical Presentation of Mild-to-Moderate Forms of the Coronavirus Disease (COVID-19): A Multicenter European Study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251–2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
19. Torabi A., Mohammadbagheri E., Akbari Dilmaghani N., Bayat A.H., Fathi M., Vakili K. et al. Proinflammatory Cytokines in the Olfactory Mucosa Result in COVID-19 Induced Anosmia. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(13):1909–1913. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00249.
20. Ylikoski J., Markkanen M., Mäkitie A. Pathophysiology of the COVID-19 – Entry to the CNS through the Nose. *Acta Otolaryngol*. 2020;140(10):886–889. doi: 10.1080/00016489.2020.1773533.
21. Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z. et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177–1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
22. Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Свистушкин В.М., Сапова К.И. и др. *Острый синусит: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. 30 с. Режим доступа: <http://www.nmaorg.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>.
23. Lindbaek M., Hjortdahl P., Johnsen U.L. Use of Symptoms, Signs, and Blood Tests to Diagnose Acute Sinus Infections in Primary Care: Comparison with Computed Tomography. *Fam Med*. 1996;28:183–188. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8900550>.
24. Dilger A.E., Peters A.T., Wunderink R.G., Tan B.K., Kern R.C., Conley D.B. et al. Procalcitonin as a Biomarker in Rhinosinusitis: A Systematic Review. *Am J Rhinol Allerg*. 2018;33(2):103–112. doi: 10.1177/1945892418810293.
25. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the Common Cold and Acute Purulent Rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD000247. doi: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
26. Крюков А.И., Носуля Е.В., Ким И.А. Промывание носа: возможности и недостатки. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(6):76–80. doi: 10.17116/otorino20188306176.
27. Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Карнеева О.В., Гаращенко М.В., Тулина А.С. Направления использования ирригационно-элиминационной терапии. *Медицинский совет*. 2018;(17):80–88. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-80-88.
28. Пальчун В.Т. (ред.). *Оториноларингология. Национальное руководство. Краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 656 с. Режим доступа: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427354.html>.
29. Deekx 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.
30. Гуров А.В., Кирасирова Е.А., Кулабухов Е.В., Лапченко А.С., Романенко С.Г. Возможности топических препаратов в лечении острого и хронического ларингита и осложнений, возникающих при хирургических вмешательствах на гортани и трахее. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;2(11):42–46. Режим доступа: <https://rusmedreview.com/upload/iblock/3fd/42-46.pdf>.
31. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Майкова И.Д., Короид Н.В., Мозжухина М.В., Ивахненко Ю.И. и др. Острый обструктивный ларингит у детей: неотложная терапия на догоспитальном этапе (в таблицах и схемах). *Медицинский совет*. 2018;(2):110–113. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-110-113.
32. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Алексеева О.В., Нгуен В., Топилин О.Г., Коваленко И.В. Вирусный и рецидивирующий круп у детей. *Медицинский совет*. 2019;(2):100–105. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-100-105.
33. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Романенко С.Г., Павлихин О.Г., Елисеев О.В., Яковлев В.С. и др. Терапия воспалительных заболеваний гортани. *Медицинский совет*. 2013;(2):38–41. doi: 10.21518/2079-701X-2013-2-38-41.
34. Свистушкин В.М., Топоркова Л.А. Национальные рекомендации по лечению больных острыми респираторными инфекциями верхних отделов дыхательных путей: что важно знать терапевту? *Фарматека*. 2017;(2):15–21. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/rus/archive/article/34554>.
35. Романенко С.Г., Павлихин О.Г., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Лесогорова Е.В. Место макролидов в антибактериальной терапии острого неосложненного ларингита. *Медицинский совет*. 2013;(2):13–17. doi: 10.21518/2079-701X-2013-2-13-17.
36. Кунельская Н.Л., Изотова Г.Н., Романенко С.Г. Рациональная антибактериальная терапия острого отечно-инфильтративного

- ларингита. *Медицинский совет*. 2013;(7):18–21. doi: 10.21518/2079-701X-2013-7-18-21.
37. Шиленкова В.В. Кашель с позиции оториноларинголога. *Медицинский совет*. 2015;(15):84–88. doi: 10.21518/2079-701X-2015-15-84-88.
 38. Брежнева Т.А., Самсонова Н.Д., Солодухина А.А., Попова М.В., Сливкин А.И. Плющ обыкновенный и перспективы его использования в медицине. *Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2019;(1):127–141. Режим доступа: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>.
 39. Прожерина Ю. Место современных фитопрепаратов в терапии кашля. *Ремедиум*. 2018;(10):17–19. doi: 10.21518/1561-5936-2018-10-17-19.
 40. Орлова Н.В. Комплексная терапия острых респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):91–97. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-91-97.
 41. Делягин В.М. Препараты 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.
 42. Денисова А.Р. Подходы к терапии кашля у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):64–69. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-64-69.
 43. Малахов А.Б., Шахназарова М.Д., Фарбер И.М., Великорещкая М.Д., Шишов А.Я. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей. *Лечебное дело*. 2016;(2):22–27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26536617>.
 44. 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.
 45. Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Фитопрепараты в терапии респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):70–76. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-70-76.
 46. Яковичин Л.А., Гришковец В.И., Корж Е.Н. Сапонины фитокомплекса «Хедерикс». *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология, химия*. 2015;67(4):163–169. Режим доступа: <http://sn-biolchem.cfuv.ru/wp-content/uploads/2016/11/016yakovisin.pdf>.
 47. 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.
 48. Гарашенко 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.
 49. Holzinger F., Chenot J.F. Systematic Review of Clinical Trials Assessing the Effectiveness of Ivy Leaf (Hedera Helix) for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:382789. doi: 10.1155/2011/382789.

References

1. Morozova S.V., Keda L.A. Prevention and Treatment of Upper Respiratory Tract Diseases Complicating the Course of Acute Respiratory Infections. *Farmateka*. 2020;27(5):42–46. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2020.5.46-50.
2. Pokrovsky V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K. *Infectious Diseases and Epidemiology*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 816 p. (In Russ.) Available at: <https://epidperm.ru/wp-content/uploads/2020/03/Инфекционные-болезни-и-эпидемиология-В.И.-Покровский-Г.С.-Пак-В.И.-Брико-2007.pdf>.
3. Lytkina I.N., Malyshev N.A. Prevention and Treatment of Influenza and Acute Respiratory Viral Infections among Epidemiologically Significant Population Groups. *Lechaschi Vrach Journal*. 2010;(10):66–69. (In Russ.) Available at: <https://lvrach.ru/2010/10/15435060>.
4. Lavrenova G.V., Zaynchukovskiy M.S., Zhamakochyan K.T., Malysheva M.I. Ways to Prevent Acute Viral Infection and Its Bacterial Complications. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):103–109. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-103-109.
5. Safina A.I. Strategy for Improving the Quality of Treatment for Children with Acute Respiratory Infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):22–28. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-22-28.
6. L'vov D. K., Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Fedyakina I.T., Bovin N.V., Ignateva A.V. Peculiarities of the Influenza and ARVI Viruses Circulation during Epidemic Season 2019–2020 in Some Regions of Russia. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*. 2020;65(6):335–349. (In Russ.) doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-6-4.
7. Zaitsev A.A. Cough: Problems and Solutions. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2020;(2):78–86. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Articles/articles/pulmo/pp_2_2020_78.pdf.
8. Sobolev V.P., Svistushkin V.M., Leyzerman M.G., Magomedov K.R., Bidanova D.B., Budagova G.N. The Efficacy of Silver Protein 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.
9. Denisova A.R. Approaches to the Treatment of Cough in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):64–69. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-64-69.
10. Orlova N.V. Chronic Cough: Differential Diagnosis and Treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):124–131. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-124-131.
11. Orlova N.V. Management of Cough in the Review of Current Guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(6):74–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-74-81.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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(S29 Suppl.):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
16. Hummel T., Whitcroft K.L., Andrews P., Altundag A., Cinghi C., Costanzo R.M. et al. Position Paper on Olfactory Dysfunction. *Rhinology*. 2016;56(1):1–30. doi: 10.4193/Rhin16.248.
17. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia D., Siano M., Oreni L. et al. Self-Reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-Sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):889–890. doi: 10.1093/cid/ciaa330.
18. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A. et al. Olfactory and Gustatory Dysfunctions as a Clinical Presentation of Mild-to-Moderate Forms of the Coronavirus Disease (COVID-19): A Multicenter European Study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251–2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
19. Torabi A., Mohammadbagheri E., Akbari Dilmaghani N., Bayat A.H., Fathi M., Vakili K. et al. Proinflammatory Cytokines in the Olfactory Mucosa Result in COVID-19 Induced Anosmia. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(13):1909–1913. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00249.
20. Ylikoski J., Markkanen M., Mäkitie A. Pathophysiology of the COVID-19 – Entry to the CNS through the Nose. *Acta Otolaryngol*. 2020;140(10):886–889. doi: 10.1080/00016489.2020.1773533.
21. Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z. et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177–1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
22. Ryazantsev S.V., Karneeva O.V., Garashchenko T.I., Gurov A.V., Svistushkin V.M., Sapova K.I. et al. *Acute Sinusitis: Clinical Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. 30 p. Available at: <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>.
23. Lindbaek M., Hjortdahl P., Johnsen U.L. Use of Symptoms, Signs, and Blood Tests to Diagnose Acute Sinus Infections in Primary Care: Comparison with Computed Tomography. *Fam Med*. 1996;28:183–188. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8900550>.
24. Dilger A.E., Peters A.T., Wunderink R.G., Tan B.K., Kern R.C., Conley D.B. et al. Procalcitonin as a Biomarker in Rhinosinusitis: A Systematic Review. *Am J Rhinol Allerg*. 2018;33(2):103–112. doi: 10.1177/1945892418810293.
25. Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the Common Cold and Acute Purulent Rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD000247. doi: 10.1002/14651858.CD000247.pub3
26. Kryukov A.I., Nosulya E.V., Kim I.A. Nasal Irrigation: Opportunities and Disadvantages. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;83(6):76–80. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino20188306176.
27. Garaschenko T.I., Tarasova G.D., Korneeva O.V., Garaschenko M.V., Tulina A.S. Prospective Lines of Irrigation-Elimination Therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(17):80–88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-80-88.
28. Palchun V.T. (ed.). *Otorhinolaryngology. National Leadership. Short Edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 656 p. (In Russ.) Available at: <https://ros-medlib.ru/book/ISBN9785970427354.html>.
29. 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.
30. Gurov A.V., Kirasirova E.A., Kulabukhov E.V., Lapchenko A.S., Romanenko S.G. Possibilities of Topical Preparations in the Treatment of Acute and Chronic Laryngitis and Complications Arising in Surgical

- Interventions on the Larynx and Trachea. *RMZH. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review*. 2019;(2(1)):42–46. (In Russ.) Available at: <https://rus-medreview.com/upload/iblock/3fd/42-46.pdf>.
31. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Maikova I.D., Koroid N.V., Mozhukhina M.V., Ivakhnenko Yu.I. et al. Acute Obstructive Laryngitis in Children: Emergency Pre-Hospital Management (In a Tabular and Diagram Form). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):110–113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-110-113.
 32. Ovsyannikov D.Y., Kuzmenko L.G., Alekseeva O.V., Nguyen V., Topilin O.G., Kovalenko I.V. Viral and Recurrent Croup in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):100–105. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-100-105.
 33. Kunelskaya N.L., Romanenko S.G., Pavlikhin O.G., Eliseyev O.V., Yakovlev V.S., Krasnikova D.I., Lesogorova E.V. Treatment of Inflammatory Diseases of the Throat. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(2):38–41. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-2-38-41.
 34. Svistushkin V.M., Toporkova L.A. National Guidelines for the Treatment of Patients with Acute Respiratory Infections of the Upper Respiratory Tract: What Is Important to Know the Therapist? *Farmateka*. 2017;2:15–21. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/34554>.
 35. Romanenko S.G., Pavlikhin O.G., Gurov A.V., Izotova G.N., Lesogorova E.V. The Role of Macrolides in Antibacterial Therapy of Acute Uncomplicated Laryngitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(2):13–17. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-2-13-17.
 36. Kunelskaya N.L., Izotova G.N., Romanenko S.G. Adequate Antibiotic Therapy of Acute Edematous Infiltrative Laryngitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(7):18–21. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-7-18-21.
 37. Shilenkova V.V. Cough from the Otolaryngologist Perspective. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(15):84–88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-15-84-88.
 38. Brezhneva T.A., Samsonova N.D., Solodukhina A.A., Popova M.V., Slivkin A.I. Ordinary Ivy and Prospects of Its Use in Medicine. *Vestnik VGU, Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya = Bulletin of Voronezh State University, Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*, 2019;(1):127–141. (In Russ.) Available at: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>.
 39. Prozherina Yu. The Role of Modern Herbal Remedies in the Management of Cough. *Remedium*. 2018;(10):17–19. (In Russ.) doi: 10.21518/1561-5936-2018-10-17-19.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Denisova A.R. Approaches to the Treatment of Cough in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):64–69. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-64-69.
 43. Malakhov A.B., Shakhnazarova M.D., Farber I.M., Velikoretskaya M.D., Shishov A.Ya. Modern Herbal Remedies for the Treatment of Acute Respiratory Infections in Children. *Lechebnoye delo = Medical Business*. 2016;(2):22–27. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26536617>.
 44. 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.
 45. Knyazheskaya N.P., Bobkov E.V. Phytopreparations in Respiratory Therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):70–76. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-70-76.
 46. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Korzh E.N. Saponins of the Phytocomplex Hederix+. *Uchenyye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya, khimiya = Scientific Notes of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology, Chemistry*. 2015;67(4):163–169. (In Russ.) Available at: <http://sn-biolchem.cfuv.ru/wp-content/uploads/2016/11/016yakovishin.pdf>.
 47. 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.
 48. Garashchenko T.I., Serebryakova I.Yu., Davudov K.S., Korobkin A.Sh. 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.
 49. Holzinger F., Chenot J.F. Systematic Review of Clinical Trials Assessing the Effectiveness of Ivy Leaf (Hedera Helix) for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:382789. doi: 10.1155/2011/382789.

Информация об авторах:

Свистушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; svvm3@yandex.ru

Морозова Светлана Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; doctormorozova@mail.ru

Кеда Лина Алексеевна, аспирант кафедры болезней уха, горла и носа института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; linatoporkova94@gmail.com

Information about the authors:

Valeriy M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; svvm3@yandex.ru

Svetlana V. Morozova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; doctormorozova@mail.ru

Lina A. Keda, Graduate Student of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; linatoporkova94@gmail.com

Роль золотистого стафилококка в течении полипозного синусита

А.Б. Туровский^{1✉}, ORCID: 0000-0002-5235-7584, an_tur@mail.ru
Г.П. Бондарева², ORCID: 0000-0001-7816-7968, bondarev-galina@yandex.ru
К.М. Мусаев¹, ORCID: 0000-0003-2761-0717, qeniusk.m@gmail.com

¹ Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10

² Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. На сегодняшний день существует большое количество теорий патогенеза полипозного синусита. Активно обсуждается участие *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) в возникновении данной патогенетической реакции.

Цель. Повысить эффективность лечения полипозного синусита на основе исследования влияния персистирующей стафилококковой инфекции на возникновение и течение заболевания.

Материалы и методы. Авторами было обследовано 105 пациентов с рецидивирующим полипозным синуситом в возрасте от 20 до 65 лет. Всем пациентам при первичном обращении проводили FESS – операции по поводу рецидива полипозного синусита. В послеоперационном периоде все больные получали лечение по одной из двух схем: в первой присутствовали антигистаминные средства и топические стероиды, во вторую дополнительно включали кларитромицин. Пациентам были проведены: бактериологическое, микологическое исследования мазков на флору и грибы из полости; цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа (выполняли подсчет нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов в препарате); иммунологическое и аллергологическое обследования (кожные тесты, уровни специфического IgE сыворотки).

Результаты и обсуждение. Установлено, что наличие у пациента носительства *S. aureus* и сенсibilизации к нему, особенно в сочетании с атопией, имеет своим следствием более тяжелое течение полипозного синусита (выраженная назальная обструкция: 91% против 69,5% соответственно) и характеризуется более выраженным эозинофильным воспалением, чем полипозный синусит, ассоциированный с инфицированием прочими микроорганизмами (количество эозинофилов в крови: 7,5 и 4,3% соответственно, уровень эозинофилов в мазках со слизистой оболочки полости носа: 13 и 4,8% соответственно; средний уровень эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) 17,6 и 8,1 мкг/мл соответственно).

Выводы. Ведущим методом профилактики рецидивов полипозного синусита по-прежнему остается применение топических глюкокортикостероидов, однако при колонизации в полости носа *S. aureus*, помимо базисной терапии топическими глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами, целесообразно применение курса антибактериальной терапии.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, полипозный синусит, атопия, глюкокортикостероиды, антибактериальная терапия

Для цитирования: Туровский А.Б., Бондарева Г.П., Мусаев К.М. Роль золотистого стафилококка в течении полипозного синусита. *Медицинский совет.* 2021;(6):44–48. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-44-48.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of *Staphylococcus aureus* in the course of polyposis sinusitis

Andrey B. Turovski^{1✉}, ORCID: 0000-0002-5235-7584, an_tur@mail.ru
Galina P. Bondareva², ORCID: 0000-0001-7816-7968, bondarev-galina@yandex.ru
Kamran M. Musaev¹, ORCID: 0000-0003-2761-0717, qeniusk.m@gmail.com

¹ Veresaev City Clinical Hospital; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia

² National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Introduction. Today, there are lot of theories of pathogenesis of polypoid sinusitis. The contribution of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) to the occurrence of this pathogenetic reaction is being actively discussed.

Objective: to improve the effectiveness of treatment of polypoid sinusitis using the results of the study of the effect of persistent staphylococcal infection on the onset and course of the disease.

Materials and methods. The authors examined 105 patients with recurrent polyposis sinusitis aged 20 to 65 years. All patients underwent FESS surgery for recurrent polypous sinusitis at the initial visit. In the postoperative period, all patients received treatment according to one of two schemes. The first scheme included antihistamines and topical steroids, the second additionally included clarithromycin. The patients underwent bacteriological examination of smears for flora and fungi from the cavity; cytological examination of smears-prints from the mucous membrane of the nasal cavity (we counted neutrophils, eosinophils and lymphocytes in the preparation); immunological and allergic examination (skin tests, serum specific IgE levels).

Results and discussion. It has been established that the presence of a carriage and sensitization to *S. aureus* in a patient, especially in combination with atopy, results in a more severe course of polyposis sinusitis severe nasal obstruction (91% versus 69.5%, respectively) and is characterized by more pronounced eosinophilic inflammation than Polypoid Sinusitis associated with infection with other microorganisms (the number of eosinophils in the blood: 7.5% and 4.3%, respectively; the level of eosinophils in smears from the nasal mucosa is 13 and 4.8%, respectively; the average ECP level is 17.6 and 8.1 $\mu\text{g} / \text{ml}$, respectively).

Conclusions. The use of topical GCS remains one of the leading methods for preventing recurrence of PS. However, in addition to the backbone therapy with topical GCS and antihistamines, it is advisable to complete a course of antibiotics during nasal colonization with *S. aureus*.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, polyposis sinusitis, atopy, glucocorticosteroids, antibiotics, antibiotic therapy

For citation: Turovski A.B., Bondareva G.P., Musaev K.M. The role of *Staphylococcus aureus* in the course of polyposis sinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):44-48. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-44-48.

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

ВВЕДЕНИЕ

Больные полипозным синуситом (ПС) составляют 5% среди всех пациентов лор-кабинетов поликлиник, 4% пациентов наблюдаются у аллерголога [1, 2]. До сих пор остаются неясными факторы, вызывающие запуск механизмов, ответственных за развитие ПС, в основе которых лежит эозинофильное воспаление, отличающееся по ряду проявлений и механизмов от классического (макрофагального) воспаления [3–7]. Следствием эозинофильной активации в слизистых оболочках являются их морфологическая перестройка и ремоделирование, что в случае ПС проявляется ростом полипов. Кроме того, происходит переключение изоформа иммуноглобулиновых антител на IgE, концентрация которых при эозинофильном воспалении может возрасти в десятки раз, что является ключевым событием в патогенезе данной патологии [8].

На сегодняшний день существует большое количество теорий патогенеза ПС. Так, в последние годы активно обсуждается участие *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) в возникновении данной патогенетической реакции [9–11]. По данным проведенных исследований, частота встречаемости колоний данного микроорганизма в полости носа имеет значительные различия среди пациентов с хроническим неполипозным риносинуситом (63,6 и 27,3% соответственно) [12]. Особенностью *S. aureus* является его способность внедряться в эпителиальные клетки слизистой носа у пациентов с ПС [13]. Однако, по данным некоторых авторов, *S. aureus* способен стимулировать синтез IL-6 *in vitro* и участвовать в запуске Th2-цитокиновой модели воспаления у больных ПС вне зависимости от внутри- или внеклеточной локализации [14, 15].

Более того, данный микроорганизм секретирует стафилококковый энтеротоксин (SEs), который инициирует возникновение выраженной воспалительной реакции при помощи поликлональной активации Т- и В-лимфоцитов [16, 17]. Это свойство SEs делает его суперантигеном, который также способствует возникновению тяжелого, стероид-нечувствительного эозинофильного воспаления [18–20]. Кроме того, описано, что стафилококковый энтеротоксин способен смещать механизмы

воспаления в сторону Th2-цитокинов, усиливая эозинофильное воспаление и подавляя действие IL-10 и TGF- β 1 [21–23].

Кроме того, вырабатываемый *S. aureus* белок А индуцирует значительное увеличение уровня гистамина, лейкотриенов и простагландина D₂, демонстрируя активацию тучных клеток [24]. Стафилококковые суперантигены способны также стимулировать образование поликлональных IgE, которые, как предполагается, участвуют в непрерывном процессе активации тучных клеток и являются частью патогенетического механизма, посредством которого SEs вызывает воспалительную реакцию в слизистой оболочке полости носа [25, 26].

Совсем недавно была продемонстрирована решающая роль стафилококковых суперантигенов в усилении и усугублении тяжести заболеваний дыхательных путей. Кроме того, обнаружение энтеротоксин-специфических IgE было связано с повышением уровня общего IgE и эозинофильного катионного белка, подтверждая тем самым провоспалительный и стимулирующий образующий IgE эффект SEs в ткани назальных полипов [27].

Необходимо признать, что проблема лечения ПС на сегодняшний день остается нерешенной. К сожалению, оперативное удаление полипов не может предотвратить возникновения обострения бронхиальной астмы (БА) и рецидивов основного заболевания, в связи с чем больные данного профиля требуют назначения определенной патогенетически оправданной терапии [28–31]. Поэтому представляется актуальной проблема оптимизации терапии ПС, главной задачей которой являются контроль над заболеванием и улучшение качества жизни больных данного профиля.

Учитывая все изложенное выше, нами было проведено исследование, **целью** которого было повысить эффективность лечения полипозного синусита на основе исследования влияния персистирующей стафилококковой инфекции на возникновение и течение заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании предварительно разработанных критериев в исследование было включено 105 пациентов с ПС в возрасте от 20 до 65 лет, 62% обследованных составили

женщины (n = 65), 38% – мужчины (n = 40). Среди пациентов с ПС чаще всего встречалась астматическая триада: ПС + БА + непереносимость нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (47%, n = 49), у 38% пациентов был диагностирован только ПС (n = 32), у 15% больных ПС сочетался с БА (n = 16). У 40% (n = 42) пациентов установлена сенсibilизация к аллергенам небактериального спектра (к бытовым, пыльцевым, эпидермальным), которые обнаруживались в разных комбинациях, подтвержденные скарификационными тестами и высоким уровнем специфического IgE.

Всем пациентам при первичном обращении проводили FESS – операции по поводу рецидива ПС (полипотомии, полипозтоидотомии со вскрытием решетчатого лабиринта, полисинусотомии с использованием эндоскопической, микроскопической техники). Для оценки эффективности лечения пациента в соответствии с выбранной индивидуальной схемой лечения проводили комплексное обследование больного: перед операцией и на контрольных визитах через 6 мес., далее через 1 год после операции или по показаниям. Таким образом, период отдаленного наблюдения в целом составил 1 год.

При оценке состояния пациентов использовались следующие клинические критерии: количество хирургических вмешательств за последние 5 лет; распространенность полипоза, которую определяли в зависимости от локализации полипов и объема полипозного процесса (по данным КТ и эндоскопии); количество гнойных осложнений (обострение гнойного гайморита в год); субъективная оценочная шкала (в баллах) (заложенность носа, выделения из носа, нарушение обоняния, головная боль).

Пациентам были проведены: бактериологическое, микологическое исследования мазков на флору и грибы из полости; цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа (выполняли подсчет нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов в препарате); иммунологическое и аллергологическое обследования (кожные тесты, уровни специфического IgE сыворотки) проводили по стандартной методике, разработанной научно-исследовательской аллергологической лабораторией Академии медицинских наук СССР (НИАЛ АМН СССР).

На основании результатов микробиологического исследования посевов со слизистой оболочки полости носа и в соответствии с целью работы 105 больных ПС были разделены на две группы: в первую (основную) вошли пациенты, инфицированные *S. aureus* в диагностически значимых титрах ($> 10^6$) (n = 75), вторую (контрольную) составили больные, у которых обнаружена другая патологическая флора: *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* (n = 30). Распространенность персистирующей стафилококковой инфекции у больных ПС составляет 71%. Стерильных посевов нами не было получено ни в одном случае. Тяжесть течения ПС в обеих группах оценивали по описанным выше клиническим и лабораторным критериям.

В послеоперационном периоде все больные получали лечение согласно одной из двух используемых в данном исследовании терапевтических схем:

1) топические глюкокортикостероиды (ГКС) (флутиказона пропионат в дозе 400 мкг/сут), антигистаминные препараты; топические ГКС (флутиказона пропионат в дозе 400 мкг/сут),

2) антигистаминные препараты, антибиотик (Кларитромицин 500 мг 1 р/сут в течение 10 дней).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования можно констатировать, что у сенсibilизированных пациентов наблюдалось достоверно более выраженное эозинофильное воспаление по всем оцениваемым параметрам. Так, среднее количество эозинофилов в периферической крови у сенсibilизированных пациентов было выше нормальных значений и превосходило их у несенсibilизированных больных (7,5 против 4% в клиническом анализе крови в лейкоцитарной формуле); средние показатели уровня эозинофилов в мазках со слизистой оболочки полости носа в 1,3 раза превышали соответствующие значения; средний уровень эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) в 1,5 раза превышал средние показатели несенсibilизированных больных по данному параметру.

Атопия (сенсibilизация к небактериальным аллергенам) выявлялась чаще как раз у сенсibilизированных пациентов. Также нами установлено, что наличие у пациента носительства *S. aureus* и сенсibilизации к нему в сочетании с атопией имеет своим следствием более тяжелое течение ПС (выраженная назальная обструкция: 91% против 69,5% соответственно) и характеризуется более выраженным эозинофильным воспалением, чем ПС, ассоциированный с инфицированием прочими микроорганизмами (количество эозинофилов в крови: 7,5 и 4,3% соответственно, уровень эозинофилов в мазках со слизистой оболочки полости носа 13 и 4,8% соответственно; средний уровень ЭКП 17,6 и 8,1 мкг/мл соответственно).

Через 6 мес. и через 1 год после операции было проведено сопоставление эффективности лечения у пациентов с ПС по 8 параметрам: уровень ЭКП, стафилококкового энтеротоксина А, В, TSST, уровень эозинофилов, наличие обструкции полипами полости носа и околоносовых пазух, обострения гнойного гайморита, результаты цитологического исследования.

Анализ полученных данных показал, что применение обоих методов лечения привело к одинаковому снижению уровня ЭКП у всех пациентов двух групп независимо от типа колонизации. Однако эффективность лечения в первой группе, оцениваемая по количеству эозинофилов в мазках со слизистой оболочки полости носа, при применении монотерапии ГКС достигла только 56,7%. Эффективность же применения второй схемы лечения, независимо от наличия у пациентов аллергического компонента, отмечалась в 100% случаев.

У 98% пациентов первой группы применение второй схемы лечения также дало хорошие результаты по влиянию на выраженность системного эозинофильного вос-

паления и в отношении снижения уровня энтеротоксинов А, В, TSST, а эффективность монотерапии ГКС составила 73,3%. Максимальную эффективность (100%) по влиянию на количество гнойных осложнений у этой группы также продемонстрировала вторая схема лечения. Первая показала меньшую способность предотвращать возникновение гнойных осложнений: положительная динамика отмечалась только у 93,3% пациентов. По динамике течения заболевания во второй группе достоверной разницы между обеими схемами лечения получено не было.

ВЫВОДЫ

Таким образом, ведущим методом профилактики рецидивов ПС по-прежнему остается применение топических ГКС, однако при колонизации *S. aureus* в полости носа в диагностически значимых титрах помимо базисной терапии топическими ГКС и антигистаминными препаратами целесообразно проведение антибактериального курса.

Топическим ГКС, который мы выбрали для данного исследования, был флутиказона пропионат в форме водного интраназального спрея производства компании «ГлаксоСмитКляйн», представленного на рынке под назва-

нием Фликсоназе. Наш выбор был обусловлен тем, что, наряду с выраженным местным противовоспалительным и противоаллергическим действием, препарат практически не абсорбируется со слизистой оболочки носовой полости и позволяет избежать системных эффектов при использовании, что крайне важно при регулярном длительном применении при ПС. Такая низкая биодоступность объясняется минимальной абсорбцией из желудочно-кишечного тракта и почти полной биотрансформацией до неактивных метаболитов при первом пассаже через печень. Данные особенности фармакокинетики позволяют использовать высокие дозы препарата без риска развития системных эффектов. Проведенные исследования показали, что уровень кортизола в сыворотке крови на фоне лечения мометазона фууроатом существенно не меняется. Этот препарат не угнетает мукоцилиарную активность эпителия полости носа и не вызывает атрофических изменений в слизистой оболочке. В связи с этим Фликсоназе можно считать препаратом выбора для лечения ПС.



Поступила / Received 10.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 26.03.2021

Принята в печать / Accepted 30.03.2021

Список литературы / References

1. Безрукова Е.В., Стародубцев О.Г. Особенности течения хронического полипозного риносинусита в различных возрастных группах. *Российская оториноларингология*. 2009;(1):42–47. Режим доступа: http://entru.org/files/preview/2012/01/j_rus_LOR_1_2012.pdf.
2. Bezrukova E.V., Starodubtsev O.G. Features of the Course of Chronic Polypous Rhinosinusitis in Different Age Groups. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2009;(1):42–47. (In Russ.) Available at: http://entru.org/files/preview/2012/01/j_rus_LOR_1_2012.pdf.
3. Štrelingerová J., Lengyelová L., Boldiš M., Rybansky L., Mrazova M., Mráz M., Zelenák A. Colonisation of *Staphylococcus aureus* in Patients with Nasal Polyposis. *Neuro Endocrinol Lett*. 2019;40(1 Suppl):37–42. doi: 10.1007/s11882-019-0853-7.
4. Mullol J., Picado C. Rhinosinusitis and Nasal Polyps in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(2):163–176. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.002.
5. Laidlaw T.M., Mullol J., Woessner K.M., Amin N., Mannett L.P. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1133–1141. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063.
6. Zhang N., Gevaert P., van Zele T., Perez-Novo C., Patou J., Holtappels G. et al. An Update on the Impact of *Staphylococcus aureus* Enterotoxins in Chronic Sinusitis with Nasal Polyposis. *Rhinology*. 2005;43(3):162–128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16218508/>.
7. Tantilipikorn P., Bunnag C., Nan Z., Bachert C. *Staphylococcus aureus* Superantigens and Their Role in Eosinophilic Nasal Polyp Disease. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012;30(3):171–176. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23156845/>.
8. Bernstein J.M., Ballow M., Schlievert P.M., Rich G., Allen C., Dryja D. A Superantigen Hypothesis for the Pathogenesis of Chronic Hyperplastic Sinusitis with Massive Nasal Polyposis. *Am J Rhinol*. 2003;17(6):321–326. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14750606/>.
9. Van Cauwenberge P., Gevaert P., Van Hoecke H., Van Zele T., Bachert C. Nieuwe inzichten in de pathologie van nasale polyposis: de rol van superantigenen en IgE [New Insights into the Pathology of Nasal Polyposis: the role of Superantigens and IgE]. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 2005;67(1):5–28. (In Dutch) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15828304/>.
10. Menberu M.A., Liu S., Cooksley C., Hayes A.J., Psaltis A.J., Wormald P.J., Vreugde S. *Corynebacterium accolens* Has Antimicrobial Activity against *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *S. aureus* Pathogens Isolated from the Sinonasal Niche of Chronic Rhinosinusitis Patients. *Pathogens*. 2021;10(2):207. doi: 10.3390/pathogens10020207.
11. Vickery T.W., Ramakrishnan V.R., Suh J.D. The Role of *Staphylococcus aureus* in Patients with Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(4):21. doi: 10.1007/s11882-019-0853-7.
12. Teufelberger A.R., Bröker B.M., Krysko D.V., Bachert C., Krysko O. *Staphylococcus aureus* Orchestrates Type 2 Airway Diseases. *Trends Mol Med*. 2019;25(8):696–707. doi: 10.1016/j.molmed.2019.05.003.
13. Van Zele T., Gevaert P., Watelet J.B., Claeys G., Holtappels G., Claeys C. et al. *Staphylococcus aureus* Colonization and IgE Antibody Formation to Enterotoxins Is Increased in Nasal Polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):981–983. doi: 10.1016/j.jaci.2004.07.013.
14. Flora M., Perrotta F., Nicolai A., Maffucci R., Pratillo A., Mollica M. et al. *Staphylococcus aureus* in Chronic Airway Diseases: An Overview. *Respir Med*. 2019;155:66–71. doi: 10.1016/j.rmed.2019.07.008.
15. Sachse F., Becker K., von Eiff C., Metzke D., Rudack C. *Staphylococcus aureus* Invades the Epithelium in Nasal Polyposis and Induces IL-6 in Nasal Epithelial Cells in vitro. *Allergy*. 2010;65(11):1430–1437. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02381.x.
16. Martens K., Seys S.F., Alpizar Y.A., Schrijvers R., Bullens D.M.A., Breyneert C. et al. *Staphylococcus aureus* Enterotoxin B Disrupts Nasal Epithelial Barrier Integrity. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(1):87–98. doi: 10.1111/cea.13760.
17. Van Cauwenberge P., Van Zele T., Bachert C. Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis: the Etiopathogenesis Revealed? *Verh K Acad Geneesk Belg*. 2008;70(5–6):305–322. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19725391/>.
18. Calus L., Derycke L., Dullaers M., Van Zele T., De Ruycck N., Pérez-Novo C. et al. IL-21 Is Increased in Nasal Polyposis and after Stimulation with *Staphylococcus aureus* Enterotoxin B. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;174(3–4):161–169. doi: 10.1159/000481435.
19. Krysko O., Holtappels G., Zhang N., Kubica M., Deswarte K., Derycke L. et al. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of *S. aureus* in chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2011;66(3):396–403. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02498.x.
20. Cheng K.J., Wang S.Q., Xu Y.Y. Different Roles of *Staphylococcus aureus* Enterotoxin in Different Subtypes of Nasal Polyposis. *Exp Ther Med*. 2017;13(1):321–326. doi: 10.3892/etm.2016.3951.

20. Wang M., Shi P., Yue Z., Chen B., Zhang H., Zhang D., Wang H. Superantigens and the Expression of T-Cell Receptor Repertoire in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Acta Otolaryngol.* 2008 Aug;128(8):901–908. doi: 10.1080/00016480701760122.
21. Patou J., Gevaert P., van Zele T., Holtappels G., van Cauwenberge P., Bachert C. Staphylococcus aureus Enterotoxin B, Protein A, and Lipoteichoic Acid Stimulations in Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(1):110–115. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.059.
22. Ryu G., Kim D.W. Th2 Inflammatory Responses in the Development of Nasal Polyps and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(1):1–8. doi: 10.1097/ACI.0000000000000588.
23. Haruna T., Kariya S., Fujiwara T., Higaki T., Makihara S., Kanai K. et al. Association between Impaired IL-10 Production Following Exposure to Staphylococcus aureus Enterotoxin B and Disease Severity in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2018;67(3):392–398. doi: 10.1016/j.alit.2018.02.001.
24. Hyo S., Kawata R., Kadoyama K., Eguchi N., Kubota T., Takenaka H., Urade Y. Expression of Prostaglandin D2 Synthase in Activated Eosinophils in Nasal Polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(7):693–700. doi: 10.1001/archotol.133.7.693.
25. Zhang N., Holtappels G., Gevaert P., Patou J., Dhaliwal B., Gould H., Bachert C. Mucosal Tissue Polyclonal IgE Is Functional in Response to Allergen and SEB. *Allergy.* 2011;66:141–148. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02448.x.
26. Bachert C., van Zele T., Gevaert P., De Schrijver L., Van Cauwenberge P. Superantigens and Nasal Polyps. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003;3(6):523–531. doi: 10.1007/s11882-003-0065-y.
27. Bachert C., Zhang N., Patou J., van Zele T., Gevaert P. Role of Staphylococcal Superantigens in Upper Airway Disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(1):34–38. doi: 10.1097/ACI.0b013e3282f4178f.
28. Meloni F., Stomeo F., Teatini G.P. Il problema delle recidive post-chirurgiche nella poliposi naso-sinusale [Post-Operative Recurrence of Naso-Sinus Polyposis]. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1990;10(2):173–179. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2260441/>.
29. Wynn R., Har-El G. Recurrence Rates after Endoscopic Sinus Surgery for Massive Sinus Polyposis. *Laryngoscope.* 2004;114(5):811–813. doi: 10.1097/00005537-200405000-00004.
30. Simon D., Fombeur J.P., Ebbo D., Lecomte F., Koubbi G., Barrault S. Lethmoïdectomie endonasale dans la polypose naso-sinusienne. Résultats à propos de 110 patients opérés [Endonasal Ethmoidectomy in Naso-Sinus Polyposis. Results in 110 Surgically Treated Patients]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1995;112(8):359–366. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8729398/>.
31. Cortesina G., Cardarelli L., Riontino E., Majore L., Ragona R., Bussi M. Studio policentrico delle recidive della poliposi naso-sinusale: fattori prognostici e possibilità di profilassi [Multi-Center Study of Recurrent Nasal Sinus Polyposis: Prognostic Factors and Possibility of Prophylaxis]. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1999;19(6):315–324. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10875155/>.

Информация об авторах:

Туровский Андрей Борисович, д.м.н., заместитель главного врача, врач-оториноларинголог, Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10; an_tur@mail.ru

Бондарева Галина Петровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-аллерголог-иммунолог, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; bondarev-galina@yandex.ru

Мусаев Камран Мазахир оглы, врач-оториноларинголог, Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10; qeniusk.m@gmail.com

Information about the authors:

Andrey B. Turovski, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Otorhinolaryngologist, Veresaev City Clinical Hospital; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia; an_tur@mail.ru

Galina P. Bondareva, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Allergist-Immunologist, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; bondarev-galina@yandex.ru

Kamran M. Musaev, Otorhinolaryngologist, Veresaev City Clinical Hospital; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia; qeniusk.m@gmail.com

Применение топических бактериальных лизатов в современной клинической практике

В.М. Свистушкин✉, ORCID: 0000-0002-1257-9879, svvm3@yandex.ru

Г.Н. Никифорова, ORCID: 0000-0002-8617-0179, gn_nik_63@mail.ru

А.В. Золотова, ORCID: 0000-0002-3700-7367, zolotova.anna.vl.@gmail.com

В.А. Степанова, ORCID: 0000-0001-7469-5755, viktoraya.stepanova.97@mail.ru

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

Резюме

Острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания верхних отделов респираторного тракта занимают лидирующие позиции в структуре патологии населения земного шара и остаются наиболее частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью. Распространенность и частота заболеваний данной нозологической группы вносят определяющий вклад в структуру причин временной нетрудоспособности, что влечет за собой значительные негативные социальные и экономические последствия. В этом аспекте увеличение резистентности возбудителей к этиотропным препаратам и недостаточность арсенала патогенетических лекарственных средств стимулируют медицинское сообщество к поиску альтернативных подходов к лечению больных респираторной патологией. Одним из таких терапевтических направлений является применение иммуномодуляторов, самой часто используемой группой которых являются бактериальные лизаты. В современной литературе накоплено достаточно убедительных данных об эффективности использования бактериальных лизатов системного действия, в результате применения которых происходит активация иммунных клеток желудочно-кишечного тракта, что, в свою очередь, приводит к восстановлению ауторегуляции иммунного ответа во всем организме, снижению частоты инфекционных и аллергических заболеваний. Наиболее поздние разработки отечественных фармакологов представляют собой топические бактериальные лизаты, чей принцип действия основан на локальной активации мукозального иммунитета в дыхательных путях. Несомненным преимуществом является то, что бактериальные лизаты при всей своей эффективности не наносят вреда микробиому человека, практически не вызывают побочных реакций, хорошо сочетаются с другими лекарствами, а также могут применяться на любой стадии болезни, в т. ч. с профилактической целью.

Ключевые слова: инфекции дыхательных путей, вирусы, бактерии, мукозальный иммунитет, топические бактериальные лизаты

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Золотова А.В., Степанова В.А. Применение топических бактериальных лизатов в современной клинической практике. *Медицинский совет.* 2021;(6):49–56. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-49-56.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Using of topical bacterial lysates in modern clinical practice

Valeriy M. Svistushkin✉, ORCID: 0000-0002-1257-9879, svvm3@yandex.ru

Galina V. Nikiforova, ORCID: 0000-0002-8617-0179, gn_nik_63@mail.ru

Anna V. Zolotova, ORCID: 0000-0002-3700-7367, zolotova.anna.vl.@gmail.com

Viktoriya A. Stepanova, ORCID: 0000-0001-7469-5755, viktoraya.stepanova.97@mail.ru

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

Abstract

Acute and chronic infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract occupy a leading position in the structure of the pathology of the world's population and remain the most frequent reason for patients seeking medical care. The prevalence and frequency of this disease in this nosological group makes a decisive contribution to the structure of the causes of temporary disability, which entails significant negative social and economic consequences. In this aspect, the spread of resistance of pathogens to etiotropic drugs and the insufficient arsenal of pathogenetic drugs stimulate the medical community to search for alternative approaches to the treatment of patients with respiratory pathology. One of these therapeutic areas is the use of immunomodulators, the most commonly used group of which are bacterial lysates. In the modern literature, sufficiently convincing data have been accumulated on the effectiveness of the use of bacterial lysates of systemic action, as a result of which the immune cells of the gastrointestinal tract are activated, which in turn leads to the restoration of autoregulation of the immune response throughout the body, and a decrease in the frequency of infectious and allergic diseases. The latest developments of domestic pharmacologists are topical bacterial lysates, the principle of which is based on the local activation of mucosal immunity in the

respiratory tract. The undoubted advantage is that bacterial lysates, with all their effectiveness, do not harm the human microbiome, practically do not cause side reactions, combine well with other drugs, and can also be used at any stage of the disease, including for prophylactic purposes.

Keywords: respiratory tract infections, viruses, bacteria, mucosal immunity, topical bacterial lysates

For citation: Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Zolotova A.V., Stepanova V.A. Using of topical bacterial lysates in modern clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):49–56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-49-56.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые и хронические инфекции верхних отделов респираторного тракта занимают лидирующие позиции в структуре инфекционных заболеваний населения земного шара, являясь наиболее частой причиной обращения больных за медицинской помощью к врачам многих специальностей: оториноларингологам, пульмонологам, педиатрам, терапевтам и др. Несмотря на успехи практического здравоохранения, число таких пациентов увеличивается [1–3]. С одной стороны, это обусловлено улучшением диагностики и статистического контроля, с другой – ростом заболеваемости. Увеличению числа пациентов с респираторной патологией способствует ряд факторов, основными из которых являются ухудшение экологической ситуации, нерациональное лечение, распространение в популяции иммунопатологических и других хронических заболеваний, миграция и концентрация населения.

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Основным этиотропным фактором развития острого воспаления в дыхательных путях являются респираторные вирусы. Данная группа патогенов представлена вирусами разных таксономических групп: вирусами гриппа, парагриппа, риновирусами, коронавирусами, аденовирусами, метапневмовирусами, бокавирусами, респираторно-синцитиальным вирусом и др. В некоторых случаях респираторный синдром могут вызывать и представители энтеровирусов, например вирусы Коксаки и ЕСНО [4, 5]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции наблюдается спад числа эпизодов сезонных ОРВИ и гриппа на фоне нарастания заболеваемости COVID-19, что обуславливает рассмотрение любого случая ОРВИ вне зависимости от эпидемиологического анамнеза как подозрение на COVID-19¹. При определенных условиях вирусы проникают через слой муцина к эпителиоцитам, повреждают и инфицируют клетки слизистой оболочки, что обуславливает развитие воспалительной реакции в области внедрения патогена. Именно в клетках слизистой оболочки респираторного тракта происходит репликация вирусов, на следующем этапе клоны вирусов через поврежденные барьерные клетки проникают в кровоток, развивается вирусемия [6]. Вирусные частицы, продукты распада клеток и структур инфицированного челове-

ка, а также ряд провоспалительных цитокинов обеспечивают общетоксическое действие на организм, изменения со стороны сосудов и нарушение микроциркуляции. Проявления разных респираторных вирусных инфекций имеют общие черты, обусловленные тропностью возбудителей к эпителию дыхательных путей, а именно развитие в разной степени выраженности респираторного и интоксикационного синдромов. При наличии неблагоприятных для человека условий в дальнейшем возможны присоединение бактериальных возбудителей и развитие соответствующих осложнений. Вышеуказанные этапы развития респираторной патологии могут быть как последовательными, так и существовать одновременно [7, 8]. Основные бактериальные этиотропные факторы респираторной патологии представлены пневмококком, гемолитическим стрептококком группы А, гемофильной палочкой, моракселлой, атипичными возбудителями и некоторыми другими.

ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

При любой инфекционной патологии традиционно применяют три терапевтических направления: этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение. Симптоматическое лечение является основным при легком течении заболевания и, как правило, значимо не влияет на исход патологии. Пациентам со среднетяжелой и тяжелой клинической картиной необходимо активное воздействие на различные звенья инфекционного процесса. Однако широкое применение этиотропных препаратов для лечения таких пациентов неизбежно приводит к росту микробной резистентности и, как следствие, к снижению эффективности терапии. Возможности патогенетического влияния на воспалительную реакцию в настоящее время ограничены, арсенал таких препаратов небольшой, что ставит перед медицинским сообществом задачу поиска альтернативных средств терапии больных респираторными инфекциями [4, 5].

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИЗАТЫ В ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Одним из перспективных вариантов является использование иммунотропных препаратов, в т.ч. бактериальных лизатов для коррекции недостаточного либо неадекватного иммунного ответа с целью эрадикации возбудителя инфекционного заболевания [9].

Бактериальные препараты впервые были успешно применены более 120 лет назад нью-йоркским врачом

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Версия 10. 2021. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29.pdf.

Уильямом Коли у пациента с неоперабельной формой рака. В этом случае была инъекционно введена смесь убитых *Streptococcus pyogenes* и *Serratia marcescens*. Таким способом были пролечены более 1 000 онкологических пациентов, практически во всех случаях врачи получили определенный положительный эффект [10].

Использование продуктов расщепления бактериальных клеток на фрагменты клеточной стенки бактерий и их внутриклеточного содержимого (бактериальных лизатов) как средства модуляции иммунного ответа было предложено в 1970-е гг. [11]. Бактериальные лизаты (БЛ) не наносят вреда микробиому человека, практически не вызывают побочных реакций, хорошо сочетаются с другими лекарствами, эффективны на любой стадии болезни и могут быть использованы с профилактической целью. При использовании у пациентов с неосложненными инфекционными процессами БЛ обеспечивают снижение показаний к назначению системных этиотропных препаратов. Лизаты не могут вызывать развитие инфекционного процесса, так как не содержат жизнеспособных возбудителей, но воспринимаются рецепторами иммунокомпетентных клеток как патогены. Основным результатом применения данной группы лекарственных препаратов – активация мукозального иммунитета в дыхательных путях. В клинической практике применяются иммуностимулирующие лекарственные средства с преимущественно системным эффектом и топоческие бактериальные лизаты, действующие непосредственно в локусе введения. В респираторной медицине используются лизаты бактерий, наиболее часто являющихся причиной развития воспалительного заболевания.

К настоящему времени опубликовано множество исследований об эффективности и безопасности применения данной группы препаратов при многих заболеваниях различных органов и систем как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Так, положительные результаты при использовании бактериальных лизатов наблюдались у пациентов с бронхиальной астмой, хроническим риносинуситом, отитом, пародонтитом, хронической обструктивной болезнью легких, хроническими кожными инфекциями и некоторыми другими патологическими процессами [12–19]. Бактериальных лизаты широко используются практически во всех странах мира, накопленный опыт демонстрирует целесообразность применения данных лекарственных средств для профилактики, в комплексном лечении острых и рецидивирующих респираторных инфекций, а также на этапах реабилитации реконвалесцентов [20–22]. Однако результаты анализа 170 научных публикаций в Pubmed показали, что многие свойства и особенности действия бактериальных лизатов остаются недостаточно исследованными с позиций доказательной медицины и требуют дальнейшего изучения [23]. Все вышеуказанное обуславливает значительный интерес врачей различных специальностей ко многим аспектам применения данной группы иммуно-тропных препаратов у пациентов с инфекционно-воспалительной патологией, в т.ч. органов респираторного тракта.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ

Организм человека достаточно хорошо защищен от воздействия различных повреждающих агентов. Более половины элементов иммунной системы сосредоточено в области естественной границы организма с окружающей средой, представлены лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистой оболочкой, формирующей мукозальный иммунитет. Ежедневно контактируя с элементами окружающей среды, будь то воздух, пища, вода, человек получает информацию об антигенной структуре имеющихся в них микроорганизмов. В норме подобный процесс приводит к постоянной стимуляции механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, готовности организма к эффективной эрадикации возможных патогенов различной природы [24].

Врожденный иммунитет представлен неспецифическими клеточными элементами, такими как нейтрофилы, макрофаги, натуральные киллеры, механическим барьером в виде сохранной слизистой оболочки, механизмом мукоцилиарного клиренса, рядом бактерицидных веществ (лизоцимом, лактоферрином, системой комплемента), а также системой интерферонов, направленных на подавление репликации вирусов [25].

При проникновении возбудителя через первую линию защиты – слизистую оболочку – в результате его контакта с Toll-подобными рецепторами (TLR) возникает локальная активация нейтрофилов и макрофагов [26, 27]. Данный механизм является наиболее древним и наименее специфичным, направлен на распознавание наиболее часто встречаемых структур бактериальных клеток (эндотоксинов грамотрицательных и пептидогликанов грамположительных бактерий), обеспечивает паракринную активацию иммунокомпетентных клеток через систему интерлейкинов, стимуляцию покоящихся моноцитов и их дифференцировку в дендритные клетки. Описанный процесс приводит к включению механизма антиген-презентации и формированию приобретенного иммунитета [9]. Ряд исследователей предполагает также возможность повышения экспрессии молекул (таких как LFA, ICAM, Mac-1), участвующих в миграции иммунных клеток из сосудистого русла в периферические ткани, усиления выработки супероксидов макрофагами, повышающих иммунный ответ на внедрение патогена [12].

Приобретенный иммунитет имеет более сложную организацию и обеспечивается функциями ретикуло-эндотелиальной системы, лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой, вырабатываемыми В-лимфоцитами IgA, IgG, IgM, Т-лимфоцитами. Реакции на антигенную стимуляцию имеют более специфический характер и заключаются преимущественно в активации гуморальных и клеточных механизмов иммунного ответа [12].

При нарушении естественных механизмов защиты возникают инфекционные заболевания, изменяется структура иммунного ответа, что может привести к развитию атопии [16, 28]. При росте патологии под влиянием возбудителей происходит снижение активности иммунной системы, что обусловлено продуктами их жизнедеятельности и лизи-

са, при недостаточности иммунного ответа инфекционно-воспалительный процесс может приобрести рецидивирующее или хроническое течение [29].

Наличие в регионарных лимфатических узлах и слизистой оболочке клеток памяти после применения бактериальных лизатов обуславливает быстрый иммунный ответ за счет поликлональной активации В-лимфоцитов, дифференцировки их в плазмциты, секреции специфических классов иммуноглобулинов, преимущественно IgA, которые играют важную роль в местном иммунитете [30, 31]. Кроме того, включаются механизмы клеточного иммунитета, активируя Т-хелперы посредством секреции ИФН- γ , интерлейкина-12 [32]. В популяции пациентов, страдающих atopическими заболеваниями, на фоне использования БЛ выявлен эффект снижения активности CD4+ клеток [33].

Таким образом, использование неспецифических иммуномодуляторов приводит к усилению естественных защитных противоинфекционных механизмов, параллельно снижая патологическую гиперактивность и воспаление, характерные для atopических заболеваний. Бактериальные лизаты местного действия активируют неспецифический врожденный и адаптивный иммунитет. При модуляции врожденного иммунитета происходят индукция синтеза интерферона, активация комплемента, повышение уровня лизоцима, увеличение активности фагоцитоза, при модуляции приобретенного – преимущественное образование IgA, секреция sIgA.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТОПИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ

В клинической практике для лечения больных с респираторной патологией успешно применяются топические бактериальные иммунные препараты Имудон® и ИРС®19.

Имудон® используется для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки у взрослых и детей с трех лет. Это лекарственное средство представляет собой сбалансированный комплекс лизатов, а именно *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii ss lactis*, *Lactobacillus fermentum*, *Streptococcus pyogenes* groupe A, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus gordinii*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Fusobacterium nucleatum ss fusiforme* и *Candida albicans*, имеющих в своем составе компоненты, активизирующие противовоспалительные механизмы [34–36]. Противовоспалительная активность препарата Имудон® выражается в снижении общего числа лейкоцитов и гранулоцитов в крови, уровня циркулирующего TNF- α и гистологических признаков местной воспалительной реакции [37]. Имудон® в момент рассасывания взаимодействует со слизистой оболочкой непосредственно в очаге инфекции, где и активирует иммунный ответ для борьбы с первопричиной заболевания. Особый механизм действия препарата обеспечивает не только лечебный, но и профилактический эффект. Активация факторов местного иммунитета обуславливает защиту в отношении бактериальных, грибковых и вирусных возбудителей, дан-

ное свойство отличает Имудон® от других топических препаратов, применяемых при лечении боли в горле. Он способствует устранению очага инфекции в результате увеличения фагоцитарной активности нейтрофилов, завершения фагоцитоза, повышения уровня эрадикации возбудителей в паренхиме небных миндалин и уменьшения внутриклеточной персистенции возбудителей. Вышеперечисленные механизмы обеспечивают нормализацию микробиома полости рта и глотки, снижают риск рецидивов [23]. Препарат не раздражает слизистую оболочку и хорошо переносится [34, 35, 38–40]. Возможность применения бактериальных лизатов после хирургического лечения обусловлена их свойством уменьшать выраженность воспалительного процесса и реактивных изменений в послеоперационной области, снижать обсемененность патогенами раневой поверхности, ускорять процессы регенерации и способствовать купированию болевого синдрома [41].

Препарат ИРС®19 показан для лечения и профилактики острых и хронических и профилактики хронических заболеваний верхних отделов дыхательных путей и бронхов, восстановления местного иммунитета после перенесенного гриппа и других вирусных инфекций, при подготовке к плановому хирургическому вмешательству на лор-органах и в послеоперационном периоде. В составе ИРС®19 имеются лизаты *Streptococcus pneumoniae* type I, II, III, V, VIII, XII, *Haemophilus influenzae* type B, *Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae*, *Staphylococcus aureus ss aureus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria subflava*, *Neisseria perflava*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus dysgalactiae* group C, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* group G. При распылении ИРС®19 равномерно покрывает слизистую оболочку полости носа, и уже в течение первого часа развиваются немедленные реакции врожденного иммунитета. Препарат ИРС®19 активирует целый комплекс иммунных реакций непосредственно в носоглотке, в т.ч. выработку собственного интерферона, лизоцима, секреторного IgA, и фагоцитоз. Препарат работает против как вирусных, так и бактериальных инфекций, не вмешивается в механизмы центральной иммунной системы и разрешен к применению с трех месяцев жизни. Препарат ИРС®19 может быть использован в качестве экстренной иммунозащиты в сезон гриппа и ОРВИ, обеспечивая не только значительное снижение вероятности заражения, но и сокращение сроков лечения практически в 2 раза, если пациент уже заболел. После применения препаратов ИРС®19 и Имудон® для профилактики защитный барьер может сохраняться до 4 мес. [35, 42, 43].

По технологии изготовления микроорганизмы, входящие в состав Имудона® и ИРС®19, разрушаются с помощью специальной методики лизиса, сохраняющей важнейшие непатогенные антигенные детерминанты. Попадая на слизистую оболочку, лизаты бактерий вызывают защитные иммунные реакции подобно тем, которые развиваются в ответ на интервенцию возбудителя. Мобилизация защитных механизмов происходит через несколько минут после попадания препарата на поверхность слизистой оболочки верхних дыхательных путей. При этом бактериальные лиза-

ты образуют на поверхности слизистой оболочки тонкий равномерный слой, что создает оптимальные условия для всасывания. Местная иммунологическая эффективность препаратов обеспечивается прежде всего увеличением количества иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке, возрастанием уровня специфических и секреторных антител с образованием защитной пленки из IgA на поверхности, препятствующей фиксации микроорганизмов. Таким образом, при применении бактериальных лизатов осуществляется основной принцип вакцинации [5]. При этом следует подчеркнуть, что препараты действуют не только как индукторы адаптивного иммунного ответа в отношении входящих в состав патогенов, но и как стимуляторы различных компонентов врожденного антибактериального и противовирусного иммунного ответа. Неспецифическое действие местной иммунизации реализуется за счет активации фагоцитоза, осуществляемого макрофагами, повышения уровня лизоцима и опсонов, возрастания комплемента и индукции выработки интерферона.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТОПИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ

Важно, что Имудон® и ИРС®19 действуют местно, т.е. непосредственно во входных воротах инфекции в дыхательные пути, чем и объясняются минимальное количество нежелательных явлений и быстрое наступление желаемого эффекта [15, 44–47].

В исследовании эффективности применения ИРС®19 у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями было продемонстрировано, что у таких пациентов снижена индуцированная выработка интерферонов на фоне нормального сывороточного уровня. В ходе исследования у 66,7% детей на фоне проведения терапии ИРС®19 наблюдалась нормализация интерферонового статуса, а включение ИРС®19 в комплексную терапию сопровождалось снижением заболеваемости ОРЗ в 1,86 раз ($p < 0,05$) в течение первых трех месяцев наблюдения и в 1,48 раз ($p < 0,05$) в течение первого года наблюдения [47]. В других исследованиях [48, 49] изучалась эффективность профилактического применения топических бактериальных лизатов, при этом одним из методов оценки эффективности было исследование клеточного состава назального секрета, который продемонстрировал статистически значимое увеличение доли нейтрофилов, макрофагов, свидетельствуя о повышении рекрутинга данных клеточных элементов из сосудистого русла. Для сравнения в контрольной группе исследования существенного изменения клеточного состава назального секрета установлено не было. Также в ходе проспективного исследования было доказано снижение заболеваемости пациентов исследуемой группы в 3–5 раз. Прием препарата Имудон® демонстрирует большую динамику снижения выраженности симптомов фарингита, таких как боль, сухость, саднение, першение в горле, дисфония и снижение выраженности болевого синдрома, по сравнению с группой сравнения [34]. Действуя непосредственно в очаге поражения, Имудон® может применяться в качестве этиотропной терапии у детей с тонзиллофарингитом на фоне острого

респираторного заболевания. Присоединение Имудона® к базисной терапии существенно ускоряет выздоровление: в 2 раза быстрее купируются интоксикационный синдром, симптомы воспаления, снижаются обсемененность микроорганизмами и риск развития кандидоза [39].

В обзорах отечественной литературы продемонстрирован срез результатов более чем 10-летнего применения ИРС®19 и Имудона® в клинической практике. Данные подавляющего большинства исследований демонстрируют снижение частоты ОРВИ при профилактическом приеме бактериального препарата и эффективность при экстренной иммунопрофилактике. Использование топических бактериальных лизатов позволяет сократить сроки заболевания и снизить риски возможных осложнений, нормализация на этом фоне биоценоза рото- и носоглотки позволяет снизить потребность в применении антибактериальных препаратов [29–31]. При этом если есть необходимость в назначении антибактериальной терапии, бактериальные лизаты могут быть назначены в комплексе, так как не имеют негативного взаимодействия, а даже наоборот – потенцируют их действие [29]. Определенный интерес вызывают результаты использования ИРС®19 в комплексе с этиотропным лечением при патологии глоточной миндалины. Авторы отмечают, что указанная выше схема лечения позволяет более эффективно провести санацию лимфоидной ткани носоглотки, обеспечивает уменьшение объема аденонозиллярной ткани, что позволяет во многих случаях сохранить глоточную миндалину, обеспечивающую неспецифическую и специфическую защиту детского организма [50]. В свою очередь, Имудон®, снижая активность воспалительных проявлений и снижая степень обсемененности патогенными возбудителями в глотке, приводит к нормализации структуры небных миндалин, что может уменьшить потребность в хирургических методах лечения и сохранить лимфоидную ткань у ребенка [51].

Всеми исследователями были отмечены удобная лекарственная форма, продолжительный клинический эффект, низкая частота непереносимости лизатов и возникновения побочных эффектов.

Бактериальные лизаты, по мнению некоторых авторов, могут быть назначены также пациентам после перенесенного COVID-19, когда велика восприимчивость к инфекции из-за сохранения остаточных явлений, снижающих функциональную активность неспецифических факторов защиты [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные в научной литературе результаты проведенных исследований демонстрируют высокую клиническую эффективность использования бактериальных лизатов в самых различных направлениях медицинской практики. Эти препараты обладают высокой эффективностью в профилактике и лечении больных острыми респираторными инфекциями (ОРИ), при этом основным механизмом их действия, по-видимому, является регуляция механизмов врожденного иммунитета.

Обобщая данные проанализированных исследований, можно заключить, что применение топических бактериальных лизатов снижает частоту ОРИ, сокращает сроки заболевания, частоту осложнений и хронизации патологического процесса, благоприятно сказывается на функции иммунной

системы пациентов и играет значимую роль в терапии хронических респираторных заболеваний.



Поступила / Received 10.03.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 27.03.2021
 Принята в печать / Accepted 05.04.2021

Список литературы

- Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Эфендиева К.Е., Торшоева Р.М. Применение Имудона у детей с острой респираторной инфекцией. *Педиатрическая фармакология*. 2003;1(3):83–87. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18838906>.
- Шахназарова М.Д., Колосова Н.Г. Бактериальные лизаты в лечении и профилактике острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрия (Прил. к журналу Consilium Medicum)*. 2018;3(5):40–44. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnye-lizaty-v-lechenii-i-profilaktike-ostryh-respiratornyh-infektsiy-u-detej>.
- Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):62–68. doi: 10.1016/j.pupt.2011.11.002.
- Ljubin-Sternak S., Marijan T., Ivković-Jureković I., Čepin-Bogović J., Gagro A., Vraneš J. Etiology and Clinical Characteristics of Single and Multiple Respiratory Virus Infections Diagnosed in Croatian Children in Two Respiratory Seasons. *J Pathog*. 2016;2168780. doi: 10.1155/2016/2168780.
- Шестакова И.В., Малышев Н.А., Лебедев В.В., Сологуб Т.В., Агафонов В.М., Авдеева М.Г. и др. *Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых: клинические рекомендации*. М.: Национальное научное общество инфекционистов; 2014. 69 с. Режим доступа: https://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf.
- Cardinale F., Lombardi E., Rossi O., Bagnasco D., Bellocchi A., Menzella F. Epithelial dysfunction, respiratory infections and asthma: the importance of immunomodulation. A focus on OM-85. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(10):1019–1026. doi: 10.1080/17476348.2020.1793673.
- Суховецкая В.Ф., Дондурей Е.А., Дриневский В.П., Соминина А.А., Майорова В.Г., Писарева М.М. и др. Лабораторная диагностика острых респираторных вирусных инфекций в условиях эволюционной изменчивости вирусов гриппа. *Журнал инфектологии*. 2012;4(1):36–41. Режим доступа: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/83#>.
- Лискова Е.В. Клиника гриппа в современный период. *Медицинский альманах*. 2011;4(4):110–112. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16376330>.
- Villa E., Garelli V., Braido F., Melioli G., Canonica G.W. May We Strengthen the Human Natural Defenses with Bacterial Lysates? *World Allergy Organ J*. 2010;3(2 Suppl.):S17–S23. doi: 10.1186/1939-4551-3-S2-S17.
- McCarthy E.F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154–158. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1888599>.
- Rozy A., Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants – Mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008;76:353–359. Available at: https://journals.via-medica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/27879/22693.
- Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015;114(5):364–369. doi: 10.1016/j.anaai.2015.02.008.
- Рычкова Т.И., Борисова Т.Л. Применение имудона у детей с бронхообструктивным синдромом. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(1):505а. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12934553>.
- Яковлев А.Б., Савенков В.В. Актинолизат в терапии гнойно-воспалительных процессов кожи и подкожной клетчатки: история, преимущества, перспективы. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(6):354–358. doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-6-354-358.
- Marengo R., Ortega Martell J.A., Esposito S. Paediatric Recurrent Ear, Nose and Throat Infections and Complications: Can We Do More? *Infect Dis Ther*. 2020;9:275–290. doi: 10.1007/s40121-020-00289-3.
- Гумерова М.И., Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Чемикосова Т.С., Хуснаризанова Р.Ф. Микробиологическая оценка эффективности использования бактериальных лизатов (Имудона) в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. *Проблемы стоматологии*. 2008;2(2):15–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25918572>.
- Ahumada-Cota R.E., Hernandez-Chiñas U., Milián-Suazo F., Chávez-Berrolcal M.E., Navarro-Ocaña A., Martínez-Gómez D. et al. Effect and analysis of bacterial lysates for the treatment of recurrent urinary tract infections in adults. *Pathogens*. 2020;9(2):102. doi: 10.3390/pathogens9020102.
- Jurkiewicz D., Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(5):1–8. doi: 10.5604/01.3001.0012.7216.
- Lau S. Bacterial lysates in food allergy prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(3):293–295. doi: 10.1097/ACI.0b013e328360ede9.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Леписева И.В., Свинцицкая В.И. Топические бактериальные лизаты в педиатрической практике. *Фарматека*. 2020;9(9):31–37. doi: 10.18565/pharmateca.2020.9.31-37.
- Маркова Т.П., Ярилина Л.Г., Чувилов Д.Г., Чувилова А.Г., Ким М.Н. Бактериальные лизаты в педиатрии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(5):91–98. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/354/2016_5_4728.pdf.
- Cazzola M., Capuano A., Rogliani P., Matera M.G. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(3):300–308. doi: 10.1016/j.coph.2012.01.019.
- D'Alò G.L., Zorzoli E., Loria A., Terracciano E., Zaratti L., Franco E. Bacterial lysates: history and availability. *Ig Sanita Pubbl*. 2017;73(4):381–396. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099828/>.
- Sydora B.C., Martin S.M., Lupicki M., Dieleman L.A., Doyle J., Walker J.W. et al. Bacterial antigens alone can influence intestinal barrier integrity, but live bacteria are required for initiation of intestinal inflammation and injury. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(6):429–436. doi: 10.1097/00054725-200606000-00001.
- Губанова С.Г., Пивнева Н.Д. Некоторые аспекты терапии болезней ротоглотки топическими иммуномодуляторами. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(1):173–176. doi: 10.15690/vsp.v11i1.152.
- Parola C., Salogni L., Vaira X., Scutera S., Somma P., Salvi V. et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF-κB and MAPK dependent pathway. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e82867. doi: 10.1371/journal.pone.0082867.
- Guani-Guerra E., Negrete-García M.C., Montes-Vizuet R., Asbun-Bojalil J., Terán L.M. Human β-defensin-2 induction in nasal mucosa after administration of bacterial lysates. *Arch Med Res*. 2011;42(3):189–194. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.04.005.
- Liu C., Huang R., Yao R., Yang A. The Immunotherapeutic Role of Bacterial Lysates in a Mouse Model of Asthma. *Lung*. 2017;195:563–569. doi: 10.1007/s00408-017-0003-8.
- Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Минасян В.С., Тюркина С.И. Профилактика и лечение респираторных заболеваний у часто болеющих детей топическими бактериальными лизатами. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(6):92–96. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-i-lechenie-respiratornyh-zabolevaniy-u-chasto-boleyuschih-detej-topicheski-bakterialnymi-lizatami>.
- Coviello S., Wimmenauer V., Polack F.P., Irueta P.M. Bacterial lysates improve the protective antibody response against respiratory viruses through Toll-like receptor 4. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(10):2896–2902. doi: 10.4161/hv.29784.
- Béné M.C., Kahl L., Perruchet A.M., Hermes H., Mösges M., Normier G. et al. Bacterial lysates and ribosomes as inducers of specific immune responses: a comparative study. *Scand J Immunol*. 1993;38(5):496–498. doi: 10.1111/j.1365-3083.1993.tb02594.x.
- Liu Y.-W., Dong S.-H., Zhan G.-Y., Tan H.-Z., Peng Y.-Q., Wei F. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:3332–3336. Available at: <http://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/3332-3336-Effect-of-bacterial-lysate-and-the-immunologic-mechanism-in-treating-bronchiolitis.pdf>.
- Brunetti L., Francavilla R., Tesse R., Fiermonte P., Dambra P., Massagli M. et al. Effects of oral bacterial immunotherapy in children with atopic eczema/dermatitis syndrome: a pilot study. *BioDrugs*. 2005;19:393–399. doi: 10.2165/00063030-200519060-00006.
- Лучихин Л.А., Мальченко О.В. Эффективность препарата Имудон в лечении больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки. *Вестник оториноларингологии*. 2001;3(3):62–64. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8747/>.
- Калюжин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций. *Практическая медицина*. 2016; (2–2):69–75. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/topicheskie-bakterialnye-lizaty-v-profilaktike-i-lechenii-respiratornyh-infektsij/>.
- Suárez N., Ferrara F., Rial A., Dee V., Chabalgoity J.A. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:545. doi: 10.3389/fbioe.2020.00545.
- Крышень К.Л., Кухаренко А.Е., Вичаре А.С., Гайдай Е.А., Крышень А.А., Гушин Я.А. и др. Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты бактериального лизата на моделях асептического лимфаденита и пневмококковой пневмонии in vivo. *Медицинская иммунология*. 2020;22(1):111–122. doi: 10.15789/1563-0625-AAI-1758.

38. Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. *Иммунология*. 2018;39(1):81–88. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34902273>.
39. Кладова О.В., Корнюшин М.А., Легкова Т.П., Рыжова Е.А., Земскова Л.А., Бутакова Е.П., и др. Клиническая эффективность Имудона у больных с тонзиллофарингитом на фоне острых респираторных заболеваний. *Детские инфекции*. 2005;4(1):53–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12849639>.
40. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Взаимодействия бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина. *Инфекция и иммунитет*. 2012;2(3):581–596. doi: 10.15789/2220-7619-2012-3-581-596.
41. Акулч И.И., Лопатин А.С. Применение Имудона после тонзиллэктомии. *Вестник оториноларингологии*. 2006;(6):57–58.
42. Намазова-Баранова Л., Привалова Т., Шадрин С. Топические иммуномодуляторы: от лечения ринита до коллективной профилактики острой и хронической респираторной патологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(5):32–38. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/664/>.
43. Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Демина Е.Д., Легкова Т.П., Корнюшин М.А. Местный иммуномодулятор ИРС-19 в комплексной терапии ОРЗ. *Детские инфекции*. 2006;5(4):51–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11790499>.
44. Mora R., Salzano F.A., Mora E., Guastini L. Efficacy of a topical suspension of bacterial antigens for the management of chronic suppurative otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:1593–1597. doi: 10.1007/s00405-011-1816-3.
45. Cao C., Wang J., Li Y., Li Y., Ma L., Abdelrahim M.E.A., Zhu Y. Efficacy and safety of OM-85 in paediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;e13981. doi: 10.1111/ijcp.13981.
46. De Boer G.M., Żółkiewicz J., Strzelec K.P., Ruszczynski M., Hendriks R.W., Braunstahl G.J. et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020;29:190175. doi: 10.1183/16000617.0175-2019.
47. Коровина Н.А., Леписева И.В., Заплатникова Л.В., Суздальников А.В., Иванов В.А. Эффективность топической иммунотерапии бактериальными лизатами у часто болеющих детей. *Педиатрия*. 2009;88(5):104–109. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=300§ion=2499>.
48. Таранушенко Т.Е., Артемова С.Ю., Гончарук З.Н. Профилактическая эффективность топического применения у здоровых детей из организованных коллективов смеси бактериальных лизатов. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(5):61–64. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1282>.
49. Артемова С., Таранушенко Т., Гончарук З. Эффективность топических бактериальных лизатов в лечении острых респираторных инфекций у детей младшего школьного возраста в организованных коллективах. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(6):118–121. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1490>.
50. Тюркина С.И., Минасян В.С., Савенкова М.С., Китайгородский А.О., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. и др. 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.
51. Гарашенко Т., Володарская В. Смесь лизатов бактерий для топического применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(6):109–112. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1203/0>.

References

1. Namazova L.S., Voznesenskaya N.I., Efendieva K.E., Torshkoeva R.M. The use of Imudon in children with acute respiratory infection. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2003;1(3):83–87. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18838906>.
2. Shakhnazarova M.D., Kolosova N.G. Bacterial lysates in the treatment and prevention of acute respiratory infections in children. *Pediatriya (Pril. k zhurnalu Consilium Medicum) = Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;(3):40–44. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnye-lizaty-v-lechenii-i-profilaktike-ostroyh-respiratornyh-infektsiy-u-detej>.
3. Cazzola M., Anapurap S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):62–68. doi: 10.1016/j.pupt.2011.11.002.
4. Ljubin-Sternak S., Marijan T., Ivković-Jureković I., Čepin-Bogović J., Gagro A., Vraneš J. Etiology and Clinical Characteristics of Single and Multiple Respiratory Virus Infections Diagnosed in Croatian Children in Two Respiratory Seasons. *J Pathog*. 2016;2168780. doi: 10.1155/2016/2168780.
5. Shestakova I.V., Malyshev N.A., Lebedev V.V., Sologub T.V. *Acute respiratory viral infections in adults: clinical guidelines*. Moscow; Natsional'noye nauchnoye obshchestvo infektzionistov; 2014. 69 p. (In Russ.) Available at: https://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf.
6. Cardinale F., Lombardi E., Rossi O., Bagnasco D., Bellocchi A., Menzella F. Epithelial dysfunction, respiratory infections and asthma: the importance of immunomodulation. A focus on OM-85. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(10):1019–1026. doi: 10.1080/17476348.2020.1793673.
7. Sukhovetskaya V.F., Dondurey E.A., Drinevskiy V.P., Somninina A.A., Mayorova V.G., Pisareva M.M. et al. Laboratory diagnostics acute respiratory virus infections under evolutionary variability influenza viruses. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*. 2012;4(1):36–41. (In Russ.) Available at: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/83#>.
8. Liskova E.V. Clinical picture of influenza at the present period. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*. 2011;(4):110–112. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16376330>.
9. Villa E., Garelli V., Braido F., Melioli G., Canonica G.W. May We Strengthen the Human Natural Defenses with Bacterial Lysates? *World Allergy Organ J*. 2010;3(2 Suppl.):S17–S23. doi: 10.1186/1939-4551-3-S2-S17.
10. McCarthy E.F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Imca Orthop J*. 2006;26:154–158. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1888599>.
11. Rozy A., Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants – Mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008;76:353–359. Available at: https://journals.via-medica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/27879/22693.
12. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015;114(5):364–369. doi: 10.1016/j.ana.2015.02.008.
13. Rychkova T.I., Borisova T.L. The use of imudon in children with broncho-obstructive syndrome. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2006;5(1):505a. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12934553>.
14. Yakovlev A.B., Savenkov V.V. Actinolizat in the treatment of the purulent-inflammatory processes of the skin and subcutaneous tissues: history and prospects. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(6):354–358. (In Russ.) doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-6-354-358.
15. Marengo R., Ortega Martell J.A., Esposito S. Paediatric Recurrent Ear, Nose and Throat Infections and Complications: Can We Do More? *Infect Dis Ther*. 2020;9:275–290. doi: 10.1007/s40121-020-00289-3.
16. Gumerova M.I., Aznabaeva L.F., Arefieva N.A., Chemikosova T.S., Khunzarizanova R.F. Microbiological evaluation of the effectiveness of the use of bacterial lysates (Imudon) in the complex treatment of chronic generalized periodontitis. *Problemy stomatologii = Actual Problems in Dentistry*. 2008;(2):15–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25918572>.
17. Ahumada-Cota R.E., Hernandez-Chiñas U., Milián-Suazo F., Chávez-Berrocá M.E., Navarro-Ocaña A., Martínez-Gómez D. et al. Effect and analysis of bacterial lysates for the treatment of recurrent urinary tract infections in adults. *Pathogens*. 2020;9(2):102. doi: 10.3390/pathogens9020102.
18. Jurkiewicz D., Zieliński-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(5):1–8. doi: 10.5604/01.3001.0012.7216.
19. Lau S. Bacterial lysates in food allergy prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(3):293–295. doi: 10.1097/ACI.0b013e328360ede9.
20. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lepiseva I.V., Svintsiyskaya V.I. Topical bacterial lysates in pediatric practice. *Farmateka*. 2020;(9):31–37. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2020.9.31-37.
21. Markova T.P., Yarlina L.G., Chuvirov D.G., Chuvirova A.G., Kim M.N. Bacterial lysates in pediatrics. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2016;95(5):91–98. (In Russ.) Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/354/2016_5_4728.pdf.
22. Cazzola M., Capuano A., Rogliani P., Matera M.G. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(3):300–308. doi: 10.1016/j.coph.2012.01.019.
23. D'Alò G.L., Zorzoli E., Loria A., Terracciano E., Zaratti L., Franco E. Bacterial lysates: history and availability. *Ig Sanita Pubbl*. 2017;73(4):381–396. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099828/>.
24. Sydora B.C., Martin S.M., Lupicki M., Dieleman L.A., Doyle J., Walker J.W. et al. Bacterial antigens alone can influence intestinal barrier integrity, but live bacteria are required for initiation of intestinal inflammation and injury. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(6):429–436. doi: 10.1097/00054725-200606000-00001.
25. Gubanov S.G., Pivneva N.D. Some aspects of the treatment of oropharyngeal diseases with topical immunomodulators. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2012;11(1):173–176. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v11i1.152.
26. Parola C., Salogni L., Vaira X., Scutera S., Somma P., Salvi V. et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF-κB and MAPK dependent pathway. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e82867. doi: 10.1371/journal.pone.0082867.
27. Guan-Guerra E., Negrete-García M.C., Montes-Vizuet R., Asbun-Bojalil J., Terán L.M. Human β-defensin-2 induction in nasal mucosa after adminis-

- tration of bacterial lysates. *Arch Med Res.* 2011;42(3):189–194. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.04.003.
28. Liu C., Huang R., Yao R., Yang A. The Immunotherapeutic Role of Bacterial Lysates in a Mouse Model of Asthma. *Lung.* 2017;195:563–569. doi: 10.1007/s00408-017-0003-8.
 29. Savenkova M., Afanseva A., Minasyan V., Tyurkina S. Prophylaxis and treatment of respiratory diseases and frequently ailing children with topical bacterial lysates. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2009;8(6):92–96. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-i-lechenie-respiratornyh-zabolevaniy-u-chasto-boleyuschih-detey-topicheskimi-bakterialnymi-lizatami>.
 30. Coviello S., Wimmenauer V., Polack F.P., Irusta P.M. Bacterial lysates improve the protective antibody response against respiratory viruses through Toll-like receptor 4. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(10):2896–2902. doi: 10.4161/hv.29784.
 31. Béné M.C., Kahl L., Perruchet A.M., Hermes H., Mösges M., Normier G. et al. Bacterial lysates and ribosomes as inducers of specific immune responses: a comparative study. *Scand J Immunol.* 1993;38(5):496–498. doi: 10.1111/j.1365-3083.1993.tb02594.x.
 32. Liu Y.-W., Dong S.-H., Zhan G.-Y., Tan H.-Z., Peng Y.-Q., Wei F. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:3332–3336. Available at: <http://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/3332-3336-Effect-of-bacterial-lysate-and-the-immunologic-mechanism-in-treating-bronchiolitis.pdf>.
 33. Brunetti L., Francavilla R., Tesse R., Fiermonte P., Dambra P., Massagli M. et al. Effects of oral bacterial immunotherapy in children with atopic eczema/dermatitis syndrome: a pilot study. *BioDrugs.* 2005;19:393–399. doi: 10.2165/00063030-200519060-00006.
 34. Luchikhin L.A., Malchenko O.V. The effectiveness of the drug Imudon in the treatment of patients with acute and chronic inflammatory diseases of the pharynx. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2001;3(3):62–64. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8747/>.
 35. Kalyuzhin O.V. Topical bacterial lysates in the prevention and treatment of respiratory infections. *Practicheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2016;(2-2):69–75. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/topicheskie-bakterialnye-lizaty-v-profilaktike-i-lechenii-respiratornyh-infekcij/>.
 36. Suárez N., Ferrara F., Rial A., Dee V., Chabalgoity J.A. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:545. doi: 10.3389/fbioe.2020.00545.
 37. Kryshen K.L., Kukhareno A.E., Vichare A.S., Gaidai E.A., Kryshen A.A., Gushchin Y.A. et al. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of the bacterial lysate in the *in vivo* models of aseptic lymphadenitis and pneumococcal pneumonia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia).* 2020;22(1):111–122. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-AAI-1758.
 38. Shchubelko R.V., Zuikova I.N., Shuljenko A.E. Mucosal immunity of the upper respiratory tract. *Immunologiya = Immunology.* 2018;39(1):81–88. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34902273>.
 39. Kladova O.V., Korniyushin M.A., Legkova T.P., Ryzhova E.A., Zemskova L.A., Butakova E.P. et al. Clinical efficacy of Imudon in patients with tonsillopharyngitis on the background of acute respiratory diseases. *Detskie infektsii = Children Infections.* 2005;4(1):53–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12849639>.
 40. Garib F.Yu., Rizopulu A.P. Interactions of pathogenic bacteria with innate immune reactions of host. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2012;2(3):581–596. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2012-3-581-596.
 41. Akulich I.I., Lopatin A.S. Therapy of Imudon after tonsillectomy. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2006;(6):57–58. (In Russ.)
 42. Namazova-Baranova L., Privalova T., Shadrin S. Topical immunomodulators: from rhinitis treatment to collective prophylactics of acute and chronic pathology. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2011;10(5):32–38. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/664>.
 43. Kladova O.V., Uchaikin V.F., Demina E.D., Legkova T.P., Korniyushin M.A. Local immunomodulator IRS-19 in the complex therapy of acute respiratory infections. *Detskie infektsii = Children Infections.* 2006;5(4):51–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11790499>.
 44. Mora R., Salzano F.A., Mora E., Guastini L. Efficacy of a topical suspension of bacterial antigens for the management of chronic suppurative otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269:1593–1597. doi: 10.1007/s00405-011-1816-3.
 45. Cao C., Wang J., Li Y., Ma L., Abdelrahim M.E.A., Zhu Y. Efficacy and safety of OM-85 in paediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;e13981. doi: 10.1111/ijcp.13981.
 46. De Boer G.M., Żótkiewicz J., Strzelec K.P., Ruzczyński M., Hendriks R.W., Braunstahl G.J. et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2020;29:190175. doi: 10.1183/16000617.0175-2019.
 47. Korovina N.A., Lepiseva I.V., Zaplatnikova L.V., Suzdalenkov A.V., Ivanov V.A. Efficiency of topical immunotherapy with bacterial lysates in frequently ill children. *Pediatriya = Pediatrics.* 2009;88(5):104–109. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=300§ion=2499>.
 48. Taranushenko T.E., Artemova S.Yu., Goncharuk Z.N. Preventive efficacy of topical application of the bacterial lysates mixture among the healthy children from organized collectives. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2007;6(5):61–64. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1282>.
 49. Artemova S., Taranushenko T., Goncharuk Z. Effectiveness of topical bacterial lysates in treatment of acute respiratory infections in younger school-children in organized groups. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2008;7(6):118–121. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1490>.
 50. Tyurkina S.I., Minasyan V.S., Savenkova M.S., Kitaigorodsky A.P., Ovechkina N.V., Katz T.G., Lapshina T.A. Treatment and prevention of adenoiditis with bacterial lysates in sickly children. *Detskie infektsii = Children Infections.* 2013;12(1):26–30. (In Russ.) doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-1-26-30.
 51. Garashchenko T., Volodarskaya V. Bacterial lysates mixture for the topical administration in prophylaxis and treatment of chronic tonsillitis in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2009;8(6):109–112. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1203/0>.

Информация об авторах:

Свиштушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; svvm3@yandex.ru

Никифорова Галина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; gn_nik_63@mail.ru

Золотова Анна Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; zolotova.anna.vl@gmail.com

Степанова Виктория Андреевна, клинический ординатор кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; viktoraya.stepanova.97@mail.ru

Information about the authors:

Valeriy M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Ear, Throat and Nose Diseases Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; svvm3@yandex.ru

Galina N. Nikiforova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Ear, Throat and Nose Diseases Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; gn_nik_63@mail.ru

Anna V. Zolotova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Ear, Throat and Nose Diseases Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; zolotova.anna.vl@gmail.com

Victoria A. Stepanova, Clinical Resident of the Ear, Throat and Nose Diseases Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; viktoraya.stepanova.97@mail.ru

Роль назальной ирригации в лечении и профилактике ОРВИ в период пандемии COVID-19 и не только

В.М. Свистушкин, ORCID: 0000-0001-7414-1293, svvm3@yandex.ru

Ж.Т. Мокоян✉, ORCID: 0000-0001-6537-0510, god_zhan@mail.ru

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

Резюме

Назальная ирригация солевыми растворами уже давно стала рутинным методом лечения в арсенале практикующего оториноларинголога, доказав свою безопасность и эффективность при различной патологии. Разнообразие описанных в литературе способов промывания полости носа, включая орошение, носовой душ, назофарингеальные ванночки и назофарингеальное аспирационное орошение, или промывание по Proetz, требует тщательного сравнительного анализа имеющихся данных. Мы провели обзор литературы, уделив особое внимание влиянию тех или иных параметров на эффективность ирригации. При этом оценке подлежат не только методика промывания носа, но и объем ирригируемого раствора, его тоничность, кислотность, присутствие дополнительных веществ в составе. Так, например, в подавляющем большинстве публикаций авторы делают вывод об отсутствии влияния небольших колебаний среды раствора при изменениях в пределах околонейтрального диапазона. Объем ирригируемого раствора, напротив, прямо пропорционально повышает эффективность промывания. Так, наибольшая площадь распределения растворенного вещества отмечается при промывании большим количеством жидкости.

Промывание полости носа солевыми растворами эффективно применяется не только для лечения пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями и послеоперационного туалета после внутриносовых хирургических вмешательств. Также назальная ирригация является высокоэффективным методом неспецифической профилактики острых респираторных инфекций. Орошение полости носа снижает вязкость слизи и способствует более быстрой ее элиминации вместе с фиксированными в ней патогенами. Помимо всего прочего, орошение изотоническими солевыми растворами способствует повышению гидратации подлежащей водной основы, что увеличивает частоту биения ресничек и уменьшает концентрацию локальных медиаторов воспаления.

Масштабы эпидемии и отсутствие специфического противовирусного агента для SARS-CoV-2 диктуют необходимость поиска эффективного безопасного лечения, которое может быть беспрепятственно внедрено повсеместно.

Так называемое сквозное объемное промывание полости носа позволяет добиться лучшего очищения полости носа и более эффективного увлажнения слизистой оболочки полости носа. Именно своевременное очищение и увлажнение слизистой оболочки наиболее важны для поддержания нормальной активности местного иммунитета верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: ринит, ирригация полости носа, профилактика, лечение, острая респираторная вирусная инфекция, COVID-19

Для цитирования: Свистушкин В.М., Мокоян Ж.Т. Роль назальной ирригации в лечении и профилактике ОРВИ в период пандемии COVID-19 и не только. *Медицинский совет*. 2021;(6):58–64. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-58-64.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Preventive and therapeutic role of nasal irrigation in management of acute respiratory disease during COVID-19 pandemic and beyond

Valery M. Svistushkin, ORCID: 0000-0001-7414-1293, svvm3@yandex.ru

Zhanna T. Mokoyan✉, ORCID: 0000-0001-6537-0510, god_zhan@mail.ru

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

Abstract

It has long been known, that nasal saline irrigation is a safe and effective method, which is routinely prescribed by otorhinolaryngologists to prevent and to treat a wide range of pathologies. There are a lot of publications on different irrigation techniques and methods. This literature review discusses the key parameters of nasal irrigation, including tonicity, pH, and the additional components, and explains how they affect the effectiveness of the procedure. The vast majority of available publications did not found any possible changes in the effectiveness of solutions with different pH close to neutral meaning. Whereas, the volume of the irrigated solution, increases the efficiency of the irrigation in direct proportion. Thus, the largest distribution area of the solute is noted when washing with a large volume of liquid.

Nasal saline irrigation is an effective treatment option for patients with several acute and chronic diseases and for postoperative care after rhinosurgery. Moreover, nasal irrigation might be used as an effective non-specific method for prevention of acute upper respiratory tract infections. Irrigation of the nasal cavity reduces the mucus viscosity and promotes its faster elimination, along with

pathogens fixed in it. Additionally, irrigation with isotonic saline solutions increases the hydration of the underlying water base, which enhances the frequency of ciliary beat and reduces the concentration of local inflammatory mediators.

COVID-19 pandemic situation due to lack of any specific antiviral drugs dictates the necessity of an effective non-specific preventive option, which could be introduced worldwide. The so-called full volume lavage of the nasal cavity allows for better cleaning of the nasal cavity and effective moisturizing of the mucous membrane. It is the timely cleansing and moisturizing that are most important for maintaining the normal activity of the local protective mechanisms of the upper respiratory tract.

Keywords: rhinitis, nasal cavity irrigation, prevention, treatment, acute respiratory viral infection, COVID-19

For citation: Svistushkin V.M., Mokoyan Zh.T. Preventive and therapeutic role of nasal irrigation in management of acute respiratory disease during COVID-19 pandemic and beyond. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):58–64. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-58-64.

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

ВВЕДЕНИЕ

История промывания полости носа солевыми растворами берет начало в далеком прошлом. Самые первые упоминания об орошении носа встречаются в древнеиндийских трактатах традиционной индийской медицины, в которых значительное место уделялось гигиене полости носа как процедуре, очищающей тело и упорядочивающей мысли [1]. На санскрите очищение носа называется «джала нети» (jala neti), а выполняют его традиционно с использованием специальной лейки, медленно вливая слабосоленый раствор поочередно в правую и левую ноздрю, голова при этом несколько наклонена вперед, и жидкость вытекает из противоположной ноздри. За годы активного использования в практической оториноларингологии назальная ирригация доказала свою безопасность и эффективность в лечении и профилактике различных заболеваний верхних дыхательных путей и в настоящее время включена практически во все современные отечественные и международные рекомендации и согласительные документы как эффективный метод [2–5]. В т. ч. в последнем издании EPOS-2020 авторами отмечен высокий уровень эффективности назальной ирригации у пациентов с острым вирусным и поствирусным риносинуситом (Ib) [2].

Рабочей группой EPOS-2020 отмечено, что назальная ирригация солевыми растворами при остром риносинусите, вероятно, способствует редукции симптомов, особенно у детей. Стоит отметить, что авторы последнего издания менее категоричны и делают выводы о том, что возможность использования солевых растворов у данных пациентов определяется в большей степени теоретическим предположением о большей пользе по сравнению с возможным риском [2, 3]. Данное заключение основано на анализе некоторых сравнительных исследований. Так, например, в рамках небольшого клинического исследования, включенного в EPOS-2020, не было обнаружено статистически достоверных различий в эффективности ирригационной терапии острого поствирусного риносинусита между основной и контрольной группами.

МЕТОДЫ НАЗАЛЬНОЙ ИРРИГАЦИИ

В настоящее время доступно множество различных методов промывания полости носа, включая орошение,

носовой душ, назофарингеальные ванночки и назофарингеальное аспирационное орошение, или промывание по Proetz [6]. Единой общепринятой тактики выбора наиболее эффективного метода промывания слизистой оболочки полости носа солевыми растворами нет. Учитывая безрецептурный отпуск препаратов для ирригации и их широкую доступность, нередко пациент самостоятельно выбирает препараты и способы ирригации, иногда не самые эффективные.

Тем не менее в литературе, как отечественной, так и зарубежной, представлено немало публикаций, посвященных сравнению клинической эффективности различных методов назальной ирригации. В 2000 г. L.T. Tomooka et al. изучили эффективность применения ирригационной терапии у 211 пациентов с различной синоназальной патологией и обнаружили более выраженную положительную динамику по 23 из 30 изучаемым симптомам при применении ирригации в течение 3–6 нед. по сравнению с контрольной группой [7].

Так, в 2002 г. D.E.L. Olson et al. провели интересное исследование распределения в полости носа и околоносовых пазухах раствора для ирригации на 8 здоровых добровольцах [8]. Авторы сравнили КТ-снимки после трех различных методов ирригации: промывание с негативным давлением (вдыхание раствора с ладони), а также два способа промывания с позитивным давлением – назальный душ и ингаляцию через нос [8]. В ходе проведенного анализа было обнаружено, что промывание полости носа с использованием назального душа более эффективно по сравнению с двумя другими. Схожие результаты были получены несколько позже P.-J. Wormald et al., которые сравнивали эффективность назальной ирригации солевым раствором при применении в форме дозированного спрея, назального душа и ингаляции у пациентов с хроническим риносинуситом [9]. Авторы сообщают об одинаково достаточной ирригации полости носа при использовании всех трех способов. Однако, согласно полученным данным, эффективность распределения ирригируемого вещества при использовании назального душа оказалась достоверно выше, чем в других группах, при этом удалось достичь не только полноценного распределения вещества по слизистой оболочке полости носа, но и попадания раствора в лобные и верхнечелюстные пазухи [9].

Другим активно изучаемым параметром является объем ирригируемого солевого раствора. По данным

нескольких исследований, наиболее эффективным является промывание полости носа большим объемом раствора [10, 11]. Относительно недавно были опубликованы результаты крупного немецкого исследования, в котором авторы на модели здоровой полости носа сравнили эффективность применения 26 различных вариантов назального душа, представленных на рынке [12]. В ходе работы авторы выяснили следующее – чем больше объем ирригируемого раствора, тем больше площадь распределения его на слизистой оболочке полости носа, при этом давление, создаваемое устройством, должно быть не менее 120 мбар [12]. Что интересно, авторы отмечают, что введение кончика флакона в преддверие под углом 45°, а также плотное прилегание кончика к стенке ноздри позволяет повысить эффективность ирригации [12]. Еще одно рандомизированное клиническое исследование показало более высокую эффективность длительного промывания большим объемом при низком давлении по сравнению с кратковременным распылением небольшого объема раствора под высоким давлением у пациентов с хроническим риносинуситом в послеоперационном периоде [13].

Состав представленных растворов для назальной ирригации может быть различным, в т. ч. включать дополнительные активные компоненты [14]. Ионы магния способствуют уменьшению локального воспаления, подавляя секрецию медиаторов и дегрануляцию тучных клеток [15, 16]. По данным литературы, ионы калия способны усиливать репарацию дыхательного эпителия посредством активации эпидермального фактора роста [17, 18]. Бикарбонатные ионы, входящие в состав многих растворов для назальной ирригации, играют роль буфера, а также достоверно уменьшают вязкость слизи, способствуя, таким образом, усилению активности клеток мерцательного эпителия [19].

Подавляющее большинство опубликованных экспериментальных работ, посвященных изучению влияния реакции среды солевых растворов, не обнаружили статистически значимых корреляций между pH раствора при изменении его в пределах 6,2 и 8,4 и активностью мукоцилиарной системы [20, 21]. R.J. England et al. также не обнаружили статистически значимых изменений мукоцилиарного клиренса при использовании солевых растворов различной кислотности у 64 здоровых некурящих пациентов [22].

Наиболее важной характеристикой, определяющей возможную реакцию слизистой оболочки полости носа, является концентрация соли в растворе, иными словами, его тоничность. В ходе исследования на эксплантах трахеи куриных эмбрионов было продемонстрировано уменьшение частоты биения ресничек при использовании гипертонического (1,5%) и гипотонического растворов (0,45%), в отличие от изотонического раствора (0,9%) [23]. Наиболее пагубно на мукоцилиарный транспорт и характеристики слизи воздействует раствор с концентрацией 14%, в т. ч. вызывая необратимые изменения клеток [24–26]. Эти экспериментальные данные хорошо соотносятся с данными зарубежного клинического иссле-

дования, в ходе которого было обнаружено усиление экссудации и повышение вязкости слизи при использовании гипертонического раствора для промывания носа [27]. В еще одной более ранней публикации авторы указывают на отсутствие статистически достоверных различий в длительности заболевания у пациентов с острым риносинуситом между гипертонической и изотонической группами [28]. Однако в отечественной и зарубежной литературе есть немало работ, подтверждающих обратное. Так, например, сразу два независимых зарубежных клинических исследования продемонстрировали улучшение мукоцилиарного клиренса по данным сахаринового теста после ирригации гипертоническим раствором с концентрацией 3–5% у здоровых людей [29, 30]. В ходе другого клинического исследования, проведенного отечественными авторами, также было доказано положительное влияние гипертонического раствора на слизистую оболочку [31]. В 2018 г. опубликован систематический обзор литературы, посвященный сравнению эффективности применения гипертонического и изотонического растворов для лечения пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух [32]. В данный обзор вошли 9 крупных исследований, включающих 740 пациентов с различными нозологиями. Анализ работ выявил большую эффективность гипертонических растворов для ирригации по сравнению с изотоническими у пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух, что проявлялось в более быстром и выраженном уменьшении симптомов. Однако авторы также отмечают достоверно большее количество побочных эффектов, ассоциированных с применением гипертонических растворов [32].

В 2018 г. были опубликованы результаты слепого рандомизированного клинического исследования эффективности промывания полости носа после внутриносовых хирургических вмешательств, проведенного в России [33]. Пациенты были разделены на две равные группы: в первой группе для ирригации использовался Аквалор софт, а во второй – устройство «Долфин». Результаты оценивались по ВАШ, по опроснику SNOT-22, а также по данным эндоскопического осмотра в послеоперационном периоде [33]. По результатам проведенного исследования достоверных различий по большинству сравниваемых параметров между двумя группами обнаружено не было. Однако авторы отмечают более быстрое уменьшение патологической секреции во второй группе, а также меньшее количество корок при применении устройства «Долфин» для туалета носа, т. е. более быстрое очищение и заживление слизистой оболочки после операции [33]. Наряду с этим, авторы сообщают об улучшении качества жизни здоровых пациентов при постоянном использовании промывания по данным опросника SNOT-22 [33]. Результаты данной работы хорошо коррелируют с выводами многих зарубежных авторов об эффективности использования устройств для промывания полости носа большим объемом жидкости [8–10, 13].

Острые респираторные воспалительные заболевания, включая банальную простуду и острый риносинусит,

широко распространены и являются наиболее частой причиной временной нетрудоспособности в осенне-зимний период [34]. Промывание полости носа солевыми растворами с древних времен активно применяется для симптоматического лечения пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей. Включение промывания полости носа солевыми растворами в состав комплексной терапии позволяет эффективно снижать выраженность симптомов у пациентов с острым риносинуситом [35, 36].

Недавно были опубликованы результаты крупного многоцентрового исследования эффективности применения солевых растворов при остром риносинусите. Авторы работы делают вывод о статистически достоверной эффективности ирригации большим объемом раствора, которая позволила добиться лучшего очищения полости носа у пациентов с острым вирусным и бактериальным риносинуситом ($p = 0,017$ и $0,002$ соответственно), а также уменьшения постназального затека у данных групп пациентов [37].

Стоит отметить важное значение ирригации полости носа в лечении детей с острыми заболеваниями верхних дыхательных путей. Так, например, авторы двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования пришли к выводу, что ирригация полости носа изотоническими солевыми растворами не уступает по эффективности ирригации в сочетании с системной антибактериальной терапией у детей с острым неосложненным риносинуситом длительностью до 2 нед. Авторы говорят об отсутствии статистически достоверных различий в клинической, бактериологической и цитологической эффективности между группами, подчеркивая при этом большую безопасность местного использования солевых растворов без системного антибактериального лечения [38]. Схожие выводы делают авторы других исследований эффективности ирригационной терапии в педиатрической популяции [39, 40].

В Кохрейновской базе данных опубликован систематический обзор литературы, посвященный эффективности ирригации полости носа солевыми растворами у взрослых и детей с ОРВИ [41]. Авторы сообщают, что у пациентов, которым проводилась ирригация солевыми растворами, была отмечена тенденция к уменьшению частоты развития бактериальных осложнений и, соответственно, необходимости назначения антибактериальных препаратов в дальнейшем [41].

Ирригация полости носа, вероятно, играет важную роль в снижении вирусной нагрузки и вероятности дальнейшей передачи вируса [42]. Как известно, слизистая оболочка полости носа активно участвует в обеспечении защиты от вдыхаемых вирусов, бактерий и других патогенов. Она покрыта слоем слизи на водной основе, вместе со слизью попадающие в нее на вдохе загрязнители перемещаются по направлению к носоглотке соответственно движению ресничек. Попадая в желудочно-кишечный тракт, вирусы разрушаются под действием пищеварительных ферментов. Орошение полости носа

снижает вязкость слизи и способствует более быстрой ее элиминации вместе с фиксированными в ней патогенами [43]. Помимо прочего, орошение изотоническими солевыми растворами способствует повышению гидратации подлежащей водной основы, что увеличивает частоту биения ресничек и уменьшает концентрацию локальных медиаторов воспаления. Данный механизм действия изотонических солевых растворов особенно эффективен при острых респираторных вирусных инфекциях, сопровождающихся мукоцилиарной дисфункцией и мукостазом [44].

Актуальность применения ирригации полости носа солевыми растворами в качестве меры профилактики существенно возрастает в эпидемический период [45]. М.Р. Богомилский и Т.И. Гаращенко провели исследование с участием 150 детей младшего школьного возраста, в ходе которого продемонстрировали возможность эффективного снижения заболеваемости детей в эпидемический и межэпидемический периоды при использовании ирригации полости носа с профилактической целью [46].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В условиях эпидемии COVID-19 особенно важен поиск эффективных профилактических мер по борьбе с распространением вируса. Возбудитель новой коронавирусной инфекции аналогично другим респираторным вирусам первично инфицирует слизистую оболочку полости носа и носоглотки, при этом наблюдается высокая вирусная нагрузка на ранних стадиях заболевания [47]. Соответственно, своевременное эффективное промывание полости носа солевыми растворами позволяет безопасно снижать вирусную нагрузку, препятствуя как внедрению вируса и развитию патологического процесса, так и дальнейшему распространению вируса в популяции. Хотя соответствующих исследований эффективности ирригационной терапии при новой коронавирусной инфекции нет, многие авторы подчеркивают возможности и перспективы данного метода в условиях пандемии COVID-19. В июле 2020 г. британскими учеными опубликованы результаты крупного пилотного рандомизированного клинического исследования (ELVIS), целью которого было изучение влияния ирригации полости носа на длительность заболевания у пациентов с ОРВИ легкого течения [48]. Пациенты были разделены на две группы, в основной группе, в отличие от контрольной, традиционное лечение ОРВИ было дополнено ирригацией полости носа гипертоническим раствором. Следует отметить, пациентам было рекомендовано проводить промывание полости носа по необходимости до 12 раз в день. На основании предварительного анализа полученных данных авторы сообщают об ускорении элиминации вируса у пациентов основной группы (в среднем на 2,5 дня) в сравнении с контрольной. Масштабы эпидемии и отсутствие специфического противовирусного агента для SARS-CoV-2 диктуют необходимость поиска

эффективного безопасного лечения, которое может быть беспрепятственно внедрено повсеместно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью устройства «Долфин» возможно проведение т. н. сквозного объемного промывания полости носа, которое позволяет добиться лучшего очищения полости

носа и более эффективного увлажнения слизистой оболочки полости носа [49]. Именно своевременное очищение и увлажнение слизистой оболочки наиболее важны для поддержания нормальной активности местного иммунитета верхних дыхательных путей [50, 51].



Поступила / Received 18.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2021

Принята в печать / Accepted 18.03.2021

Список литературы

1. Крюков А.И., Носуля Е.В., Ким И.А. Промывание носа: возможности и недостатки. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(6):76–80. doi: 10.17116/otorino20188306176.
2. 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(S29 Suppl.):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
3. 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.
4. Rosenfeld R.M., Andes D., Bhattacharyya N., Cheung D., Eisenberg S., Ganiats T.G. et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(3 Supp.):S1–S31. doi: 10.1016/j.otohns.2007.06.726.
5. Лопатин А.С., Свиштушкин В.М. *Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации*. М.; 2009. 12 с. Режим доступа: https://medi.ru/info/5491/#cslm_anch.
6. Носуля Е.В., Винников А.К., Ким И.А. Ирригационная терапия: актуальность и эффективность. *ПМЖ*. 2011;19(8):490–493. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20168638>.
7. Tomooka L.T., Murphy C., Davidson T.M. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope*. 2000;110(7):1189–1193. doi: 10.1097/00005537-200007000-00023.
8. Olson D.E., Rasgon B.M., Hilsinger R.L. Jr. Radiographic comparison of three methods for nasal saline irrigation. *Laryngoscope*. 2002;112(8 Pt 1):1394–1398. doi: 10.1097/00005537-200208000-00013.
9. Wormald P.J., Cain T., Oates L., Hawke L., Wong I. A comparative study of three methods of nasal irrigation. *Laryngoscope*. 2004;114(12):2224–2227. doi: 10.1097/01.mtg.0000149463.95950.c5.
10. Pynnonen M.A., Mukerji S.S., Kim H.M., Adams M.E., Terrell J.E. Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(11):1115–1120. doi: 10.1001/archotol.133.11.1115.
11. Harvey R.J., Goddard J.C., Wise S.K., Schlosser R.J. Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadaver sinus irrigation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(1):137–142. doi: 10.1016/j.otohns.2008.04.020.
12. Campos J., Heptt W., Weber R. Nasal douches for diseases of the nose and the paranasal sinuses—a comparative in vitro investigation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(11):2891–2899. doi: 10.1007/s00405-013-2398-z.
13. Salib R.J., Talpallikar S., Uppal S., Nair S.B. A prospective randomised single-blinded clinical trial comparing the efficacy and tolerability of the nasal douching products Sterimar™ and Sinus Rinse™ following functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol*. 2013;38(4):297–305. doi: 1111/coa.12132.
14. Ma W., Korngreen A., Uzlauer N., Priel Z., Silberberg S.D. Extracellular sodium regulates airway ciliary motility by inhibiting a P2X receptor. *Nature*. 1999;400(6747):894–897. doi: 10.1038/23743.
15. Ludwig P., Petrich K., Schewe T., Diezel W. Inhibition of eicosanoid formation in human polymorphonuclear leukocytes by high concentrations of magnesium ions. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1995;376(12):739–744. doi: 10.1515/bchm3.1995.376.12.739.
16. Larbi K.Y., Gomperts B.D. Complex pattern of inhibition by Mg²⁺ of exocytosis from permeabilised eosinophils. *Cell Calcium*. 1997;21(3):213–219. doi: 10.1016/s0143-4160(97)90045-2.
17. Trinh N.T., Privé A., Maillé E., Noël J., Brochiero E. EGF and K⁺ channel activity control normal and cystic fibrosis bronchial epithelia repair. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295(5):L866–L880. doi: 10.1152/ajplung.90224.2008.
18. Buchanan P.J., McNally P., Harvey B.J., Urbach V. Lipoxin A₄-mediated KATP potassium channel activation results in cystic fibrosis airway epithelial repair. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305(2):L193–L201. doi: 10.1152/ajplung.00058.2013.
19. Chen E.Y., Yang N., Quinton P.M., Chin W.C. A new role for bicarbonate in osmotic pressure formation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;299(4):L542–L549. doi: 10.1152/ajplung.00180.2010.
20. Luk C.K., Dulfano M.J. Effect of pH, viscosity and ionic-strength changes on ciliary beating frequency of human bronchial explants. *Clin Sci (Lond)*. 1983;64(4):449–451. doi: 10.1042/cs0640449.
21. Zsembery A., Boyce A.T., Liang L., Peti-Peterdi J., Bell P.D., Schwiebert E.M. Sustained calcium entry through P2X nucleotide receptor channels in human airway epithelial cells. *J Biol Chem*. 2003;278(15):13398–13408. doi: 10.1074/jbc.M212277200.
22. England R.J., Anthony R., Homer J.J., Martin-Hirsch D.P. Nasal pH and saccharin clearance are unrelated in the physiologically normal nose. *Rhinology*. 2000;38(2):66–67. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953843>.
23. van de Donk H.J., Zuidema J., Merkus F.W. The influence of the pH and osmotic pressure upon tracheal ciliary beat frequency as determined with a new photo-electric registration device. *Rhinology*. 1980;18(2):93–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7403788>.
24. Boek W.M., Keleş N., Graamans K., Huizing E.H. Physiologic and hypertonic saline solutions impair ciliary activity in vitro. *Laryngoscope*. 1999;109(3):396–399. doi: 10.1097/00005537-199903000-00010.
25. Dwyer T.M., Farley J.M. Mucus glycoconjugate secretion in cool and hypertonic solutions. *Am J Physiol*. 1997;272(6 Pt 1):L1121–L1125. doi: 10.1152/ajplung.1997.272.6.L1121.
26. Högmán M., Mörk A.C., Roomans G.M. Hypertonic saline increases tight junction permeability in airway epithelium. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1444–1448. doi: 10.1183/09031936.02.00017202.
27. Greiff L., Andersson M., Wollmer P., Persson C.G. Hypertonic saline increases secretory and exudative responsiveness of human nasal airway in vivo. *Eur Respir J*. 2003;21(2):308–312. doi: 10.1183/09031936.03.00290303.
28. Adam P., Stiffman M., Blake R.L. Jr. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med*. 1998;7(1):39–43. doi: 10.1001/archfam.7.1.39.
29. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope*. 1997;107(4):500–503. doi: 10.1097/00005537-199704000-00013.
30. Homer J.J., Dowley A.C., Condon L., El-Jassar P., Sood S. The effect of hypertonicity on nasal mucociliary clearance. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000;25(6):558–560. doi: 10.1046/j.1365-2273.2000.00420.x.
31. Русецкий Ю.Ю., Лопатин А.С. Опыт клинического использования гипертонического раствора океанической воды для лечения синуситов. *Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2010;(1):12–16. Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com.ua/files/08_2011.pdf#page=5.
32. Kanjanawase D., Seresirikachorn K., Chitsuthipakorn W., Snidvongs K. Hypertonic Saline Versus Isotonic Saline Nasal Irrigation: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32(4):269–279. doi: 1177/1945892418773566.
33. Лопатин А.С., Варьянская А.В., Осипова Е.А., Пелишенко Т.Г. Ирригационная терапия в ринологии: в поисках оптимального метода. *Российская ринология*. 2018;26(1):46–53. doi: 10.17116/rosrino201826146-53.
34. Свиштушкин В.М., Морозова С.В., Артамонова П.С. Симптоматическая терапия острых респираторных вирусных инфекций с поражением верхних дыхательных путей. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):3. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/simptomaticheskaya-terapiya-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infektsiy-s-porazheniem-verhni-dyhatelnyh-putej>.
35. Мальцева Г.С. Роль ирригационной терапии в профилактике и лечении заболеваний верхних дыхательных путей. *Consilium Medicum*. 2011;6(1):36. Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com.ua/files/01_2012.pdf#page=38.
36. 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.

37. Piromchai P, Puvatanond C, Kirtsreesakul V, Chaiyasate S, Suwanwech T. A multicenter survey on the effectiveness of nasal irrigation devices in rhinosinusitis patients. *Laryngoscope Invest Otolaryngol.* 2020;5(6):1003–1010. doi: 10.1002/lio2.497.
38. Ragab A, Farahat T, Al-Hendawy G, Samaka R, Ragab S, El-Ghobashy A. Nasal saline irrigation with or without systemic antibiotics in treatment of children with acute rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(12):2178–2186. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.09.045.
39. 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.2009.09.001.
40. Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Радциг А.Н. Комплексное лечение острого инфекционного ринита у детей. *Педиатрия.* 2019;98(3):244–247. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=370§ion=5566>.
41. Kassel J.C., King D., Spurling G.K. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD006821. doi: 10.1002/14651858.CD006821.pub2.
42. Ramalingam S., Graham C., Dove J., Morrice L., Sheikh A. A pilot, open labelled, randomised controlled trial of hypertonic saline nasal irrigation and gargling for the common cold. *Sci Rep.* 2019;9(1):1015. doi: 10.1038/s41598-018-37703-5.
43. Tomooka L.T., Murphy C., Davidson T.M. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope.* 2000;110(7):1189–1193. doi: 10.1097/00005537-200007000-00023.
44. Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W., Duan G. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4):E372. doi: 10.3390/v12040372.
45. Farrell N.F., Klatt-Cromwell C., Schneider J.S. Benefits and Safety of Nasal Saline Irrigations in a Pandemic-Washing COVID-19 Away. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(9):787–788. doi: 10.1001/jamaoto.2020.1622.
46. Гаращенко Т.И. Сезонная ирригационная терапия как метод профилактики респираторных заболеваний в условиях мегаполиса у детей школьного возраста с патологией ЛОР-органов. *Российская ринология.* 2007;(5):47–49. Режим доступа: http://www.entru.org/files/f_rus_LOR_5_2008.pdf#page=195.
47. Singh S., Sharma N., Singh U., Singh T., Mangal D.K., Singh V. Nasopharyngeal wash in preventing and treating upper respiratory tract infections: Could it prevent COVID-19? *Lung India.* 2020;37(3):246–251. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_241_20.
48. Ramalingam S., Graham C., Dove J., Morrice L., Sheikh A. Hypertonic saline nasal irrigation and gargling should be considered as a treatment option for COVID-19. *J Glob Health.* 2020;10(1):010332. doi: 10.7189/jogh.10.010332.
49. Тарасова Г.Д., Мирзабекян Е.В., Русанова Е.И. Полное объемное промывание полости носа в комплексной терапии аллергического ринита. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2016;(3):53–59. Режим доступа: <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/15962>.
50. Principi N., Esposito S. Nasal Irrigation: An Imprecisely Defined Medical Procedure. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(5):516. doi: 10.3390/ijerph14050516.
51. Киселев А.Б., Чаукина В.А. Элиминационная терапия заболеваний носа и околоносовых пазух. Новосибирск; 2007. Режим доступа: <https://dolphin.ru/upload/iblock/5fd/5fd9bd92b82a3b97f3e806d0a7d653.pdf>.

References

1. Kryukov A.I., Nosulya E.V., Kim I.A. Nasal irrigation: opportunities and disadvantages. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2018;83(6):76–80. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino20188306176.
2. 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(S29 Suppl.):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
3. 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.
4. Rosenfeld R.M., Andes D., Bhattacharyya N., Cheung D., Eisenberg S., Ganiats T.G. et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(3 Supp.):S1–S31. doi: 10.1016/j.otohns.2007.06.726.
5. Lopatin A.S., Svistushkin V.M. *Acute rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, diagnostics, and treatment. Clinical recommendations.* Moscow; 2009. 12 p. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/info/5491/#cstm_anch.
6. Nosulya E.V., Vinnikov A.K., Kim I.A. Irrigation therapy: relevance and effectiveness. *RMZh = RMI.* 2011;19(8):490–493. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20168638>.
7. Tomooka L.T., Murphy C., Davidson T.M. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope.* 2000;110(7):1189–1193. doi: 10.1097/00005537-200007000-00023.
8. Olson D.E., Rasgon B.M., Hilsinger R.L. Jr. Radiographic comparison of three methods for nasal saline irrigation. *Laryngoscope.* 2002;112(8 Pt 1):1394–1398. doi: 10.1097/00005537-200208000-00013.
9. Wormald P.J., Cain T., Oates L., Hawke L., Wong I. A comparative study of three methods of nasal irrigation. *Laryngoscope.* 2004;114(12):2224–2227. doi: 10.1097/01.mlg.0000149463.95950.c5.
10. Pynnonen M.A., Mukerji S.S., Kim H.M., Adams M.E., Terrell J.E. Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(11):1115–1120. doi: 10.1001/archotol.133.11.1115.
11. Harvey R.J., Goddard J.C., Wise S.K., Schlosser R.J. Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadaver sinus irrigation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(1):137–142. doi: 10.1016/j.otohns.2008.04.020.
12. Campos J., Heppert W., Weber R. Nasal douches for diseases of the nose and the paranasal sinuses—a comparative in vitro investigation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(11):2891–2899. doi: 10.1007/s00405-013-2398-z.
13. Salib R.J., Talpallikar S., Uppal S., Nair S.B. A prospective randomised single-blinded clinical trial comparing the efficacy and tolerability of the nasal douching products Sterimar™ and Sinus Rinse™ following functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol.* 2013;38(4):297–305. doi: 1111/coa.12132.
14. Ma W., Korngreen A., Uzlaner N., Priel Z., Silberberg S.D. Extracellular sodium regulates airway ciliary motility by inhibiting a P2X receptor. *Nature.* 1999;400(6747):894–897. doi: 10.1038/23743.
15. Ludwig P., Petrich K., Schewe T., Diezel W. Inhibition of eicosanoid formation in human polymorphonuclear leukocytes by high concentrations of magnesium ions. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1995;376(12):739–744. doi: 10.1515/bchm3.1995.376.12.739.
16. Larbi K.Y., Gomperts B.D. Complex pattern of inhibition by Mg²⁺ of exocytosis from permeabilised eosinophils. *Cell Calcium.* 1997;21(3):213–219. doi: 10.1016/s0143-4160(97)90045-2.
17. Trinh N.T., Privé A., Maillé E., Noël J., Brochiero E. EGF and K⁺ channel activity control normal and cystic fibrosis bronchial epithelia repair. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;295(5):L866–L880. doi: 10.1152/ajplung.90224.2008.
18. Buchanan P.J., McNally P., Harvey B.J., Urbach V. Lipoxin A₄-mediated KATP potassium channel activation results in cystic fibrosis airway epithelial repair. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013;305(2):L193–L201. doi: 10.1152/ajplung.00058.2013.
19. Chen E.Y., Yang N., Quinton P.M., Chin W.C. A new role for bicarbonate in mucus formation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010;299(4):L542–L549. doi: 10.1152/ajplung.00180.2010.
20. Luk C.K., Dulfano M.J. Effect of pH, viscosity and ionic-strength changes on ciliary beating frequency of human bronchial explants. *Clin Sci (Lond).* 1983;64(4):449–451. doi: 10.1042/cs0640449.
21. Zsembery A., Boyce A.T., Liang L., Peti-Peterdi J., Bell P.D., Schwiebert E.M. Sustained calcium entry through P2X nucleotide receptor channels in human airway epithelial cells. *J Biol Chem.* 2003;278(15):13398–13408. doi: 10.1074/jbc.M212277200.
22. England R.J., Anthony R., Homer J.J., Martin-Hirsch D.P. Nasal pH and saccharin clearance are unrelated in the physiologically normal nose. *Rhinology.* 2000;38(2):66–67. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953843>.
23. van de Donk H.J., Zuidema J., Merkus F.W. The influence of the pH and osmotic pressure upon tracheal ciliary beat frequency as determined with a new photo-electric registration device. *Rhinology.* 1980;18(2):93–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7403788>.
24. Boek W.M., Keleş N., Graamans K., Huizing E.H. Physiologic and hypertonic saline solutions impair ciliary activity in vitro. *Laryngoscope.* 1999;109(3):396–399. doi: 10.1097/00005537-199903000-00010.

25. Dwyer T.M., Farley J.M. Mucus glycoconjugate secretion in cool and hypertonic solutions. *Am J Physiol.* 1997;272(6 Pt 1):L1121-L1125. doi: 10.1152/ajplung.1997.272.6.L1121.
26. Högman M., Mörk A.C., Roomans G.M. Hypertonic saline increases tight junction permeability in airway epithelium. *Eur Respir J.* 2002;20(6):1444–1448. doi: 10.1183/09031936.02.00017202.
27. Greiff L., Andersson M., Wollmer P., Persson C.G. Hypertonic saline increases secretory and exudative responsiveness of human nasal airway in vivo. *Eur Respir J.* 2003;21(2):308–312. doi: 10.1183/09031936.03.00290303.
28. Adam P., Stiffman M., Blake, R.L. Jr. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med.* 1998;7(1):39–43. doi: 10.1001/archfam.7.1.39.
29. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope.* 1997;107(4):500–503. doi: 10.1097/00005537-199704000-00013.
30. Homer J.J., Dowley A.C., Condon L., El-Jassar P., Sood S. The effect of hypertonicity on nasal mucociliary clearance. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000;25(6):558–560. doi: 10.1046/j.1365-2273.2000.00420.x.
31. Rusetsky Yu.Yu., Lopatin A.S. Clinical experience with the use of hypertonic ocean water for the treatment of acute sinusitis *Bolezni organov dykhaniya. Prilozhenie k zhurnalnu Consilium Medicum = Respiratory Organs Diseases. Consilium Medicum.* 2010;(1):12–16. (In Russ.) Available at: http://www.consilium-medicum.com.ua/files/08_2011.pdf#page=5.
32. Kanjanawasee D., Seresirikachorn K., Chitsuthipakorn W., Snidvongs K. Hypertonic Saline Versus Isotonic Saline Nasal Irrigation: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2018;32(4):269–279. doi: 10.1177/1945892418773566.
33. Lopatin A.S., Varvianskaia A.V., Osipova E.A., Pelishenko T.G. Nasal irrigations: searching for the optimal method. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology.* 2018;26(1):46–53. (In Russ.) doi: 10.17116/rosri-no201826146-53.
34. Svistushkin V.M., Morozova S.V., Artamanova P.S. Symptomatic therapy of acute respiratory tract infections. *Consilium Medicum.* 2020;22(11):3. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/simptomaticheskaya-terapiya-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infektsiy-s-porzazheniem-verh-nih-dyatelnyh-putej>.
35. Maltseva G.S. The role of nasal irrigation in treatment and prevention of URTI. *Consilium Medicum.* 2011;6(1):36. (In Russ.) Available at: http://www.consilium-medicum.com.ua/files/01_2012.pdf#page=38.
36. 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.
37. Pirochchai P., Puvatanond C., Kirtsreesakul V., Chaiyasate S., Suwanwech T. A multicenter survey on the effectiveness of nasal irrigation devices in rhinosinusitis patients. *Laryngoscope Invest Otolaryngol.* 2020;5(6):1003–1010. doi: 10.1002/lio2.497.
38. Ragab A., Farahat T., Al-Hendawy G., Samaka R., Ragab S., El-Ghobashy A. Nasal saline irrigation with or without systemic antibiotics in treatment of children with acute rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(12):2178–2186. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.09.045.
39. 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.2009.09.001.
40. Bogomilsky M.R., Radcig E.Yu., Radzig A.N. Complex treatment of acute infectious rhinitis in children. *Pediatr.* 2019;98(3):244–247. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=370§ion=5566>.
41. Kassel J.C., King D., Spurling G.K. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD006821. doi: 10.1002/14651858.CD006821.pub2.
42. Ramalingam S., Graham C., Dove J., Morrice L., Sheikh A. A pilot, open labelled, randomised controlled trial of hypertonic saline nasal irrigation and gargling for the common cold. *Sci Rep.* 2019;9(1):1015. doi: 10.1038/s41598-018-37703-3.
43. Tomooka L.T., Murphy C., Davidson T.M. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope.* 2000;110(7):1189–1193. doi: 10.1097/00005537-200007000-00023.
44. Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W., Duan G. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4):E372. doi: 10.3390/v12040372.
45. Farrell N.F., Klatt-Cromwell C., Schneider J.S. Benefits and Safety of Nasal Saline Irrigations in a Pandemic-Washing COVID-19 Away. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(9):787–788. doi: 10.1001/jamaoto.2020.1622.
46. Garaschenko T.I. Seasonal irrigation therapy as a preventive measure for acute respiratory diseases in children with ENT pathology. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology.* 2007;(5):47–49. (In Russ.) Available at: http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_5_2008.pdf#page=195.
47. Singh S., Sharma N., Singh U., Singh T., Mangal D.K., Singh V. Nasopharyngeal wash in preventing and treating upper respiratory tract infections: Could it prevent COVID-19? *Lung India.* 2020;37(3):246–251. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_241_20.
48. Ramalingam S., Graham C., Dove J., Morrice L., Sheikh A. Hypertonic saline nasal irrigation and gargling should be considered as a treatment option for COVID-19. *J Glob Health.* 2020;10(1):010332. doi: 10.7189/jogh.10.010332.
49. Tarasova G.D., Mirzabekyan E.V., Rusanova E.I. Full volume lavage of the nasal cavity in the complex treatment of allergic rhinitis. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine.* 2016;(3):53–59. (In Russ.) Available at: <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/13962>.
50. Principi N., Esposito S. Nasal Irrigation: An Imprecisely Defined Medical Procedure. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(5):516. doi: 10.3390/ijerph14050516.
51. Kiselev A.B., Chaukina V.A. *Elimination therapy of the diseases of nose and paranasal sinuses.* Novosibirsk; 2007. (In Russ.) Available at: <https://dolphin.ru/upload/iblock/5fd/5fd9bd92b82a3b97fbc3e806d0a7d653.pdf>.

Информация об авторах:

Свистушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; svvm3@yandex.ru

Мокоян Жанна Тиграновна, ассистент кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; god_zhan@mail.ru

Information about the authors:

Valery M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Ear, Nose, and Throat Disease, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; svvm3@yandex.ru

Zhanna T. Mokoyan, Assistant, Department of Ear, Nose, and Throat Disease, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; god_zhan@mail.ru

Актуальные вопросы лечения хронического тонзиллита

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

А.В. Мужичкова¹, ORCID: 0000-0001-5940-9343, touch83@mail.ru

А.А. Келеметов¹, ORCID: 0000-0003-4170-6811, dr.kelemetov@mail.ru

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

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

Резюме

Статья посвящена проблеме хронического тонзиллита. Широкая распространенность заболевания, а также высокий риск осложнений со стороны жизненно-важных органов делают эту проблему особенно актуальной. В статье подробно описаны факторы, способствующие формированию очага хронического воспаления в миндалинной ткани. Особое место уделено микробиологическим аспектам воспалительного процесса, анатомо-топографическим и физиологическим особенностям небных миндалин, а также их иммунной функции. Описаны гистологические изменения, формирующиеся на фоне длительно текущего хронического воспалительного процесса в миндалинах. Изменения паренхимы миндалин при воспалении могут быть выражены как гиперплазией, так и инволюцией фолликулов с образованием инфильтратов и последующим развитием абсцессов. На заключительных стадиях активного воспалительного процесса соединительная ткань разрастается, замещая лимфоидную ткань. В паратонзиллярной клетчатке и капсуле миндалин также наблюдается разрастание соединительной ткани, которое сопровождается образованием гнездовых инфильтратов вокруг мелких сосудов, наиболее выраженных у верхнего полюса миндалин. В статье затрагивается вопрос классификации заболевания и приводится в пример наиболее удачная классификация хронического тонзиллита (ХТ) Б.С. Преображенского и В.Т. Пальчуна. Согласно этой классификации, выделяют две клинические формы ХТ: простую и токсико-аллергическую двух степеней выраженности. Далее в соответствии с этой классификацией представлены основные принципы лечения. Затем описываются особенности консервативной терапии и преимущества комбинированного растительного лекарственного препарата. В состав этого средства входят корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща, листья грецкого ореха, трава тысячелистника, кора дуба и трава одуванчика лекарственного. Приведенные результаты нескольких клинических исследований препарата свидетельствуют о его положительном влиянии на динамику как клинических, так и микробиологических, иммунологических параметров у пациентов с хроническим тонзиллитом. Все это позволяет рекомендовать этот комбинированный растительный лекарственный препарат для широкого включения в комплексное лечение хронического тонзиллита.

Ключевые слова: хроническое воспаление, хронический тонзиллит, небные миндалины, консервативная терапия, комбинированный растительный лекарственный препарат

Для цитирования: Гуров А.В., Мужичкова А.В., Келеметов А.А. Актуальные вопросы лечения хронического тонзиллита. *Медицинский совет.* 2021;(6):67–73. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-67-73.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical issues in the treatment of chronic tonsillitis

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

Anna V. Muzhichkova¹, ORCID: 0000-0001-5940-9343, touch83@mail.ru

Arslan A. Kelemetov¹, ORCID: 0000-0003-4170-6811, dr.kelemetov@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

Abstract

The article is devoted to the problem of chronic tonsillitis. The widespread prevalence of the disease, as well as the high risk of complications from vital organs, make this problem especially urgent. The article describes in detail the factors contributing to the formation of a focus of chronic inflammation in the amygdala. Special attention is paid to the microbiological aspects of the inflammatory process, anatomical, topographic and physiological features of the tonsils, as well as their immune function. The histological changes that form against the background of a long-term chronic inflammatory process in the tonsils are described. Changes in the parenchyma of the amygdala during inflammation can be expressed both by hyperplasia and by involution of follicles with the formation of infiltrates and the subsequent development of abscesses. In the final stages of an active inflammatory process, connective tissue grows, replacing lymphoid tissue. In the paratonsillar tissue and the capsule of the amygdala, an overgrowth of connective tissue is also observed, which is accompanied by the formation of nested infiltrates around small

vessels, most pronounced at the upper pole of the amygdala. According to this classification, two clinical forms of chemotherapy are distinguished: simple and toxic-allergic of two degrees of severity. Further, in accordance with this classification, the basic principles of treatment are presented. Then the features of conservative therapy and the benefits of the herbal preparation are described. The composition of this drug includes marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark and dandelion herb. The results of several clinical trials of the drug indicate its positive effect on the dynamics of both clinical and microbiological, immunological parameters in patients with chronic tonsillitis. All this allows us to recommend wider inclusion of this combined herbal medicinal product in the complex of treatment of chronic tonsillitis.

Keywords: chronic inflammation, chronic tonsillitis, palatine tonsils, conservative therapy, combined herbal medicinal product

For citation: Gurov A.V., Muzhichkova A.V., Kelemetov A.A. Topical issues in the treatment of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):67–73. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-67-73.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания глотки занимают важное место в ежедневной практике врача-оториноларинголога, а также являются наиболее частой причиной обращения пациентов к врачам других специальностей. В структуре заболеваний глотки воспалительного генеза особая роль принадлежит хроническому тонзиллиту (ХТ). Важность проблемы обусловлена не только широкой распространенностью данной патологии, но и возникновением серьезных осложнений со стороны жизненно важных органов, таких как сердце, почки и суставы. ХТ страдают 12–15% детей и подростков и 4–10% взрослых, причем преимущественно трудоспособного возраста, а по данным комплексной проверки поликлиник Москвы среди заболеваний глотки ХТ встречается в 23,7% случаев [1–4].

Согласно литературным данным, примерно каждый пятый, перенесший ангину, в последующем страдает ХТ, в связи с чем частота его выявляемости не имеет тенденции к снижению, составляя среди взрослых 5–6%, а среди детей – в 2 раза больше. Следует отметить, что у 3% больных, перенесших ангину, развиваются ревматические осложнения, а у больных ревматизмом после ангины в 20–30% случаев формируется порок сердца. При этом у пациентов с ХТ ангина наблюдается в 10 раз чаще, чем у практически здоровых людей, что еще раз подчеркивает актуальность проблемы ХТ [2, 5, 6].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

Говоря о ХТ, следует помнить, что это общее хроническое инфекционно-аллергическое заболевание с местной воспалительной реакцией в небных миндалинах, характеризующееся как очаговая инфекция. Учитывая, что ХТ является очаговой инфекцией, большое значение имеют своевременная диагностика формы заболевания и выбор тактики лечения, что способствует не только повышению качества жизни пациента, но и предупреждению развития метатонзиллярной патологии, а также снижению экономических затрат на лечение, связанных с повторными обращениями к врачу, и уменьшением количества дней нетрудоспособности [3, 7].

В изучении этиологии процесса ведущее место отводится микробиоте лакун и поверхности небных миндалин. Так, в глубине крипт миндалин чаще всего встречается моноинфекция, а на зевной поверхности – полимикробные ассоциации. Чаще всего при бактериологическом исследовании обнаруживают гемолитический стрептококк, зеленящий стрептококк, энтерококк и стафилококк, помимо этого к возбудителям заболевания часто относятся аденовирусы. Важное значение имеют внутриклеточная персистенция указанных возбудителей, а также их способность формировать вокруг себя бактериальные биопленки, защищающие микробы от иммунных воздействий [3, 8, 9].

В качестве основных предпосылок к возникновению и развитию ХТ выступают анатомо-топографические и физиологические особенности небных миндалин – наличие глубоких и извилистых лакун и крипт, что создает благоприятные условия для вегетирования микробиоты, а треугольная складка Гиса, прикрывающая лакуны в области нижнего полюса миндалин, способствует нарушению дренажа и рецидивированию хронического воспаления [10, 11]. Еще одним немаловажным фактором, предрасполагающим к развитию ХТ, является особенность строения покровного эпителия стенок крипт, а именно наличие мелких разрывов с деэпителизацией – участков физиологического ангинозирования. В обнаженную в этих разрывах эпителия лимфатическую ткань миндалин свободно проникают микроорганизмы, что является необходимым механизмом для формирования естественного иммунитета, однако при неблагоприятных условиях это может стать первым этапом развития очага хронической инфекции в небных миндалинах [11].

Нередко причиной возникновения ХТ является снижение общей и местной реактивности организма после перенесенных респираторных вирусных инфекций, переохлаждения, в результате нерационального и несбалансированного питания. К факторам риска развития ХТ можно отнести и наличие очагов воспаления в полости рта, околоносовых пазухах, нарушения анатомии внутриносовых структур, приводящие к стойкому затруднению носового дыхания [10, 12].

Для хронического воспаления небных миндалин характерно ремиттирующее течение: периоды хронического течения со всеми его симптомами периодически

ски (чаще при местном или общем переохлаждении) сменяются обострениями в виде ангины. При таких обострениях (даже слабовыраженных клинически) часто возникают общие осложнения или их обострения.

Миндалины участвуют в общих и местных иммунных реакциях посредством выработки антител при контакте с бактериальным агентом. Лимфоциты, составляющие основную массу паренхимы миндалин, являются также клетками воспаления, поэтому морфологически здоровую ткань трудно отличить от воспаленной [13].

Изменения паренхимы миндалин при воспалении могут быть выражены как гиперплазией, так и инволюцией фолликулов с образованием инфильтратов и последующим развитием абсцессов. На заключительных стадиях активного воспалительного процесса соединительная ткань разрастается, замещая лимфоидную ткань. В паратонзиллярной клетчатке и капсуле миндалин также наблюдается разрастание соединительной ткани, которое сопровождается образованием гнездовых инфильтратов вокруг мелких сосудов, наиболее выраженных у верхнего полюса миндалин [3, 14, 15].

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

Многочисленные классификации ХТ основаны на клинических, патоморфологических и симптоматических признаках (Л.А. Луковский, 1941 г.; В.Ф. Ундрец, 1954 г.; И.Б. Солдатов, 1976 г.). Однако современным представлениям о хронической очаговой инфекции, токсических и иммунных процессах при ХТ наиболее соответствует классификация Б.С. Преображенского 1970 г., несколько измененная и дополненная В.Т. Пальчуновым 1974 г. Согласно этой классификации, выделяют две клинические формы ХТ: простую и токсико-аллергическую двух степеней выраженности [15, 16].

Для **простой формы ХТ** характерно наличие ангин в анамнезе и местных признаков, к которым относят прежде всего жидкий гной или казеозно-гнойные пробки в лакунах миндалин (нередко с запахом). При этом сами миндалины у взрослых, как правило, небольшие, гладкие или с разрыхленной поверхностью. Признак Гизе означает стойкую гиперемию краев небных дужек, признак Зака – отечность краев верхних отделов небных дужек, а признак Преображенского – валикообразное утолщение краев передних небных дужек. Кроме того, часто отмечают сращение и спайки миндалин с дужками и треугольной складкой. Отмечается увеличение отдельных регионарных лимфатических узлов, иногда болезненных при пальпации [3, 15].

При **токсико-аллергической форме (ТАФ) 1-й степени** помимо местных признаков появляются симптомы тонзиллогенной интоксикации: периодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, слабость, разбитость, недомогание, быстрая утомляемость, пониженная трудоспособность, плохое самочу-

ствие. Возможно возникновение периодических болей в суставах, определяются болезненность и увеличение шейных лимфоузлов. Функциональные нарушения сердечной деятельности при этой форме непостоянны, выявляются только в период обострения ХТ и не определяются при объективном обследовании – электрокардиографии (ЭКГ) [10, 11].

ТАФ 2-й степени включает в себя местные и общие признаки ТАФ 1-й степени с более выраженными токсико-аллергическими реакциями, а также обязательное наличие сопряженного заболевания, т.е. имеющего единые с ХТ этиологические и патогенетические факторы: паратонзиллярный абсцесс, парафарингит, гранулезный фарингит, а также общие заболевания: тонзиллогенный сепсис, ревматическую лихорадку, ревмокардит, гломерулонефрит и др. [10, 11].

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

Лечение ХТ непосредственно зависит от конкретной формы заболевания, что диктует необходимость тщательного обследования пациента, учета семейного анамнеза, анализа лабораторных показателей, а также данных инструментальных методов исследования, в комплексе позволяющих провести дифференциальную диагностику и определить тактику лечения для конкретного пациента [17, 18].

Так, при простой форме возможно проведение консервативного лечения, включающего местное воздействие на небные миндалины и общеукрепляющую терапию. Чаще всего в клинической практике используют промывание лакун миндалин. Под визуальным контролем поочередно через каждую лакуну в крипту вводят специальную тонкую канюлю, соединенную со шприцем, и под давлением антисептическим раствором вымывают содержимое лакун. Курс лечения состоит из 10–15 промываний, которые проводят через день.

В курс консервативной терапии входит и физиотерапевтическое лечение. Ультрафиолетовое облучение (УФО) применяют наружным методом (на область регионарных лимфатических узлов) и непосредственно на миндалины через специальный тубус. Курс лечения состоит из 10–15 сеансов. УФО повышает резистентность миндалин, улучшает барьерную функцию, стимулирует местные и общие иммунные процессы, оказывает антибактериальное действие. Воздействие на миндалины и лимфатические узлы вызывает расширение мелких кровеносных сосудов и прилив крови к очагу воспаления.

Эффективность терапии ХТ оценивается по отсутствию или уменьшению числа обострений (ангин), исчезновению или уменьшению выраженности местных признаков, регрессу токсико-аллергических симптомов [10, 11].

При ТАФ 1-й степени лечение также целесообразно начать с курса консервативной терапии, однако

при отсутствии положительного эффекта после 1–2 курсов решают вопрос о хирургическом лечении. Наконец, при ТАФ 2-й степени следует сразу применить радикальное хирургическое лечение – двустороннюю тонзиллэктомию [10, 11]. Вмешательство выполняют под местной анестезией или под интубационным наркозом. Используются различные технологии: традиционное иссечение ножницами и проволочной петлей (это наиболее часто применяемый метод в практике лор-врачей), электрокоагуляция, иссечение с помощью ультразвукового скальпеля, метод термической сварки (применение инфракрасного лазера), вапоризация с помощью углеродного CO₂-лазера, микродебридер, радиочастотная абляция, биполярная радиочастотная абляция (кобляция). Среди осложнений тонзиллэктомии наиболее частым и опасным является кровотечение из тонзиллярных ниш. Поэтому в послеоперационный период важно соблюдать щадящий режим, особенно строгий в первые часы и дни после операции [10, 11, 19].

В связи с этиологическими и патогенетическими особенностями заболевания основа консервативного лечения хронического тонзиллита – это местное воздействие на миндалины и общеукрепляющая терапия. Консервативное лечение хронического тонзиллита должно быть комплексным и этапным с применением медикаментозных препаратов, обладающих антисептическим, противовоспалительным действием, а также стимулирующих иммунную функцию ткани небных миндалин. Таким лекарственным средством является препарат Тонзилгон Н.

Тонзилгон Н – лекарственное средство, в основе которого лежат лечебные свойства 7 лекарственных растений. Фармакологические свойства обусловлены биологически активными веществами, входящими в состав препарата. Тонзилгон Н обладает противовоспалительным и антисептическим действием [20–23]. Активные компоненты входящих в состав препарата ромашки, алтея и хвоща способствуют повышению активности неспецифических факторов защиты организма. Полисахариды, эфирные масла и флавоноиды ромашки, алтея и тысячелистника, танины коры дуба оказывают противовоспалительное действие и способствуют уменьшению отека слизистой оболочки дыхательных путей.

Препарат выпускается в форме капель для приема внутрь и таблеток, покрытых оболочкой, что делает его применение удобным у пациентов разных возрастных групп [24, 25].

Указанные свойства препарата подтверждены в многочисленных исследованиях. Так, О.Ф. Мельников и Д.И. Заболотный на основании проведенных как *in vitro*, так и *in vivo* исследований доказали наличие у фитопрепарата Тонзилгон Н иммуномодулирующих свойств [26]. Эти свойства проявляются в отношении как факторов врожденного (фагоцитоз), так и приобретенного (стимуляция антителогенеза) иммунитета.

В исследовании Г.И. Дрынова была определена эффективность препарата Тонзилгон Н в лечении детей

с ХТ [27]. В исследовании участвовали 162 ребенка в возрасте 3–15 лет. До включения в исследование дети получали по три-четыре курса комплексной терапии в год по поводу обострений ХТ. Продолжительность заболевания составляла от 3 до 5 лет. Пациенты получали препарат Тонзилгон Н в течение 6 мес. по 15–25 капель (в зависимости от возраста) 3 р/день. Через год после начала терапии препаратом Тонзилгон Н у 55 (33,95%) из 162 пациентов лечение было высокоэффективным, т.е. происходило полное купирование симптомов ХТ, у 76 (46,91%) – эффективным: сохранение слабых и редких проявлений тонзиллита. Таким образом, лечение оказалось эффективным у почти 81% детей, которым в результате было отменено решение о тонзиллэктомии. Положительной клинической динамикой соответствовало увеличение абсолютного и относительного значения Т-лимфоцитов (супрессоров и хелперов), что подтверждает иммуномодулирующее действие Тонзилгона Н.

А.В. Гуров и М.А. Юшкина провели исследование эффективности и безопасности препарата Тонзилгон Н в лечении ХТ, в котором оценивалась динамика основных клинических симптомов заболевания. Пациенты получали стандартное лечение (промывание лакун миндалин растворами антисептиков, УФО), а также в комплекс лечения был включен препарат Тонзилгон Н, который назначали внутрь по 25 капель 3 р/сутки за 15 мин. до приема пищи. Курс лечения составил 4 нед. На 28-й день наблюдения большинство обследуемых (90%) пациентов сообщили о полном отсутствии клинических проявлений ХТ. Все пациенты отметили хорошую переносимость препарата, побочных эффектов и аллергических реакций в ходе исследования зафиксировано не было. Авторы делают вывод о высокой клинической эффективности и безопасности препарата и рекомендуют его в качестве комплексной терапии ХТ [28].

В.С. Пискунов и Н.А. Никитин оценили эффективность комплексного лечения ХТ, состоящего из промываний лакун небных миндалин и приема препарата Тонзилгон Н. В контрольной группе пациенты получали только промывания лакун небных миндалин. В основной группе авторами отмечена положительная динамика уже на 4-е ± 1 сутки от начала лечения, в течение 7 ± 1 дней полностью купировались воспалительные явления в глотке, в течение 60 дней после окончания лечения обострения не наступало. Результаты бактериологического исследования микрофлоры демонстрируют более выраженное снижение интенсивности контаминации микроорганизмами слизистой оболочки миндалин и уменьшение числа пациентов – носителей патогенной и условно-патогенной микрофлоры по сравнению с контрольной группой [29]. В исследовании Э.Ф. Фейзуллаева и др., наряду с оценкой эффективности лечения детей препаратом Тонзилгон Н, была изучена динамика активности ферментов антиоксидантной системы. Лечение Тонзилгоном Н проводилось детям с ХТ на фоне стандартной терапии, в то время

как в контрольной группе дети получали только стандартную терапию (промывание лакун миндалин антисептиками, гипосенсибилизирующая терапия, физиопроцедуры). Исследование показало, что помимо высокой терапевтической эффективности предложенной комплексной терапии, с препаратом Тонзилгон Н происходило уменьшение интенсивности процессов перекисного окисления липидов, что усиливало антиоксидантную защиту организма. Предложенная авторами комплексная терапия способствовала практически полному восстановлению, а по ряду параметров достаточно насыщению депо антиоксидантных резервов организма, что, в свою очередь, вело к снижению числа рецидивов заболевания [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, следует отметить, что применение препарата Тонзилгон Н в составе комплексной консервативной терапии ХТ способствует уменьшению числа обострений, исчезновению или значительному уменьшению фарингоскопических признаков заболевания, а также свидетельствует о положительной динамике микробиологических, иммунологических параметров. Поэтому Тонзилгон Н, несомненно, следует включать в схему консервативной терапии ХТ.



Поступила / Received 28.12.2020
Поступила после рецензирования / Revised 20.01.2021
Принята в печать / Accepted 05.02.2021

Список литературы

- Гуров А.В., Аксенова А.В., Гусева О.А. Возможности современных макролидов в предупреждении сопряженных заболеваний при хронической тонзиллярной патологии. В: *Материалы I Петербургского форума оториноларингологов России*. Санкт-Петербург, 17–18 апреля 2012 г. СПб.: Полифорум; 2012. Т. 1, с. 329–333.
- 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;(2):5–12. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/vestnikotorinolaringologii/2012/2/downloads/ru/030042-4668201221>.
- Пальчун В.Т., Крюков А.И., Магомедов М.М. *Оториноларингология*. 4-е изд., М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 592 с.
- Белов В.А., Воропаева Я.В. Возрастные и гендерные особенности распространенности хронического тонзиллита у детей. *Медицинский совет*. 2015;(1):18–21. doi: 10.21518/2079-701X-2015-1-18-21.
- Косьяков 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.
- Hoefakker S., van 't Erve E.H., Deen C., van den Eertwegh A.J., Boersma W.J., Notten W.R., Claassen E. Immunohistochemical Detection of Co-Localizing Cytokine and Antibody Producing Cells in the Extrafollicular Area of Human Palatine Tonsils. *Clin Exp Immunol*. 1993;93(2):223–228. doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb07970.x.
- 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.
- Хараева З.Ф., Азаматова Э.К. Факторы персистенции возбудителей хронических тонзиллитов. В: Ильинских Н.Н. (ред.). *Проблемы и перспективы современной науки*. Томск; 2009. Т. 2(1), с. 234–235. Режим доступа: <http://tele-conf.ru/sborniki-nauchnyih-trudov/sbornik-nauchnyih-trudov-problemy-i-perspektivyi-sovremennoy-nauki-2009-god-tom-2-vyipusk-1.html>.
- Азаматова Э.К., Хараева З.Ф., Мальцева Г.С. Роль персистентных свойств микроорганизмов при хроническом тонзиллите у детей. *Российская оториноларингология*. 2011;(3):3–6. Режим доступа: http://entru.org/files/preview/2011/03/j_rus_LOR_3_2011.pdf.
- Мальцева Г.С. Роль бета-гемолитического стрептококка группы А в тонзиллярной патологии. *Российская оториноларингология*. 2007;(3):131–139. Режим доступа: http://entru.org/files/preview/2007/03/j_rus_LOR_3_2007.pdf.
- Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. *Воспалительные заболевания глотки*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 288 с. Режим доступа: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421437.html>.
- Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. *Оториноларингология*. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 584 с.
- Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(4): 4–9. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ii/2013/4/030042-4668201341>.
- Крюков А.И., Зайратьянц О.В., Царапкин Г.Ю., Ивойлов А.Ю., Кучеров А.Г., Товмасын 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.
- 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.
- Преображенский Б.С., Попова Г.Н. *Ангина, хронический тонзиллит, сопряженные с ними общие заболевания*. М.: Медицина; 1970. 384 с.
- Пальчун В.Т. Классификация и лечебная тактика при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):8–11. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ii/2013/3/030042-4668201332>.
- Крпцова Е.П., Божатова М.Л. Современные возможности антибактериальной терапии у детей с хроническими тонзиллитами. *РМЖ*. 2010;(1):8–10. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/pediatriciya/Sovremennye_vozmoghnosti_antibakterialnoy_terapii_u_detey_s_hronicheskimi_tonzillitami/.
- Пальчун В.Т., Полякова Т.С., Романова О.Н. Лечебно-диагностические подходы к проблеме хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2001;(1):4–7.
- Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А. Особенности неспецифической профилактики и лечения пациентов с обострением хронического тонзиллита. *РМЖ*. 2017;(23):1688–1694. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_nespecificheskoj_profilaktiki_i_lecheniya_pacientov_s_obostreniem_hronicheskogo_tonzillita/.
- Пальчун В.Т., Крюков А.И., Магомедов М.М. (ред.). *Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 224 с. Режим доступа: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434741.html>.
- Селимзянова Л.Р., Вишнёва Е.А., Федосеенко М.В., Промышлова Е.А. Фитотерапия: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(5):488–493. doi: 10.15690/pf.v13i5.1645.
- Miraj S., Alesaeidi S. A Systematic Review Study of Therapeutic Effects of Matricaria Recuita Chamomile (Chamomile). *Electron Physician*. 2016;8(9):3024–3031. doi: 10.19082/3024.
- Дайронас Ж.В., Кулешова С.А., Пшукова И.В. Фитохимическое изучение листьев грецкого ореха как источника антиоксидантного средства. *Химия растительного сырья*. 2010;(4):95–98. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15578097>.
- Куркин В.А., Азнагулова А.В. Фитохимическое исследование надземной части одуванчика лекарственного. *Химия растительного сырья*. 2017;(1):99–105. doi: 10.14258/jcprg.2017011027.
- Мельников О.Ф., Заболотный Д.И. Иммуномодулирующие свойства фитопрепарата Тонзилгон Н. *Здоровья України*. 2006;(5):136–137. Режим доступа: https://bionorica.ru/rep/4_TonzilgonN/1_Pediatrici1_orvi-uchbd/5_Melnikov_Immsv-vafitoprepTonz_2006.pdf.
- Дрынов Г.И. Клинико-иммунологическая характеристика и эффективность консервативного лечения хронического тонзиллита у

- детей. *Здоровья України*. 2013;(4):34–35. Режим доступа: http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2013_Pediatr_4/34-35.pdf.
28. Гуров А.В., Юшкина М.А. Возможности применения препарата Тонзилгон Н в комплексной терапии хронического тонзиллита. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):20–24. doi: 10.26442/20751753.2018.11.000027.
29. 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.
- Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/upload/iblock/f81/f81df-7c75ad00936821b25ce0ac0a598.pdf>.
30. Фейзуллаев Э.Ф., Карпова Е.П., Байкова В.Н. Особенности системы антиоксидантной защиты и ее коррекция у детей с хроническим тонзиллитом. *ПМЖ*. 2009;(4):303–307. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_sistemy_antioksidantnoy_zaschity_i_ee_korrekcija_u_detey_s_hronicheskim_tonzillitom/.

References

- Gurov A.V., Aksenova A.V., Guseva O.A. The Possibilities of Modern Macrolides in the Prevention of Associated Diseases in Chronic Tonsillar Pathology. In: *Proceedings of the 1st St Petersburg Forum of Otorhinolaryngologists of Russia*. 2012 Apr. 17–18; St Petersburg, Russia. St Petersburg: Poliforum; 2012. Vol. 1, pp. 329–333. (In Russ.).
- Pal'chun V. T., Gurov A.V., Aksenova A.V., Guseva O.A. The Modern View of Toxic-Allergic Manifestations of Chronic Tonsillar Pathology, 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://mediasphera.ru/issues/vestnikotorinolaringologii/2012/2/downloads/r/030042-4668201221>.
- Pal'chun V. T., Kryukov A.I., Magomedov M.M. *Otorhinolaryngology*. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 592 p. (In Russ.).
- Belov V.A., Voropaeva Y.V. Age and Gender Characteristics of the Prevalence of Chronic Tonsillitis in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(1):18–21. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-1-18-21.
- Kosyakov S.Y., Agnotoeva I.B., Muldashaeva 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.
- Hoefakker S., van 't Erve E.H., Deen C., van den Eertwegh A.J., Boersma W.J., Notten W.R., Claassen E. Immunohistochemical Detection of Co-Localizing Cytokine and Antibody Producing Cells in the Extrafollicular Area of Human Palatine Tonsils. *Clin Exp Immunol*. 1993;93(2):223–228. doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb07970.x.
- 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.
- Kharayeva Z.F., Azamatova E.K. Factors of Persistence of Pathogens of Chronic Tonsillitis. In: Ilyinskikh N. (ed.). *Issues and Perspectives in Contemporary Science*. Tomsk; 2009. Vol. 2(1), pp. 234–235. (In Russ.) Available at: <http://tele-conf.ru/sborniki-nauchnyih-trudov/sbornik-nauchnyih-trudov-problemy-i-perspektivy-sovremennoy-nauki-2009-god-tom-2-vyipusk-1.html>.
- Azamatova E.K., Kharayeva Z.F., Maltseva G.S. Characteristics of Microbial Properties of Persistence in Children with Chronic Tonsillitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2011;(3):3–6. (In Russ.) Available at: http://entru.org/files/preview/2011/03/j_rus_LOR_3_2011.pdf.
- 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/files/preview/2007/03/j_rus_LOR_3_2007.pdf.
- Pal'chun V. T., Luchikhin L.A., Kryukov A.I. *Inflammatory Diseases of the Pharynx*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 288 p. (In Russ.) Available at: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421437.html>.
- Pal'chun V. T., Magomedov M.M., Luchikhin L.A. *Otorhinolaryngology*. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 584 p. (In Russ.).
- Aznabaeva L.F., Arefeva N.A. Immunological Aspects of Chronic Tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(4):4–9. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/030042-4668201341>.
- Kryukov A.I., Zayrat'yants 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. *Morfologicheskoe vedomosti = Morphological Newsletter*. 2017;25(2):32–36. (In Russ.) doi: 10.20340/mv-mn.17(25).02.05.
- Pal'chun V. T., Gurov A.V., Guseva O.A. The Specific Pathogenetic Features of the Development of Chronic Tonsillar Pathology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;83(2):30–33. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201883230-33.
- Preobrazhenskiy B.S., Popova G.N. *Angina, Chronic Tonsillitis, Related General Diseases*. Moscow: Meditsina; 1970. 384 p. (In Russ.).
- Pal'chun V.T. Classification and Therapeutic Strategy for Chronic Tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(3):8–11. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-4668201332>.
- Karpova E.P., Bozhatova M.L. Modern Possibilities of Antibacterial Therapy in Children with Chronic Tonsillitis. *RMZH = RMJ*. 2010;(1):8–10. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Sovremennye_vozmoghnosti_antibakterialnoy_terapii_u_detey_s_hronicheskimi_tonzillitami.
- Pal'chun V. T., Polyakova T.S., Romanova O.N. Therapeutic and Diagnostic Approaches to the Problem of Chronic Tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2001;(1):4–7. (In Russ.).
- Ryazantsev 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://rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_nespecificheskoy_profilaktiki_i_lecheniya_pacientov_s_obostreniem_hronicheskogo_tonzillita/.
- Pal'chun V. T., Kryukov A.I., Magomedov M.M. (eds). *Guide to Focal Infection in Otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 224 p. (In Russ.) Available at: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434741.html>.
- Selimzianova L.R., Vishneva E.A., Fedoseenko M.V., Promyslova E.A. Phytotherapy: Present State of the Issue. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2016;13(5):488–493. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v13i5.1645.
- Miraj S., Alesaeidi S. A Systematic Review Study of Therapeutic Effects of Matricaria Recuita Chamomile (Chamomile). *Electron Physician*. 2016;8(9):3024–3031. doi: 10.19082/3024.
- Dayronas Zh.V., Kuleshova S.A., Pshukova I.V. Phytochemical Study of Walnut Leaves as a Source of Antioxidants. *Khimija rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of Plant Raw Material*. 2010;(4):95–98. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15578097>.
- Kurkin V.A., Aznagulova A.V. Phytochemical Study of Aerial Parts of Taraxacum Officinale Wigg. *Khimija rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of Plant Raw Material*. 2017;(1):99–105. (In Russ.) doi: 10.14258/jcpm.2017011027.
- Mel'nikov O. F., Zabolotnyy D.I. Immunomodulatory Properties of the Phytopreparation Tonzilgon N. *Zdorov'ya Ukraini = Health of Ukraine*. 2006;(5):136–137. (In Russ.) Available at: https://bionorica.ru/rep/4_TonzilgonN1_Pediatri/1_orvi-u-chbd/5_Melnikov_Immsv-vafitoprepTonz_2006.pdf.
- Drynov G.I. Clinical and Immunological Characteristics and Effectiveness of Conservative Treatment of Chronic Tonsillitis in Children. *Zdorov'ya Ukraini = Health of Ukraine*. 2013;(4):34–35. (In Russ.) Available at: http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2013_Pediatr_4/34-35.pdf.
- Gurov A.V., Yushkina M.A. Opportunities of Tonzilgon N Use in Complex Treatment of Chronic Tonsillitis. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):20–24. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2018.11.000027.
- Piskunov V.S., Nikitin N.A. Experience of the Usage of Tonzilgon N in the Complex Treatment of Chronic Tonsillitis with Irrigations of Palatine Tonsils in Adults. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):48–52. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/upload/iblock/f81/f81df-7c75ad00936821b25ce0ac0a598.pdf>.
- Feyzullayev E.F., Karpova E.P., Baykova V.N. Features of the antioxidant protection system and its correction in children with chronic tonsillitis. *RMZH = RMJ*. 2009;(4):303–307. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_sistemy_antioksidantnoy_zaschity_i_ee_korrekcija_u_detey_s_hronicheskimi_tonzillitami/.

Информация об авторах:

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета и кафедры оториноларингологии имени Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; alex9999@inbox.ru

Мужичкова Анна Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии имени Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; touch83@mail.ru

Келеметов Арслан Алимуратович, аспирант кафедры оториноларингологии имени Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; dr.kelemetov@mail.ru

Information about the authors:

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor of B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; Senior Research Associate, Department of Epidemiology, Methodology and Scientific Forecasting, Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; alex9999@inbox.ru

Anna V. Muzhichkova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; touch83@mail.ru

Arslan A. Kelemetov, Postgraduate Student of B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; dr.kelemetov@mail.ru

Роль интраназальной стероидной терапии в лечении полипозного синусита

В.П. Соболев^{1✉}, ORCID: 0000-0002-7372-3299, sobolev1972@mail.ru

Д.Б. Биданова², ORCID: 0000-0001-5401-4350, alex-bid@mail.ru

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

² Научный центр неврологии; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, д. 14

Резюме

Полипозный риносинусит (ПРС) – это форма хронического риносинусита (ХРС), которая представляет собой гетерогенную группу патологических состояний, в основе которых лежит хронический воспалительный процесс слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), приводящий к формированию полипозной ткани. В большинстве случаев в основе патогенетического механизма ПРС лежит Т2-воспаление. При наличии Т2-ассоциированных состояний течение ПРС, как правило, тяжелое. Основной целью лечения ПРС являются контроль симптомов заболевания, удлинение безрецидивного периода, восстановление аэрации ОНП. Базовая терапия ПРС подразумевает использование интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС), которые оказывают неспецифический противовоспалительный эффект, воздействуя на разные точки патологического воспалительного процесса. Уровень доказательности применения ИнГКС – Ia: препараты включены в российские и зарубежные клинические рекомендации по лечению полипозного риносинусита. ИнГКС обладают высокой топической активностью при небольших дозах стероида. Значимое место среди этой группы препаратов занимает мометазона фуруат, так как он обладает высокой эффективностью, продолжительным лечебным эффектом и оптимальным профилем безопасности. Препарат официально зарегистрирован для лечения ПРС. Длительное применение мометазона фуруата, согласно клиническим наблюдениям, практически не вызывало атрофических изменений слизистой оболочки полости носа.

Он может назначаться длительными курсами на всех этапах лечения ПРС в качестве монотерапии и при комплексном лечении.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, топические кортикостероиды, назальный спрей, мометазона фуруат, противорецидивное лечение

Для цитирования: Соболев В.П., Биданова Д.Б. Роль интраназальной стероидной терапии в лечении полипозного синусита. *Медицинский совет*. 2021;(6):74–80. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-74-80.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of intranasal steroid therapy in the treatment of chronic sinusitis with nasal polyps

Vasilij P. Sobolev^{1✉}, ORCID: 0000-0002-7372-3299, sobolev1972@mail.ru

Darima B. Bidanova², ORCID: 0000-0001-5401-4350, alex-bid@mail.ru

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

² Research Center of Neurology; 14, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russia

Abstract

Polypoid rhinosinusitis (PRS) is a form of chronic rhinosinusitis (CRS), which is a heterogeneous group of pathological conditions based on a chronic inflammatory process of the nasal cavity and paranasal sinuses (PNS), leading to polypoid tissue formation. In most cases, T2-inflammation underlies the pathogenetic mechanism of PRS. In the presence of T2-associated conditions, the course of PRS is usually severe. The main aim of PRS treatment is to control symptoms, prolong the recurrence-free period, and restore the aeration of the PNS. The basic therapy of PRS involves the use of intranasal glucocorticosteroids (InGCS), which have a nonspecific anti-inflammatory effect by acting on different points of the pathological inflammatory process. The level of evidence for the use of InGCS is Ia: the drugs are included in Russian and foreign clinical guidelines for the treatment of polypoid rhinosinusitis. InGCS have high topical activity at low steroid doses. Mometasone furoate has an important place among this group of drugs because of its high efficacy, long-lasting therapeutic effect and optimal safety profile. The drug is officially registered for the treatment of PRS. Long-term use of mometasone furoate has been clinically observed to cause almost no atrophic nasal mucosal changes. It can be administered as monotherapy and in combination therapy over long periods of time in all phases of the treatment of PRS.

Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, topical corticosteroids, nasal spray, mometasone furoate, anti-reductive treatment

For citation: Sobolev V.P., Bidanova D.B. The role of intranasal steroid therapy in the treatment of chronic sinusitis with nasal polyps. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):74–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-74-80.

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

ВВЕДЕНИЕ

Полипозный риносинусит (ПРС) – это форма хронического риносинусита (ХРС), которая представляет собой гетерогенную группу патологических состояний, в основе которых лежит хронический воспалительный процесс слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), приводящий к формированию полипозной ткани. Согласно EPOS 2020, ПРС – хронический двусторонний патологический процесс в ОНП: при эндоскопическом исследовании визуализируются полипы в среднем носовом ходе [2]. По данным литературы, ПРС страдает около 2,7–4% населения земного шара, в России насчитывается около 1,5 млн чел. с ПРС. Мужчины болеют им в 2 раза чаще женщин, нередко он встречается у людей среднего трудоспособного возраста и чаще у курильщиков [3]. EPOS 2020 делит хронический риносинусит на два фенотипа: с полипами (ПРС) и без них [2]. Однако это деление является условным и не объясняет патофизиологического механизма развития ХРС. Выделяют первичный и вторичный ХРС, по распространенности: локализованный и диффузный. ПРС занимает около 25–30% среди ХРС. ПРС по сравнению с другими формами синусита протекает тяжелее [1–5].

ПАТОГЕНЕЗ И ЭТИОЛОГИЯ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Существуют различные теории механизмов развития ПРС, рассматривается роль: инфекционных агентов – бактерий, грибов, вирусов, влияние энтеротоксина В *Staphylococcus aureus* на рост полипов; нарушения аэродинамики полости носа как раздражающего фактора; наследственной предрасположенности; IgE-зависимой аллергической реакции; нарушения метаболизма арахидоновой кислоты; цилиарной дискинезии, кистозного фиброза. Многие авторы придерживаются мнения о многофакторности заболевания как результата неадекватного взаимодействия окружающей среды и биологических процессов в организме [4–8].

Этиология ПРС до сих пор не ясна, однако особое внимание в настоящее время уделяется изучению патофизиологических и морфологических изменений слизистой оболочки носа и ОНП. В зависимости от формы воспаления различают эозинофильную и нейтрофильную инфильтрацию слизистой оболочки, в 90% случаев преобладает эозинофильная инфильтрация ПРС. Различают 3 типа иммунного ответа: 1-й, 2-й и 3-й, из них наиболее изучен 2-й тип воспаления, который лежит в основе Т2-ассоциированных иммуноопосредованных заболеваний. Т2-ассоциированные заболевания – это группа гетерогенных патологических состояний, таких как бронхиальная астма (БА), ПРС, атопический дерматит. Они объединены общими механизмами развития заболевания, ключевую роль в которых играют эозинофилы, IL-4, IL-5, IL-13. [1, 6, 7]. При ПРС в патоло-

гический процесс вовлекаются микроциркуляторное русло, секреторные клетки желез, происходит отек слизистой оболочки, утолщение базального слоя, инфильтрация эозинофилами или нейтрофилами, также в процесс включаются клетки лимфаденоидной ткани. Медиаторы воспаления цитокины приводят к гиперпродукции антител, прежде всего IgE, индукции и усилению воспалительной реакции. Ремоделирование слизистой оболочки носа и ОНП приводит к гиперплазии бокаловидных клеток и нарушению тканевого барьера, формированию и рецидивирующему росту полипов [9–12].

Течение ПРС усугубляется на фоне Т2-ассоциированных состояний. ПРС при БА обнаруживается у 7–15% больных, среди пациентов с БА ПРС встречается в 45–57% случаев, среди них у 14% имеется непереносимость нестероидных противовоспалительных средств. Сочетание ПРС и БА обусловлено общностью строения верхних и нижних дыхательных путей, которые представляют единую структурно-функциональную систему, а также сходным механизмом воспалительной реакции – Т2-воспалением [13–15].

СИМПТОМАТИКА И ДИАГНОСТИКА ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Клинические проявления ПРС включают длительную, в тяжелых стадиях стойкую назальную обструкцию, ринорею, постназальный затек, нарушение обоняния, тяжесть в проекции ОНП. Разрастание полипозной ткани приводит к нарушению функции мерцательного эпителия, вентиляции и дренажа ОНП. Симптомы ПРС способствуют формированию хронической гипоксии, нарушению сна, усталости, развитию психических и когнитивных расстройств, могут требоваться неоднократные хирургические вмешательства, снижается качество жизни [1, 2]. Диагностика ПРС включает оценку жалоб пациента и данных анамнеза, аллергологическое обследование, выявление коморбидных состояний (бронхиальная астма). Эндоскопическое исследование нужно для подтверждения наличия полипов в полости носа. Для оценки размеров полипов клиницистами используется шкала Лунд – Кеннеди (Lund – Kennedy), где 0 – отсутствие полипов, 1 – полипы не достигают до нижней границы средней носовой раковины; 2 – полипы достигают нижней границы средней носовой раковины; 3 – полипы достигают или ниже нижней границы нижней носовой раковины [15]. Градация размеров полипозной ткани необходима для контроля эффективности лечения. С целью определения распространенности полипозного процесса в ОНП проводят лучевую диагностику – мультиспиральную или конусно-лучевую компьютерную томографию ОНП. Гистологическое исследование операционного материала позволяет идентифицировать фенотип ХРС [1, 2, 17, 18]. С помощью лабораторных исследований определяют уровни периостина и IgE, эозинофилов в крови. Сывороточный периостин, эозинофилия являются биомаркерами неблагоприятно-

го ПРС [19–22]. Для определения влияния симптомов ПРС на качество жизни используется визуально-аналоговая шкала (ВАШ), где пациент оценивает тяжесть симптомов заболевания в баллах от 0 до 10. Также в клинической практике используется анкета SNOT-22 [21]. В практике широко используются рекомендации ICAR, где контроль симптомов ПРС и их влияние на качество жизни оцениваются на основании данных эндоскопического и лучевого методов исследования. Однако в настоящее время нет общепринятой классификации тяжести ПРС [1, 2, 11–14].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основной целью лечения ПРС являются контроль симптомов заболевания, удлинение безрецидивного периода, восстановление аэрации ОНП. Лечение ПРС-комплексное, при этом существующие методы позволяют контролировать симптомы заболевания более чем на 60%. В первую очередь для предупреждения обострений и профилактики осложнений с пациентом должна быть проведена беседа о характере течения заболевания, необходимости длительного использования препаратов. Пациент должен избегать воздействия триггерных факторов, таких как табачный дым, аллергены, автомобильные выхлопные газы, химические раздражающие вещества [1].

Медикаментозное лечение воздействует на разные точки патологического воспалительного процесса при ПРС. Базовая терапия ПРС подразумевает использование интраназального глюкокортикостероида (ИнГКС), который оказывает неспецифический противовоспалительный эффект. В ранней неосложненной стадии ПРС может использоваться только один препарат – ИнГКС, дополняют лечение ирригационной терапией солевым раствором. При выраженной назальной обструкции или недостаточной эффективности топического стероида к лечению добавляют короткий курс системной гормональной терапии (уровень доказательности Ia) или антибактериальные препараты по показаниям (уровень доказательности Ib). Системная гормональная терапия рекомендована в качестве предоперационной подготовки (преднизолон, дексаметазон). При неэффективности стандартной терапии показана биологическая терапия, десенситизация низкими дозами аспирина [2]. В 2019 г. на заседании Европейского форума по исследованию и образованию в области аллергии и заболеваний верхних дыхательных путей были определены критерии для применения биологической терапии: T2-воспаление, потребность в системной гормональной терапии в последние 2 года, значительное ухудшение качества жизни, выраженное нарушение обоняния, наличие БА. У пациентов, в анамнезе которых было хирургическое вмешательство, достаточно наличие 3 критериев для назначения биологической терапии, у ранее не оперированных пациентов – 4. Биологическая терапия назначается индивидуально с учетом оценки показаний

и противопоказаний, коморбидного фона [23–25]. В настоящее время в России не зарегистрирован биологический препарат, имеющий показания для лечения ПРС. Хирургическое лечение носит симптоматический характер и направлено на восстановление носового дыхания, обеспечение доступа лекарственного препарата в околоносовые пазухи и дренирования ОНП с максимальным сохранением анатомических структур носа и ОНП. Оно показано в случае выраженной назальной обструкции на фоне недостаточной эффективности медикаментозной терапии. Частота послеоперационных рецидивов остается высокой и достигает 40–50%. Послеоперационный уход зависит от объема вмешательства и должен проводиться максимально щадяще под эндоскопическим контролем, также показано наиболее раннее назначение ИнГКС [2, 26–29].

Препаратами первой линии терапии ПРС являются ИнГКС. Они применяются в качестве монотерапии или в комплексе с другими методами лечения. В ряде многочисленных исследований доказана эффективность ИнГКС для контроля симптомов ПРС и сокращения полипозной ткани. Уровень доказательности применения ИнГКС – Ia, препараты включены в российские и зарубежные клинические рекомендации. ИнГКС обладают высокой топической активностью при небольших дозах стероида. Однако эффект от лечения развивается медленно и становится заметным через 3 нед. после регулярного использования. Побочными эффектами ИнГКС являются сухость слизистой оболочки полости носа, носовые кровотечения, которые проходят после отмены препарата. На территории РФ доступны следующие ИнГКС: беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, флутиказона фураат и мометазона фураат. Значимое место среди этой группы препаратов занимает мометазона фураат (МФ), который обладает достоверной эффективностью, продолжительным лечебным эффектом и оптимальным профилем безопасности. Препарат официально зарегистрирован для лечения ПРС. МФ оказывает выраженное противовоспалительное и противоаллергическое действия, обладает высокой аффинностью к ГКС-рецепторам. Противовоспалительный эффект обусловлен ингибированием IL-1, IL-5, IL-6, фактора некроза опухоли, повышением продукции липомодулина, угнетением синтеза циклических эндопероксидов, простагландинов. МФ уменьшает привлечение эозинофилов, тормозит миграцию макрофагов. Боковая цепь фураатного эфира обеспечивает липофильность, обуславливая высокую проницаемость в слизистую оболочку. В исследованиях фармакодинамики МФ не было выявлено минералокортикоидной активности. Системная биодоступность МФ составляет менее 0,1%, он практически не имеет нежелательных системных реакций, быстро инактивируется. В различных исследованиях МФ не угнетал активность мерцательного эпителия, не вызывал клинически значимых побочных эффектов [26, 31–37].

МЕСТО МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА В ЛЕЧЕНИИ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

В качестве стартовой терапии на ранних стадиях ПРС без выраженной назальной обструкции показано назначение МФ длительными курсами – 6 мес. и более в дозе 400 мкг/сут [2, 38]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что длительное использование МФ способствовало значительному сокращению полипозной ткани, уменьшению выраженности симптомов заболевания [39]. В случае достижения клинической ремиссии возможны снижение дозы назального стероида до 200 мкг/сут или его отмена. При наличии бронхиальной астмы, назальной гиперреактивности, выраженной назальной обструкции или в качестве предоперационной подготовки помимо ИнГКС показано назначение короткого курса системного ГКС [1, 40]. При проведении исследования в течение первых месяцев лечения МФ было отмечено сокращение размеров полипа, что позволило отсрочить хирургическое вмешательство. При применении МФ был достигнут более выраженный эффект в отношении купирования назальных симптомов, чем при применении флутиказона пропионата [41]. В клинических исследованиях МФ показал оптимальный профиль безопасности, хорошую переносимость, отсутствие системного эффекта [39–48]. В проведенном систематическом обзоре было показано, что применение МФ значительно влияло на повышение качества жизни благодаря улучшению носового дыхания и обоняния, а также приводило к уменьшению размеров полипов, заложенности носа и кашля [49].

Хирургическое лечение ПРС показано при наличии obturiruyushchikh полость носа полипов или при недостаточной эффективности базисной терапии и направлено на создание условий для топической терапии. Хирургическое вмешательство должно быть максимально щадящим, малоинвазивным и функциональным. После эндоскопической синусохирургии обязательно назначение ИнГКС, конкретные сроки начала базисной терапии ИнГКС не установлены, но рекомендовано раннее начало (5–7-е сутки). Возможно применение дозировки (400 мкг/сут.) МФ длительным курсом¹ [50–52]. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 162 пациента, оценивалась эффективность МФ после функциональной синусохирургии. Средняя продолжи-

тельность безрецидивного периода в группе пациентов, получавших МФ, составила 173 дня, в группе плацебо – 61 день [41]. Послеоперационное ведение подбиралось индивидуально. В российских и зарубежных исследованиях было показано, что назначение в послеоперационном периоде МФ после заживления раневой поверхности в сочетании с коротким курсом системных кортикостероидов способствовало более быстрому купированию реактивных явлений [51, 52]. Длительное применение МФ, согласно клиническим наблюдениям, практически не вызывало атрофических изменений слизистой оболочки полости носа [39, 41].

В клинической практике накоплен большой опыт применения препарата Назонекс, оригинального лекарственного средства, содержащего МФ, в форме дозированного назального спрея, производства фармацевтической компании «Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия. Назонекс выпускается во флаконах по 60 и 120 доз. При ПРС рекомендуемая терапевтическая доза составляет 2 впрыскивания (по 50 мкг МФ) в каждую половину полости носа 2 раза в день взрослым с 18 лет (суммарная суточная доза – 400 мкг). После уменьшения симптомов заболевания рекомендуется снижение дозы до 2 (по 50 мкг каждое) в каждый носовой ход 1 раз в день (суммарная суточная доза – 200 мкг). Назонекс применяется для лечения не только ПРС, но и аллергического ринита у взрослых и детей с двухлетнего возраста, острого синусита и обострения хронического синусита у взрослых и детей с 12 лет². Дозирующее устройство флакона Назонекс позволяет равномерно распределять препарат на слизистой оболочке полости носа. Клиническими исследованиями доказано, что препарат Назонекс достоверно уменьшал выраженность назальных симптомов ПРС и в некоторых случаях может являться альтернативой хирургическому лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве препарата базовой терапии полипозного риносинусита успешно используется МФ, который обладает выраженной клинической эффективностью, оптимальным профилем безопасности. Мометазона фураат (Назонекс) может назначаться длительными курсами на всех этапах лечения в качестве монотерапии и при комплексном лечении.



Поступила / Received 20.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2021
Принята в печать / Accepted 15.03.2021

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Назонекс®. Режим доступа http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=39c2f782-65b8-430b-a825-c807aa7cb3ba&t=

² Там же.

Список литературы

1. Лопатин А. С. (ред.). *Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения: (клинические рекомендации)*. М.: Практическая медицина; 2014. 64 с. Режим доступа: https://osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf.
2. 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(S29 Suppl.):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
3. Lange V., Holst R., Thilsing T., Baelum J., Kjeldsen A. Quality of Life and Associated Factors in Persons with Chronic Rhinosinusitis in the General Population. *Clin Otolaryngol*. 2013;38(6):474–480. doi: 10.1111/coa.12189.
4. Brescia G., Zanotti C., Parrino D., Barion U., Marioni G. Nasal Polyposis Pathophysiology: Endotype and Phenotype Open Issues. *Am J Otolaryngol*. 2018;39(4):441–444. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.03.020.
5. Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *N Engl J Med*. 2019;381(1):55–63. doi: 10.1056/NEJMcpr1800215.
6. Bradley D.T., Kountakis S.E. Role of Interleukins and Transforming Growth Factor-Beta in Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Laryngoscope*. 2005;115(4):684–686. doi: 10.1097/01.mlg.00000161334.67977.5D.
7. Пискунов Г.З. Клинические фенотипы полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2019;27(4):224–231. doi: 10.17116/rosirino201927041224.
8. Schleimer R.P. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:331–357. doi: 10.1146/annurev-pathol-052016-100401.
9. Крюков А.И., Туровский А.Б., Сединкин А.А. Диагностика и лечение полипозного риносинусита. *ПМЖ*. 2011;(6):377–380. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Diagnostika_i_lechenie_polipoznogo_sinusita/.
10. Newton J.R., Ah-See K.W. A Review of Nasal Polyposis. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(2):507–512. doi: 10.2147/tcrm.s2379.
11. Савлевич Е.Л., Курбачева О.М. Особенности течения полипозного риносинусита в сочетании с аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2019;(20):38–43. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-38-43.
12. Ozturan A., Eygör H., Eygör M., Osma U., Yilmaz M.D., Selcuk O.T. et al. 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.
13. Чичкова Н.В. Бронхиальная астма и полипозный риносинусит: особенности клинического течения и тактика ведения больных. *Астма и аллергия*. 2015;(1):19–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhialnaya-astma-i-polipoznyy-rinosinusit-osobennosti-klinicheskogo-techeniya-i-taktika-vedeniya-bolnyh>.
14. Wu D., Bleier B.S., Li L., Zhan X., Zhang L., Lv Q. et al. 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.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.020.
15. Castillo Vizuete J.A., Sastre J., Del Cuvillo Bernal A., Picado C., Martínez Moragón E., Ignacio García J.M. et al. Asthma, Rhinitis, and Nasal Polyp Multimorbidities. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(3):146–155. doi: 10.1016/j.arbres.2018.09.001.
16. DeConde A. S., Bodner T.E., Mace J.C., Alt J.A., Rudmik L., Smith T.L. Development of a Clinically Relevant Endoscopic Grading System for Chronic Rhinosinusitis Using Canonical Correlation Analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(5):478–485. doi: 10.1002/alr.21683.
17. Stevens W.W., Schleimer R.P., Kern R.C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):565–572. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.012.
18. Kwah J.H., Peters A.T. Nasal polyps and rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):380–384. doi: 10.2500/aap.2019.40.4252.
19. Maxfield A.Z., Landegger L.D., Brook C.D., Lehmann A.E., Campbell A.P., Bergmark R.W. et al. Periostin as a Biomarker for Nasal Polyps in Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(1):181–186. doi: 10.1177/0194599817737967.
20. Le P.T., Soler Z.M., Jones R., Mattos J.L., Nguyen S.A., Schlosser R.J. Systematic Review and Meta-analysis of SNOT-22 Outcomes after Surgery for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;159(3):414–423. doi: 10.1177/0194599818773065.
21. Jankowski R. Eosinophils in the Pathophysiology of Nasal Polyposis. *Acta Otolaryngol*. 1996;116(2):160–163. doi: 10.3109/00016489609137813.
22. Свистушкин В.М., Чичкова Н.В., Пшонкина Д.М. Эозинофилия как предиктор раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения. *Consilium Medicum*. 2019;21(11):34–37. Режим доступа: https://consilium.orscience.ru/archive/2019/tom-21-11-2019/eozinofiliya-kak-prediktor-rannego-retsidiva-polipoznogo-rinosinusita-posle-khirurgicheskogo-lecheniya_63907element.
23. Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., Mullol J., Bjermer L., Bousquet J. et al. EUFOR Consensus on Biologics for CRSwNP with or without Asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312–2319. doi: 10.1111/all.13875.
24. Bachert C., Zhang N., Cavaliere C., Weiping W., Gevaert E., Krysko O. Biologics for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):725–739. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.020.
25. Hoy S.M. Dupilumab: A Review in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Drugs*. 2020;80(7):711–717. doi: 10.1007/s40265-020-01298-9.
26. 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.
27. Georgalas C., Cornet M., Adriaensen G., Reinartz S., Holland C., Prokopakis E., Fokkens W. Evidence-Based Surgery for Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyps. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(4):427. doi: 10.1007/s11882-014-0427-7.
28. Eloy P., Andrews P., Poirrier A.L. Postoperative Care in Endoscopic Sinus Surgery: A Critical Review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25(1):35–42. doi: 10.1097/MO0.0000000000000332.
29. 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.
30. Loftus C.A., Soler Z.M., Koochakzadeh S., Desiato V.M., Yoo F., Nguyen S.A., Schlosser R.J. Revision Surgery Rates in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Meta-Analysis of Risk Factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(2):199–207. doi: 10.1002/alr.22487.
31. Kowalski M.L. Oral and Nasal Steroids for Nasal Polyps. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(3):187–188. doi: 10.1007/s11882-011-0192-9.
32. Tuncer U., Soylu L., Aydoğan B., Karakus F., Akcali C. The Effectiveness of Steroid Treatment in Nasal Polyposis. *Auris Nasus Larynx*. 2003;30(3):263–268. doi: 10.1016/s0385-8146(03)00051-8.
33. Шиленкова В.В. Что мы знаем о безопасности интраназальных кортикостероидов? *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(2):122–126. doi: 10.15690/vsp.v11i2.224.
34. Mygind N., Lund V. Intranasal Corticosteroids for Nasal Polyposis: Biological Rationale, efficacy, and Safety. *Treat Respir Med*. 2006;5(2):93–102. doi: 10.2165/00151829-200605020-00003.
35. Шахова Е.Г. Место топических глюкокортикостероидов в лечении риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(2):70–73. doi: 10.17116/otorino201782270-73.
36. Машкова Т.А., Мальцев А.Б. Объективная оценка эффективности мометазона фуората (нозефрина) при лечении полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2018;26(4):56–59. doi: 10.17116/rosirino20182604156.
37. McDonnell J., Weller K., Pien L.C. Safety of Intranasal Steroids: an Updated Perspective. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(11):69. doi: 10.1007/s11882-020-00960-2.
38. Rudmik L., Soler Z.M. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. *JAMA*. 2015;314(9):926–939. doi: 10.1001/jama.2015.7544.
39. Small C.B., Hernandez J., Reyes A., Schenkel E., Damiano A., Stryzszak P. et al. Efficacy and Safety of Mometasone Furoate Nasal Spray in Nasal Polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1275–1281. doi: 10.1016/j.jaci.2005.07.027.
40. Albidil I., Benitez P., Pujols L., Maldonado M., Bernal-Sprekelsen M., Morello A. et al. Severe Nasal Polyposis and Its Impact on Quality of Life. The Effect of a Short Course of Oral Steroids Followed by Long-Term Intranasal Steroid Treatment. *Rhinology*. 2006;44(1):8–13. Available at: <https://rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=542>.
41. Stjärne P., Mösges R., Jorissen M., Passàli D., Bellussi L., Staudinger H., Danzig M. A Randomized Controlled Trial of Mometasone Furoate Nasal Spray for the Treatment of Nasal Polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(2):179–185. doi: 10.1001/archotol.132.2.179.
42. Кочетков П.А., Лопатин А.С. Использование мометазона фуората в лечении полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2009;(1):28–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13037629&>.
43. Stjärne P., Olsson P., Alenius M. Use of Mometasone Furoate to Prevent Polyp Relapse after Endoscopic Sinus Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(3):296–302. doi: 10.1001/archoto.2009.2.
44. Onrust S.V., Lamb H.M. Mometasone Furoate: A Review of Its Intranasal Use in Allergic Rhinitis. *Drugs*. 1998;56(4):725–745. doi: 10.2165/00003495-199856040-00018.
45. Demoly P. Safety of Intranasal Corticosteroids in Acute Rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2008;29(6):403–413. doi: 10.1016/j.amjoto.2007.11.004.
46. Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Schilder A.G., Burton M.J. Intranasal Steroids versus Placebo or No Intervention for Chronic Rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011996. doi: 10.1002/14651858.CD011996.pub2.
47. Rimmer J., Fokkens W., Chong L.Y., Hopkins C. Surgical versus Medical Interventions for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD006991. doi: 10.1002/14651858.CD006991.pub2.

48. Rot P., Rapiejko P., Jurkiewicz D. Intranasal Steroid Therapy – EPOS 2020. *Otolaryngol Pol.* 2020;74(3):41–49. doi: 10.5604/01.3001.0014.2449.
49. 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.
50. Саватеева Д.М., Кочетков П.А., Лопатин А.С. Влияние хирургического и медикаментозного лечения на состояние обонятельной функции у пациентов с полипозным риносинуситом. *Вестник оториноларингологии.* 2012;77(2):31–35. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/2/030042-4668201226>.
51. Рязанцев С.В., Будковская М.А., Артемьева Е.С., Хамгушкева Н.Н. Полипозный риносинусит: основные аспекты противорецидивной терапии и восстановления носового дыхания. *Медицинский совет.* 2019;(20):13–18. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-13-18.
52. Jorissen M., Bachert C. Effect of Corticosteroids on Wound Healing after Endoscopic Sinus Surgery. *Rhinology.* 2009;47(3):280–286. doi: 10.4193/Rhin08.227.
1. Lopatin A.S. (ed). *Chronic Rhinosinusitis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Principles: (Clinical Recommendations)*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. 64 p. (In Russ.) Available at: https://osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf.
2. 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(S29 Suppl.):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
3. Lange B., Holst R., Thilsing T., Baelum J., Kjeldsen A. Quality of Life and Associated Factors in Persons with Chronic Rhinosinusitis in the General Population. *Clin Otolaryngol.* 2013;38(6):474–480. doi: 10.1111/coa.12189.
4. Brescia G., Zanotti C., Parrino D., Barion U., Marioni G. Nasal Polyposis Pathophysiology: Endotype and Phenotype Open Issues. *Am J Otolaryngol.* 2018;39(4):441–444. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.03.020.
5. Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *N Engl J Med.* 2019;381(1):55–63. doi: 10.1056/NEJMc1800215.
6. Bradley D.T., Kountakis S.E. Role of Interleukins and Transforming Growth Factor-Beta in Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Laryngoscope.* 2005;115(4):684–686. doi: 10.1097/01.mlg.0000161334.67977.5D.
7. Piskunov G.Z. Clinical Phenotypes of Polyposis Rhinosinusitis. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology.* 2019;27(4):224–231. (In Russ.) doi: 10.17116/rosrino201927041224.
8. Schleimer R.P. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:331–357. doi: 10.1146/annurev-pathol-052016-100401.
9. Kryukov A.I., Turovsky A.B., Sedinkin A.A. Diagnostics and Treatment of Polypous Rhinosinusitis. *RMZH = RMI.* 2011;(6):377–380. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Diagnostika_i_lechenie_polipoznogo_sinusita/.
10. Newton J.R., Ah-See K.W. A Review of Nasal Polyposis. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(2):507–512. doi: 10.2147/tcrm.s2379.
11. Savlevich E.L., Kurbacheva O.M. Features of the Course of Polypous Rhinosinusitis Combined with Allergic Rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(20):38–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-38-43.
12. Ozturan A., Eyigor H., Eyigor M., Osmu 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.
13. Chichkova N.V. Bronchial Asthma and Polyposis Rhinosinusitis: Clinical Features and Management Tactics. *Astma i allergiya = Asthma and Allergy.* 2015;(1):19–22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhialnaya-astma-i-polipoznyy-rinosinusit-osobennosti-klinicheskogo-techeniya-i-taktika-vedeniya-bolnyh>.
14. Wu D., Bleier B.S., Li L., Zhan X., Zhang L., Lv Q. et al. 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.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.020.
15. Castillo Vizuete J.A., Sastre J., Del Cuvillo Bernal A., Picado C., Martínez Moragón E., Ignacio García J.M. et al. Asthma, Rhinitis, and Nasal Polyp Multimorbidities. *Arch Bronconeumol.* 2019;55(3):146–155. doi: 10.1016/j.arbres.2018.09.001.
16. DeConde A. S., Bodner T.E., Mace J.C., Alt J.A., Rudmik L., Smith T.L. Development of a Clinically Relevant Endoscopic Grading System for Chronic Rhinosinusitis Using Canonical Correlation Analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(5):478–485. doi: 10.1002/alr.21683.
17. Stevens W.W., Schleimer R.P., Kern R.C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):565–572. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.012.
18. Kwah J.H., Peters A.T. Nasal polyps and rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):380–384. doi: 10.2500/aap.2019.40.4252.
19. Maxfield A.Z., Landegger L.D., Brook C.D., Lehmann A.E., Campbell A.P., Bergmark R.W. et al. Periostin as a Biomarker for Nasal Polyps in Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(1):181–186. doi: 10.1177/0194599817737967.
20. Le P.T., Soler Z.M., Jones R., Mattos J.L., Nguyen S.A., Schlosser R.J. Systematic Review and Meta-analysis of SNOT-22 Outcomes after Surgery for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;159(3):414–423. doi: 10.1177/0194599818773065.
21. Jankowski R. Eosinophils in the Pathophysiology of Nasal Polyposis. *Acta Otolaryngol.* 1996;116(2):160–163. doi: 10.3109/00016489609137813.
22. Svistushkin V.M., Chichkova N.V., Pshonkina D.M. Eosinophilia as a Predictor of Recurrent Course Polypoid Rhinosinusitis after Surgical Treatment. *Consilium Medicum.* 2019;21(11):34–37. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/archive/2019/tom-21-11-2019/eozinofiliya-kak-prediktor-rannego-retsitiva-polipoznogo-rinosinuita-posle-khirurgicheskogo-lecheni_6390/?element.
23. Fokkens WJ., Lund V., Bachert C., Mullol J., Bjermer 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.
24. Bachert C., Zhang N., Cavaliere C., Weiping W., Gevaert E., Krysko O. Biologics for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):725–739. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.020.
25. Hoy S.M. Dupilumab: A Review in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Drugs.* 2020;80(7):711–717. doi: 10.1007/s40265-020-01298-9.
26. Savlevich E.L., Cherenkova V.A., Molodnitskaya 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.
27. Georgalas C., Cornet M., Adriaensens G., Reinartz S., Holland C., Prokopakis E., Fokkens W. Evidence-Based Surgery for Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyps. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(4):427. doi: 10.1007/s11882-014-0427-7.
28. Eloy P., Andrews P., Poirrier A.L. Postoperative Care in Endoscopic Sinus Surgery: A Critical Review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25(1):35–42. doi: 10.1097/MOO.0000000000000332.
29. Savlevich E.L., Egorov V.I., Shachnev K.N., Tatarenko N.G. Analysis of Treatment Regimens for Polyposis Rhinosinusitis in the Russian Federation. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2019;18(1):124–134. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2019-1-124-134.
30. Loftus C.A., Soler Z.M., Koochakzadeh S., Desiato V.M., Yoo F., Nguyen S.A., Schlosser R.J. Revision Surgery Rates in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Meta-Analysis of Risk Factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(2):199–207. doi: 10.1002/alr.22487.
31. Kowalski M.L. Oral and Nasal Steroids for Nasal Polyps. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(3):187–188. doi: 10.1007/s11882-011-0192-9.
32. Tuncer U., Soylu L., Aydogan B., Karakus F., Akcali C. The Effectiveness of Steroid Treatment in Nasal Polyposis. *Auris Nasus Larynx.* 2003;30(3):263–268. doi: 10.1016/s0385-8146(03)00051-8.
33. Shilenkova V.V. What Do We Know about the Safety of Intranasal Corticosteroids? *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2012;11(2):122–126. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v11i2.224.
34. Mygind N., Lund V. Intranasal Corticosteroids for Nasal Polyposis: Biological Rationale, Efficacy, and Safety. *Treat Respir Med.* 2006;5(2):93–102. doi: 10.2165/00151829-200605020-00003.
35. 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.
36. Mashkova T.A., Maltsev A.B. Objective Evaluation of the Efficacy of Mometasone Furoate (Nozefrin) in the Treatment of Polypoid Rhinosinusitis. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology.* 2018;26(4):56–59. (In Russ.) doi: 10.17116/rosrino20182604156.
37. McDonnell J., Weller K., Pien L.C. Safety of Intranasal Steroids: an Updated Perspective. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(11):69. doi: 10.1007/s11882-020-00960-2.
38. Rudmik L., Soler Z.M. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. *JAMA.* 2015;314(9):926–939. doi: 10.1001/jama.2015.7544.
39. Small C.B., Hernandez J., Reyes A., Schenkel E., Damiano A., Stryczak P. et al. Efficacy and Safety of Mometasone Furoate Nasal Spray in Nasal Polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1275–1281. doi: 10.1016/j.jaci.2005.07.027.
40. Alobid I., Benitez P., Pujols L., Maldonado M., Bernal-Sprekelsen M., Morello A. et al. Severe Nasal Polyposis and Its Impact on Quality of Life. The Effect of a Short Course of Oral Steroids Followed by Long-Term Intranasal Steroid Treatment. *Rhinology.* 2006;44(1):8–13. Available at: <https://rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=542>.

41. Stjärne P, Mösges R., Jorissen M., Passali D., Bellussi L., Staudinger H., Danzig M. A Randomized Controlled Trial of Mometasone Furoate Nasal Spray for the Treatment of Nasal Polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(2):179–185. doi: 10.1001/archotol.132.2.179.
42. Kochetkov P.A., Lopatin A.S. Use of Mometasone Furoate in the Treatment of Polyposis Rhinosinuitis. *Rossiiskaya rinologiya = Russian Rhinology.* 2009;(1)28–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13037629&>.
43. Stjärne P, Olsson P., Alenius M. Use of Mometasone Furoate to Prevent Polyp Relapse after Endoscopic Sinus Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(3):296–302. doi: 10.1001/archoto.2009.2.
44. Onrust S.V., Lamb H.M. Mometasone Furoate. A Review of Its Intranasal Use in Allergic Rhinitis. *Drugs.* 1998;56(4):725–745. doi: 10.2165/00003495-199856040-00018.
45. Demoly P. Safety of Intranasal Corticosteroids in Acute Rhinosinuitis. *Am J Otolaryngol.* 2008;29(6):403–413. doi: 10.1016/j.amjoto.2007.11.004.
46. Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Schilder A.G., Burton M.J. Intranasal Steroids versus Placebo or No Intervention for Chronic Rhinosinuitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD011996. doi: 10.1002/14651858.CD011996.pub2.
47. Rimmer J., Fokkens W., Chong L.Y., Hopkins C. Surgical versus Medical Interventions for Chronic Rhinosinuitis with Nasal Polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD006991. doi: 10.1002/14651858.CD006991.pub2.
48. Rot P., Rapiejko P., Jurkiewicz D. Intranasal Steroid Therapy – EPOS 2020. *Otolaryngol Pol.* 2020;74(3):41–49. doi: 10.5604/01.3001.0014.2449.
49. 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.
50. Savvateeva D.M., Kochetkov P.A., Lopatin A.S. The Influence of the Surgical and Medicamental Treatment on the Olfactory Function in the Patients Presenting with Polypous Rhinosinuitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2012;77(2):31–35. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/2/030042-4668201226>.
51. Ryazantsev S.V., Budkovaya M.A., Artemyeva E.S., Khamgushkeeva N.N. Rhinosinuitis with Nasal Polyps: Main Aspects of Anti-Relapse Therapy and Recovery of Nasal Breathing. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(20):13–18. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-13-18.
52. Jorissen M., Bachert C. Effect of Corticosteroids on Wound Healing after Endoscopic Sinus Surgery. *Rhinology.* 2009;47(3):280–286. doi: 10.4193/Rhin08.227.

Информация об авторах:

Соболев Василий Петрович, к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; sobolev1972@mail.ru

Биданова Дарима Буянтуевна, врач-оториноларинголог, Научный центр неврологии; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, д. 14; alex-bid@mail.ru

Information about the authors:

Vasilij P. Sobolev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; sobolev1972@mail.ru

Darima B. Bidanova, Otorhinolaryngologist, Research Center of Neurology; 14, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russia; alex-bid@mail.ru

Фаготерапия при лечении больных респираторной патологией: история, современные аспекты, перспективы

Г.Н. Никифорова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-8617-0179, gn_nik_63@mail.ru

Г.Г. Асриян¹, ORCID: 0000-0002-1694-7333, asriyanganikmd@gmail.com

М.М. Гуркова², mgurkova@micromir.bio

П.С. Артамонова¹, ORCID: 0000-0002-4506-4599, polina_lokshina2901@mail.ru

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

² Научно-производственный центр «Микромир»; 107031, Россия, Москва, Нижний Кисельный пер., д. 5/23, стр. 1

Резюме

Бактериофаги – вирусы, поражающие бактерии, – крупнейшая из известных групп вирусов, которые в своем строении в основном имеют двуцепочечную геномную ДНК, но среди них также встречаются группы с двуцепочечной РНК и одноцепочечными ДНК и РНК. Общая популяция насчитывает примерно 10^{31} – 10^{32} фагов, они играют важнейшую роль в регуляции мирового количества бактерий. Достаточно сложное и многообразное взаимодействие этих представителей микромира продолжается на протяжении всей истории их существования на нашей планете. Вопрос об использовании бактериофагов в лечении пациентов с различными бактериальными инфекциями до настоящего времени остается в полной мере неизученным. Сама идея применения этих микроорганизмов в терапевтических целях берет свое начало со времен Первой мировой войны, когда французский биолог и исследователь Феликс д'Эрелль открыл особый вид «пожирающих бактерии» вирусов, на основе которых им были созданы препараты для лечения больных дизентерией.

На сегодняшний день накоплен достаточно большой клинический опыт использования фаговых препаратов в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного, желудочно-кишечного, урогенитального тракта, а также в терапии и профилактике гнойно-септических процессов и внутрибольничных инфекций.

Слизистая оболочка верхних отделов дыхательных путей является первым рубежом защиты организма от различных респираторных патогенов. Возможность бактериофагов прикрепляться к поверхностному слою слизи – муцину, формируя противобактериальную защиту слизистой оболочки и снижая таким образом уровень колонизации слизи бактериальными патогенами, обуславливает их эффективное использование в лечении и профилактике воспалительных заболеваний лор-органов.

Благодаря уникальным свойствам бактериофагов, особенностям жизнедеятельности и взаимодействия с бактериальной клеткой их применение представляется перспективным для лечения пациентов с инфекционной патологией верхних отделов дыхательных путей.

Ключевые слова: бактериальные инфекции, бактерии, бактериофаги, антибиотики, антибиотикорезистентность

Для цитирования: Никифорова Г.Н., Асриян Г.Г., Гуркова М.М., Артамонова П.С. Фаготерапия при лечении больных респираторной патологией: история, современные аспекты, перспективы. *Медицинский совет.* 2021;(6):83–91. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-83-91.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Phage therapy in the treatment of patients with respiratory pathology: history, modern aspects, prospects

Galina N. Nikiforova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-8617-0179, gn_nik_63@mail.ru

Garik G. Asriyan¹, ORCID: 0000-0002-1694-7333, asriyanganikmd@gmail.com

Marina M. Gurkova², mgurkova@micromir.bio

Polina S. Artamonova¹, ORCID: 0000-0002-4506-4599, polina_lokshina2901@mail.ru

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

² Research and Production Center “Mikromir”; 5/23, Bldg. 1, Nizhny Kiselny Lane, Moscow, 107031, Russia

Abstract

Bacteriophages - viruses infecting bacteria are the largest known group of viruses, which in their structure mainly have double-stranded genomic DNA, but among them there are also groups with double-stranded RNA and single-stranded DNA and RNA. The total population is about 10^{31} – 10^{32} phages, they play an essential role in the regulation of the world's number of bacteria. The rather complex and diverse interaction of these representatives of the microcosm continues throughout the history of their existence on our planet. The question of the use of bacteriophages in the treatment of patients with various bacterial infections still

remains completely unexplored. The very idea of using these microorganisms for therapeutic purposes dates back to the First World War, when the French biologist and researcher Felix d'Hérelle discovered a special type of «bacteria-eating» viruses, on the basis of which he created drugs for the treatment of patients with dysentery.

To date, a fairly large clinical experience has been accumulated in the use of phage preparations in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the respiratory, gastrointestinal, urogenital tract, as well as in the therapy and prevention of purulent-septic processes and nosocomial infections. The mucous membrane of the upper respiratory tract is the first line of defense against various respiratory pathogens. The ability of bacteriophages to attach to the surface layer of mucus - mucin, forming an antibacterial protection of the mucous membrane and thus reducing the level of colonization of mucus by bacterial pathogens, determines their effective use in the treatment and prevention of inflammatory diseases of the upper respiratory tract.

Due to certain unique properties of bacteriophages, peculiarities of vital activity and interaction with a bacterial cell, their use seems to be promising for the treatment of patients with infectious diseases of the upper respiratory tract.

Keywords: bacterial infections, bacteria, bacteriophages, antibiotics, antibiotic resistance

For citation: Nikiforova G.N., Asriyan G.G., Gurkova M.M., Artamonova P.S. Phage therapy in the treatment of patients with respiratory pathology: history, modern aspects, prospects. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(6):83–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-83-91.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы являются простейшими неклеточными биологическими объектами, способными размножаться только в клетках других организмов. Эти самые многочисленные представители жизни на нашей планете широко распространены в природе и могут поражать все виды живых организмов. Вирусы характеризуются рядом уникальных свойств, отличающих их от простейших, грибов, бактерий – микроорганизмов, имеющих клеточное строение. Вирусы не имеют рибосом и цитоплазматических органелл, их воспроизводство обеспечивает клетка-хозяин. Молекула вирусного генома наделена необычайной способностью перестраивать жизнедеятельность клетки таким образом, что она перестает узнавать собственную генетическую информацию и функционирует в соответствии с генетической программой вируса, синтезируя вирусоспецифические молекулы. С этой точки зрения вирусы являются абсолютными генетическими паразитами клетки и содержат нуклеиновую кислоту только одного типа: либо ДНК, либо РНК. Бактериофаги представляют собой вирусы, которые благодаря особенностям своей жизнедеятельности и взаимодействия с бактериальной клеткой могут приводить к ее гибели [1].

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ И РАЗВИТИЯ ФАГОТЕРАПИИ

По современным представлениям, история существования бактериофагов на нашей планете насчитывает более 2 млрд лет, а их общая популяция состоит примерно из 10^{31} – 10^{32} микроорганизмов. Фаги играют важнейшую роль в регуляции количества бактерий в мире, они ответственны за гибель 20–40% морских бактерий ежедневно [2, 3]. Вирулентные бактериофаги вызывают гибель зараженных ими прокариотических клеток, способны в определенных условиях к стремительному, лавинообразному размножению и уничтожению большого количества чувствительных к ним микроорганизмов. Тем не менее эти вирусы стабильно сосуществуют со своими хозяевами практически во всех природных экосистемах, тем самым исключая однозначную интерпретацию

фагов как прямых естественных врагов бактерий. Сосуществование этих биообъектов продолжается на протяжении всей истории их жизни на нашей планете, а взаимодействие и отношения между ними достаточно сложны и многообразны [4].

Учитывая разнообразие бактериофагов, механизмы их взаимодействия с бактериальными клетками могут иметь различные сценарии, однако для всех фагов есть и общие правила существования. Так, являясь облигатными паразитами, бактериофаги не могут осуществлять жизненные функции и размножаться отдельно от бактерии-хозяина. Для поддержания жизнедеятельности первым этапом фаги адсорбируются на поверхности бактериальных клеток. Вирион взаимодействует с рецепторным участком клетки-хозяина и создает устойчивую связь, после чего прикрепление вируса к клетке приобретает необратимый характер. Вторым этапом вирус осуществляет инъекцию своего генетического материала в цитоплазму бактериальной клетки. Как и у всех представителей вирусов, геном бактериофагов представлен в основном двуцепочечной ДНК, но среди них встречаются группы с двуцепочечной РНК и с одноцепочечными ДНК и РНК [5–9]. Для проникновения в клетку фаги используют вирусный лизоцим, локально растворяя клеточную стенку и мембрану бактерий. Дальнейший механизм действия фага зависит от его типа. Различают вирулентные и умеренные бактериофаги. Жизненный цикл вирулентных фагов заключается в выходе зрелых вирионов из клетки в результате ее лизиса после процессов репликации и сборки. Такой вариант жизненного цикла получил название литического. Для умеренных фагов характерен лизогенный жизненный цикл, когда размножение вируса происходит при делении бактерии, за счет фагового генетического материала [10, 11].

Вопрос об использовании бактериофагов с целью лечения больных бактериальными инфекциями до настоящего времени остается открытым и не изученным в полной мере, хотя идея применения этих микроорганизмов в клинике берет свое начало со времен Первой мировой войны, когда французский биолог и исследователь Феликс д'Эрелль открыл особый вид

«пожирающих бактерии» вирусов, на основе которых им были созданы препараты для лечения больных дизентерией [12]. Однако история изучения бактериофагов начинается раньше, с 1896 г., когда британский ученый Эрнест Хэнкин обнаружил, что воды индийских рек Ганг и Джанма обладают антибактериальной активностью [13]. Ученый установил, что в 1 мл воды Ганга на входе в город содержится 100 000 бактерий, в то время как на выходе всего 90. Э. Хэнкин предположил, что в воде содержится неизвестная биологическая субстанция, предупреждающая развитие и распространение холеры. Он установил, что данная сущность легко проходит через фарфоровые фильтры с микропорами, но устраняется при кипячении. Явление самоочищения воды в Ганге в то время не нашло объяснения и получило название «феномен Хэнкина» [14]. В 1917 г. такой же феномен обнаружил грузинский ученый Г.Г. Элиава, наблюдавший очищение воды от возбудителя холеры в воде реки Мтквари [15].

На рубеже XIX и XX вв. Н.Ф. Гамалея опубликовал статью, в которой описал внезапную гибель *Bacillus anthracis* в дистиллированной воде, после чего вода приобрела способность лизировать эти микроорганизмы. Он предположил, что бактерии при распаде образуют литические ферменты, которые специфически действуют на прокариотические клетки того же вида, вызывая их разрушение [16]. Несколько позже английский исследователь и врач Ф. Творт в журнале *Lancet* описал возникновение белых пятен на бактериальном газоне чашек Петри, при детальном исследовании которых были обнаружены погибшие бактерии. Пятна вновь появлялись при перенесении их содержимого на новый бактериальный газон других чашек. Ф. Твортом было выдвинуто 3 гипотезы, объясняющие данное явление, одна из которых предполагала существование вируса, способного вызывать смерть бактерий [17].

Как уже упоминалось, первое использование фагов в качестве лечебных антибактериальных препаратов было предложено Ф. д'Эреллем, который в 1919 г. применил их для лечения тяжелой дизентерии у детей в Парижской больнице. Предварительно препарат ввели самому д'Эреллю и еще нескольким сотрудникам больницы для подтверждения его безопасности, после чего фаги были использованы у трех детей с тяжелой формой дизентерии. Симптомы у пациентов полностью исчезли уже через сутки после введения противодизентерийного бактериофага [18]. За идею применения бактериофагов д'Эрелль был 8 раз номинирован на Нобелевскую премию, но присуждена она ему так и не была. Однако его открытие совершило переворот в медицине, применение бактериофагов в терапевтических целях начало принимать широкие масштабы, достигшие своего пика в 30–40-е гг. прошлого века. В 1921 г. Р. Брюноже и Д. Мэйсин впервые использовали фаги при лечении пациентов со стафилококковой инфекцией. Препараты вводились непосредственно в открытые хирургические раны, инициируя значительную положительную динамику уже через сутки [19]. В 1924 г. в Рио-де-Жанейро началось производство противодизентерийных бактериофа-

гов. В Индии в 1930-е гг. под руководством д'Эрелля были созданы два центра для производства противохолерных бактериофагов, применение которых позволило сократить смертность от данной инфекции до 10%. В Париже до начала Второй мировой войны изготавливались 5 фаговых препаратов против различных бактериальных инфекций, поставщиком этих препаратов являлась существующая и по сей день компания L'Oréal. В 1940-е гг. в США компанией Eli Lilly & Co производилось 7 препаратов бактериофагов для лечения абсцессов, гнойных ран, вагинитов, мастоидитов, острых и хронических инфекций верхних отделов дыхательных путей. Бактериофагами начали лечить буквально все: воспалительные заболевания органа слуха, дыхательной и мочеполовой систем, инфицированные раны, фурункулез, термические поражения кожи, флегмоны и даже сепсис. Появлялись данные об успешном применении фагов в лечении дизентерии, брюшного тифа, холеры и ряда других заболеваний. Бактериофаги наносились непосредственно на пораженные участки, применялись в виде аэрозолей, перорально, на более поздних этапах – внутримышечно, внутривенно, доставлялись непосредственно в перикард и плевральную полость. Повальное увлечение фагами на тот момент происходило на фоне крайне слабого знания как природы и биологии самих фагов, так и особенностей их взаимодействия с бактериальной клеткой [20, 21].

Поскольку увидеть и детально изучить бактериофаги на том уровне развития науки не было возможности, их специфичность и литическая активность оставались неизвестными, а приготовление лекарственной субстанции больше походило на алхимию. По свидетельству самого д'Эрелля, проведенный им однажды анализ 20 препаратов не выявил ни в одном из них присутствие бактериофагов [18]. Фаготерапия оставалась актуальной до открытия антибиотиков. С началом эры антибиотикотерапии, учитывая проблемы с технологией производства, хранения, трудности в изучении биологии бактериофагов и их лечебного действия на организм, фаготерапия была практически предана забвению. Использование антибиотиков обусловило на тот момент наиболее простое и надежное решение большинства клинических задач.

Однако полностью изучение бактериофагов не прекратилось, их разработка и применение в качестве лекарственных препаратов продолжались в Советском Союзе и позднее в Чехии и Польше. Основателем советской школы фаготерапии считается Г. Элиава. С д'Эреллем их связывали не только общие научные интересы, но и дружба. В 1937 г. в Советском Союзе было проведено изучение профилактической эффективности дизентерийного поливалентного бактериофага (50% Shiga, 25% Hiss и 25% Flexner), использование данного препарата позволило в 2 раза снизить заболеваемость дизентерией [22]. В 1939 г. результаты исследования показали значимый лечебный эффект противодизентерийного бактериофага, разработанного Московским институтом вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова [23].

В 1940 г. была разработана «Инструкция по применению бактериофага при лечении ран», которая получила одобрение Главного санитарного управления Красной Армии и в дальнейшем применялась для лечения солдат во время финской и Великой Отечественной войн. В 1941 г. была предложена стратегия борьбы с анаэробными инфекциями, заключающаяся в комбинированном применении бактериофагов и противогангренозной сыворотки, основанная на предположении, что фаговый препарат лизирует бактерии, а сыворотка нейтрализует их токсины [24].

В 1960 г. широкое изучение и производство фагов в СССР прекратились. Однако единичные исследования продолжались, фаготерапия успешно использовалась в лечении ожоговых и постоперационных больных, подавлении и предупреждении вспышек внутрибольничных инфекций, при дизентерии и кишечных дисбиотических состояниях. По данным сравнительного исследования эффективности применения антидизентерийной сыворотки и бактериофагов, проведенного в 1960-х гг., у больных дизентерией детей от 2 до 5 лет серотерапия значительно снижала выраженность интоксикационного синдрома, в то время как фаготерапия лучше купировала повреждение слизистого слоя в толстой кишке [25, 26]. Е.Г. Бабалова и др. в своей работе также применяли фаготерапию у детей, больных дизентерией, демонстрируя высокую эффективность такого лечения [27]. Одним из самых известных случаев использования бактериофагов в СССР был опыт их эффективного применения для профилактики вспышек кишечных инфекций в Узбекистане, заключавшегося в снижении заболеваемости дизентерией и другими острыми кишечными инфекциями в десятки раз [28]. Постепенно исследованием бактериофагов стал заниматься целый ряд советских научных центров. В 1980-е гг. производство лечебных препаратов было налажено в Тбилиси, Уфе, Саратове, Перми, Нижнем Новгороде. В зарубежной литературе признается колоссальная роль СССР и России в развитии фаготерапии. Интерес к ней в мире возрастает в последние десятилетия в связи с широким распространением микробной антибиотикорезистентности. Так, за период 1917–1965 гг. было опубликовано 11 405 научных работ, посвященных бактериофагам, в 1965–2000 гг. их количество возросло до 33 000, а за последние 15 лет эта цифра едва ли не удвоилась.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАГОТЕРАПИИ

В наше время в лечении инфекционных больных используются исключительно фаги, обладающие литическим жизненным циклом, именно для них характерно быстрое бактерицидное действие [29, 30]. В современной медицине применяются т.н. хвостатые фаги – *caudovirales* (tailed phages). Эти вирусы составляют около 96% всех описанных бактериофагов [8]. Хвостатые фаги подразделяются на три семейства:

1) *Podoviridae* – имеющие короткий несократимый хвостовой отросток (хвост);

2) *Siphoviridae* – снабженные длинным несократимым хвостом;

3) *Myoviridae* – обладающие сократимым хвостом.

Фаги способны проникать в микробные ассоциации и разрушать биопленки, открывая доступ к бактериальным клеткам не только себе, но и поставителям клеточного иммунитета – нейтрофилам. Таким образом, можно сделать вывод, что бактериофаги и нейтрофилы могут работать сообща, направляя свои силы на борьбу с бактериальной инфекцией. Эта особенность фагов была продемонстрирована сотрудниками Технологического института Джорджии и затем подтверждена в исследовании на лабораторных мышах, зараженных синегнойной палочкой, вызывавшей острую инфекцию верхних дыхательных путей [31, 32].

На сегодняшний день накоплен достаточно большой клинический опыт использования бактериофагов для лечения гнойно-септических заболеваний, инфекционных поражений кишечника, респираторного и урогенитального трактов. Бактериофаг в комплексе с антибактериальным препаратом фторхинолонового ряда использовался для лечения госпитального сальмонеллеза, что позволило сократить сроки лечения пациентов в 2,5 раза [33]. Фаготерапия широко применяется для лечения пациентов ожоговых отделений: так, добавление в схему терапии таблетированных форм бактериофагов позволило достичь положительной клинической динамики у 92,6% пациентов с ожоговой травмой по сравнению с 42,5% пациентов в контрольной группе [34]. Важным аспектом фаготерапии является возможность ее использования для лечения внутрибольничных инфекций, вызываемых *Pseudomonas aeruginosa*, а также эрадикации метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка [35, 36]. Результаты ряда зарубежных исследований показали определенные перспективы бактериофагов в лечении заболеваний с поражением слизистой оболочки верхних и нижних отделов дыхательных путей. Возможные способы применения фаговых препаратов весьма разнообразны и предполагают местное использование в виде различных аэрозолей, растворов и гелей, а также пероральный, подкожный, внутримышечный и внутрибрюшинный варианты введения [37].

Слизистая оболочка верхних отделов дыхательных путей является первым рубежом защиты организма от различных респираторных патогенов. Научные исследования показали возможность бактериофагов прикрепляться к поверхностному слою слизи – муцину, формируя противобактериальную защиту слизистой оболочки и снижая таким образом уровень колонизации слизи бактериальными патогенами [38–40].

Препараты бактериофагов демонстрируют эффективность в лечении и профилактике воспалительных заболеваний лор-органов. По данным литературы, фаготерапия успешно применяется у пациентов с хроническим тонзиллитом, авторы отмечают снижение степени высеваемости с поверхности небных миндалин золотистого стафилококка [41]. Внутрипазушное введе-

ние пиобактериофага применяется у больных риносинуситом, в результате снижается интенсивность воспалительных реакций и наблюдается восстановление иммунного ответа со стороны слизистой оболочки полости носа [42].

Условиями успешного использования бактериофагов в клинической практике является правильная методика применения и составления фагопрепарата, что лежит в основе деятельности научно-производственного центра «Микромир» (НПЦ «Микромир»). Основной концепцией центра являются экологичное воздействие на микробиом человека и стабилизация динамического равновесия микробиоценоза того или иного биотопа путем воздействия на него фагов.

Бактериофаги являются естественной частью микроэкологии слизистых оболочек, которые рассматриваются сотрудниками НПЦ «Микромир» как основное место применения препаратов. Для создания и производства таких средств используются уникальные методики поиска и выделения новых бактериофагов из природной среды в условиях сертифицированных бактериологических и вирусологических лабораторий, а также производственного корпуса, организованного в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики GMP. Производство и разработка качественных фаготерапевтических средств НПЦ «Микромир» основываются на следующих строгих критериях отбора бактериофагов.

1. Препарат должен включать в состав строго вирулентные фаги с широким литическим спектром по отношению к штаммам конкретного патогена.
2. Все фаги, входящие в состав препарата, не должны взаимодействовать с представителями нормального микробиома.
3. Препарат должен включать несколько видов вирусов, которые существенно отличаются друг от друга по специфике взаимодействия с клеткой-мишенью.
4. Препарат должен подавлять большинство представленных в биотопе бактерий.
5. Состав препарата должен актуализироваться каждые 2–3 мес. с учетом особенностей микробного пейзажа биотопа.

На основании вышеуказанного методологического подхода вирусологами НПЦ «Микромир» успешно разработаны фаговые препараты для профилактики и лечения воспалительных заболеваний, одним из которых является гель «Отофаг».

Первым этапом при конструировании препарата исследователи выбрали форму, в которой бактериофаги длительно сохраняют свою активность и не вызывают аллергических реакций. После серии проведенных экспериментов была выбрана удобная для применения форма геля с нейтральным pH. На основе клинического материала, полученного от пациентов с заболеваниями лор-органов, были выявлены особенности микробного пейзажа и проанализирован его состав. В результате исследований было показано, что в инфекционном процессе принимает участие ассоциация микроорганизмов.

На основе полученных данных сотрудниками НПЦ «Микромир» был определен перечень бактерий, наиболее часто присутствующих в клинических материалах пациентов с воспалением верхних отделов дыхательных путей и уха. После поиска и проверки эффективности 2–3 видов бактериофагов к каждой из бактерий, составляющей микрорейс биотопа, был сконструирован препарат на основе 32 видов вирулентных бактериофагов, подавляющих рост следующих патогенных бактерий: *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria spp.*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

Гель «Отофаг» может применяться не только с целью профилактики бактериальных воспалительных заболеваний уха, носа и околоносовых пазух, глотки, а также других острых респираторных заболеваний, но и для профилактики бактериальных осложнений при хирургических вмешательствах на лор-органах. В 2015 г. были опубликованы клинические рекомендации «Санация носителей золотистого стафилококка среди медицинского персонала с помощью гигиенического средства «Отофаг»» [43]. Эффективность и безопасность применения данного препарата была также продемонстрирована в терапии беременных пациенток с риносинуситом. В результате лечения у наблюдаемых были отмечены снижение количества патогенных бактерий в отделяемом из полости носа и субъективное улучшение состояния. Обращает на себя внимание отсутствие побочных эффектов как у самих женщин, так и у плодов [44].

Разработки НПЦ «Микромир» также включают в себя препараты для лечения и профилактики урогенитальных инфекций («Урофаг»), воспалительных заболеваний кожи («Фагодерм»), инфекционных заболеваний половых органов («Фагогин»), для лечения и профилактики воспалительных заболеваний полости рта («Фагодент»).

Препараты бактериофагов и сами фаги обладают рядом важных свойств. Так, они:

- абсолютно безопасны и нетоксичны для человека, не имеют противопоказаний к применению, могут быть использованы в сочетании с любыми другими лекарственными средствами, в т. ч. у беременных женщин, кормящих матерей и у детей любого возраста, включая недоношенных;
- являются высокоспецифичными, в то время как антибиотики поражают бактерии без какой-либо специфичности, вызывая угнетение нормального микробиома, и приводят к формированию лекарственной резистентности;
- являются саморегулирующимися организмами. Когда все бактерии поражены, количество бактериофагов начинает уменьшаться. В отсутствие бактерий, необходимых для размножения, бактериофаги быстро удаляются из организма;
- эффективны в монотерапии, но могут быть также использованы и в комбинации с антибиотиками;

■ постоянно обогащаются новыми фаговыми клонами, что позволяет им соответствовать современной этиологии заболеваний;

■ являются высокостабильными и могут храниться в течение длительного периода времени;

■ имеют историю успешного использования в ограниченных масштабах в различных частях мира.

Антибиотики усиливают защитную функцию организма, действуя во время продвинутой и острой фаз инфекционного процесса. При рациональном выборе антибактериальные препараты оказывают заметный и быстрый лечебный эффект, уничтожая не только патогенные микроорганизмы, но и представителей нормобиома.

Применение бактериофагов – один из перспективных способов усиления защитной системы организма. Клиническая практика показывает, что использование препаратов на основе вирулентных фагов эффективно как с целью профилактики, так и на всех этапах развития инфекционного процесса [45, 46].

Улучшая приспособительную функцию организма, бактериофаги ограничивают рост патогенов и не затрагивают представителей нормального микробиома. Таким образом, применение бактериофагов в лечении заболеваний верхних дыхательных путей является перспективным, а в некоторых случаях может стать альтернативой антибиотикотерапии или же применяться в комбинации с ней. Возможность замещения антибиотиков препаратами фагов в случае, когда применение первых необосно-

ванно, поможет снизить частоту и риск развития антибиотикорезистентности [47, 48].

Применение комплексных средств с бактериофагами оправдано у пациентов:

■ имеющих противопоказания к применению антибиотиков или установленную поливалентную устойчивость к ним;

■ ожидающих результатов бактериального исследования, в состоянии которых нет угрозы жизни;

■ после или во время проведения курса антибиотикотерапии;

■ с хроническими заболеваниями.

Бактериофаги могут использоваться в качестве препаратов первого выбора в случае эмпирического назначения терапии бактериальной инфекции [49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фаготерапия займет подходящее ей место в арсенале врачей, когда произойдет смена основной парадигмы антиинфекционной терапии – необходимость поддержания гомеостаза холобионта, когда будут разработаны методики оценки стабильности микробиома (резистентности колонизации), а произведенные в соответствии с надлежащей производственной практикой GMP средства с бактериофагами будут рассматриваться как средства экологической коррекции микробиома, а не последней надежды. 

Поступила / Received 18.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2021

Принята в печать / Accepted 15.03.2021

Список литературы

1. Tikunova N.V., Vlassov V.V. Bacteriophages: The Enemies of Our Enemies. *Science first hand*. 2013;(3):30–41. Available at: <https://scfh.ru/en/papers/bacteriophages-the-enemies-of-our-enemies/>.
2. Захаренко С.М. Бактериофаги: современные аспекты применения, перспективы на будущее. *Медицинский совет*. 2013;(10):72–75. doi: 10.21518/2079-701X-2013-10-72-75.
3. Wittebole X., De Roock S., Opal S.M. A Historical Overview of Bacteriophage Therapy as an Alternative to Antibiotics for the Treatment of Bacterial Pathogens. *Virulence*. 2014;5(1):226–235. doi: 10.4161/viru.25991.
4. Skurnik M., Strauch E. Phage Therapy: Facts and Fiction. *Int J Med Microbiol*. 2006;296(1):5–14. doi: 10.1016/j.ijmm.2005.09.002.
5. Головин С. Бактериофаги: убийцы в роли спасителей. *Наука и жизнь*. 2017;(6):26–33. Режим доступа: <https://nkj.ru/archive/articles/31498/>.
6. Young R. Bacteriophage Lysis: Mechanism and Regulation. *Microbiol Rev*. 1992;56(3):430–481. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372879/>.
7. Guttman B., Raya R., Kutter E. Basic Phage Biology. In: Kutter E., Sulakvelidze A. (eds). *Bacteriophages: Biology and Applications*. Boca Raton, London, New York, Washington, D. C.: CRC Press; 2005, pp. 29–66. Available at: https://academia.edu/26970745/BACTERIOPHAGES_Biology_and_Applications.
8. Schappert S.M., Burt C.W. Ambulatory Care Visits to Physician Offices, Hospital Outpatient Departments, and Emergency Departments: United States, 2001–02. *Vital Health Stat 13*. 2006;(159):1–66. Available at: https://cdc.gov/nchs/data/series/sr_13/sr13_159.pdf.
9. Майская Л.М., Дарбеева О.С., Парфенюк Р.Л. Методика определения фагочувствительности штаммов, выделенных от больных, к препаратам бактериофагов. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2003;(2):22–23.
10. Viertel T.M., Ritter K., Horz H.P. Viruses versus Bacteria—Novel Approaches to Phage Therapy as a Tool against Multidrug-Resistant Pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(9):2326–2336. doi: 10.1093/jac/dku173.
11. Schuch R., Fischetti V.A., Nelson D.C. A Genetic Screen to Identify Bacteriophage Lysins. *Methods Mol Biol*. 2009;502:307–319. doi: 10.1007/978-1-60327-565-1_18.
12. Häusler T. *Viruses vs. Superbugs: A Solution to the Antibiotics Crisis?* New York: MacMillan; 2008. 292 p.
13. Abedon S.T., Thomas-Abedon C., Thomas A., Mazure H. Bacteriophage Prehistory: Is or Is Not Hankin, 1896, A Phage Reference? *Bacteriophage*. 2011;1(3):174–178. doi: 10.4161/bact.1.3.16591.
14. Adhya S., Merril C. The Road to Phage Therapy. *Nature*. 2006;443(7113):754–755. doi: 10.1038/443754a.
15. Cisek A.A., Dąbrowska I., Gregorczyk K.P., Wyżewski Z. Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years after the Discovery of Bacteriophages. *Curr Microbiol*. 2017;74(2):277–283. doi: 10.1007/s00284-016-1166-x.
16. Гамалея Н.Ф. Бактериолизины – ферменты, разрушающие бактерии. *Русский архив патологии*. 1898;(6):607–613.
17. Twort F. An Investigation on the Nature of Ultramicroscopic Viruses. *Lancet*. 1915;(11):1241. doi: 10.1016/S0140-6736(01)20383-3.
18. Summers W.C. *Felix d'Herelle and the Origins of Molecular Biology*. 2nd ed. Yale New Haven, CT: Yale University Press; 1999. 248 p.
19. Bruynoghe R., Maisin J. Essais de therapeutique au moyen du bacteriophage du staphylocoque. *Comptes Rendus Biologies*. 1921;(85):1120–1121. (In French).
20. Barr J.J., Auro R., Sam-Soon N., Kassegne S., Peters G., Bonilla N. et al. Subdiffusive Motion of Bacteriophage in Mucosal Surfaces Increases the Frequency of Bacterial Encounters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(44):13675–13680. doi: 10.1073/pnas.1508355112.

21. Каттер Э., Сулаквелидзе А. (ред.). *Бактериофаги. Биология и практическое применение*. М.: Научный мир; 2012. 640 с.
22. Díaz-Muñoz SL, Koskella B. Bacteria-Phage Interactions in Natural Environments. *Adv Appl Microbiol*. 2014;89:135–183. doi: 10.1016/B978-0-12-800259-9.00004-4.
23. Sulakvelidze A. Bacteriophage: A New Journal for the Most Ubiquitous Organisms on Earth. *Bacteriophage*. 2011;1(1):1–2. doi: 10.4161/bact.1.1.15030.
24. Furfaro L.L., Payne M.S., Chang B.J. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:376. doi: 10.3389/fcimb.2018.00376.
25. Крылов В.Н. Фаготерапия с точки зрения генетики бактериофага. *Генетика*. 2001;37(7):869–887.
26. Gutiérrez B., Domingo-Calap P. Phage Therapy in Gastrointestinal Diseases. *Microorganisms*. 2020;8(9):1420. doi: 10.3390/microorganisms8091420.
27. Roach D.R., Leung C.Y., Henry M., Morello E., Singh D., Di Santo J.P. et al. Synergy between the Host Immune System and Bacteriophage Is Essential for Successful Phage Therapy against an Acute Respiratory Pathogen. *Cell Host Microbe*. 2017;22(1):38.e4–47.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.06.018.
28. Бабалова Е.Г., Катсиладзе К.Т., Сакварелидзе Л.А. Профилактические дозы сухого дизентерийного бактериофага. *Журнал микробиологии*. 1968;(2):143–145.
29. Torres-Barceló C., Hochberg M.E. Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics. *Trends Microbiol*. 2016;24(4):249–256. doi: 10.1016/j.tim.2015.12.011.
30. Зефирова Т.П., Попова В.М., Жиленков Е.Л., Лищук О.В. Микроэкология фагов: политический экскурс. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2018;(2):111–117. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37010012>.
31. Бондаренко В.М. Клинический эффект и пути рационального использования лечебных бактериофагов в медицинской практике. *Журнал инфектологии*. 2014;3(3):15–19. doi: 10.22625/2072-6732-2011-3-35-15-19.
32. Leung C.Y.J., Weitz J.S. Modeling the Synergistic Elimination of Bacteria by Phage and the Innate Immune System. *J Theor Biol*. 2017;429:241–252. doi: 10.1016/j.jtbi.2017.06.037.
33. Трунилина Р.А., Акимкин В.Г., Шахлин Е.В. Использование сальмонеллезного бактериофага у больных нозокомиальным сальмонеллезом в хирургических отделениях. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2010;(2):34–38. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-salmonelleznogo-bakteriofaga-u-bolnyh-nozokomialnym-salmonellezom-v-hirurgicheskikh-otdeleniya>.
34. Лазарева Е.Б., Смирнов С.В., Хватов В.Б., Спиридонова Г.Г. Эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговой травмой. *Антибиотики и химиотерапия*. 2001;46(1):10–14.
35. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Кафтырева Л.А., Бойцов А.Г., Акимкин В.Г., Долгий А.А. и др. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемиологической практике. Федеральные клинические рекомендации. М.: НП «НАСКИ»; 2014. 39 с. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=3378&download=1>.
36. Бондаренко А.В., Ларина Т.А., Богомолова Н.С., Большаков Л.В. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с рубцовым стенозом трахеи на основе микробиологического мониторинга. *Антибиотики и химиотерапия*. 2005;50(2–3):42–47.
37. Rotman S.G., Sumrall E., Ziadlou R., Grijpma D.W., Richards R.G., Eglin D., Moriarty T.F. Local Bacteriophage Delivery for Treatment and Prevention of Bacterial Infections. *Front Microbiol*. 2020;11:538060. doi: 10.3389/fmicb.2020.538060.
38. Barr J.J., Auro R., Furlan M., Whiteson K.L., Erb M.L., Pogliano J. et al. Bacteriophage Adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(26):10771–10776. doi: 10.1073/pnas.1305923110.
39. Zelasko S., Gorski A., Dabrowska K. Delivering Phage Therapy per os: Benefits and Barriers. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(2):167–179. doi: 10.1080/14787210.2017.1265447.
40. Matsuzaki S., Rashed M., Uchiyama J., Sakurai S., Ujihara T., Kuroda M. et al. Bacteriophage Therapy: A Revitalized Therapy against Bacterial Infectious Diseases. *J Infect Chemother*. 2005;11(5):211–219. doi: 10.1007/s10156-005-0408-9.
41. Худогонова З.П., Евстропов А.Н., Васильева Н.Г., Рышма М.А., Подволоцкая И.В., Шоларь М.В. Эффективность использования стафилококкового бактериофага в топической терапии хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*. 2011;(6):176–179. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17284354>.
42. Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Ворошилова Н.Н., Султанов Н.М. Сравнительное изучение влияния способов лечения на состояние местного иммунитета слизистых оболочек носа больных хроническим гнойным риносинуситом. *Фундаментальные исследования*. 2007;(4):49. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9954310>.
43. Лазарева Л.А., Дорофеева Ю.И., Скибицкий В.В., Раевская О.Н. Бремя ответственности: дышать за двоих. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2017;(4):55–62. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36852158>.
44. Любасовская Л.А., Припутневич Т.В., Родченко Ю.В., Чубаров В.В., Мелкумян А.Р., Попова В.М., Тимофеева Л.А. Санация носителей золотистого стафилококка среди медицинского персонала с помощью гигиенического средства «Отофаг» (ООО НПЦ «МикроМир», Россия). *Клинические рекомендации*. М.: НЦАГиП имени В.И. Кулакова; 2015. 20 с. Режим доступа: <https://docplayer.ru/71561250-Sanaciya-nositeley-zolotistogo-stafilokokka-sredi-meditsinskogo-personala-s-pomoshchuy-gigienicheskogo-sredstva-otofag.html>.
45. Malik D.J., Sokolov I.J., Vinner G.K., Mancuso F., Cinquerrui S., Vladislavljevic G.T. et al. Formulation, Stabilisation and Encapsulation of Bacteriophage for Phage Therapy. *Adv Colloid Interface Sci*. 2017;249:100–133. doi: 10.1016/j.cis.2017.05.014.
46. Dąbrowska K., Abedon S.T. Pharmacologically Aware Phage Therapy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Obstacles to Phage Antibacterial Action in Animal and Human Bodies. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2019;30;83(4):e00012–e00019. doi: 10.1128/MMBR.00012-19.
47. Nilsson A.S. Pharmacological Limitations of Phage Therapy. *Ups J Med Sci*. 2019;124(4):218–227. doi: 10.1080/03009734.2019.1688433.
48. Torres-Barceló C., Hochberg M.E. Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics. *Trends Microbiol*. 2016;24(4):249–256. doi: 10.1016/j.tim.2015.12.011.
49. Tagliaferri T.L., Jansen M., Horz H.P. Fighting Pathogenic Bacteria on Two Fronts: Phages and Antibiotics as Combined Strategy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:22. doi: 10.3389/fcimb.2019.00022.
50. Hesse S., Adhya S. Phage Therapy in the Twenty-First Century: Facing the Decline of the Antibiotic Era; Is It Finally Time for the Age of the Phage? *Annu Rev Microbiol*. 2019;73:155–174. doi: 10.1146/annurev-micro-090817-062535.

References

1. Tikunova N.V., Vlassov V.V. Bacteriophages: The Enemies of Our Enemies. *Science first hand*. 2013;(3):30–41. Available at: <https://scfh.ru/en/papers/bacteriophages-the-enemies-of-our-enemies/>.
2. Zakharenko S.M. Bacteriophages: Present and Future Aspects of Use. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(10):72–75. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-10-72-75.
3. Wittebole X., De Roock S., Opal S.M. A Historical Overview of Bacteriophage Therapy as an Alternative to Antibiotics for the Treatment of Bacterial Pathogens. *Virulence*. 2014;5(1):226–235. doi: 10.4161/viru.25991.
4. Skurnik M., Strauch E. Phage Therapy: Facts and Fiction. *Int J Med Microbiol*. 2006;296(1):5–14. doi: 10.1016/j.ijmm.2005.09.002.
5. Golovin S. Bacteriophages: Killers as Saviors. *Nauka i zhizn' = Science and Life*. 2017;(6):26–33. (In Russ.) Available at: <https://njk.ru/archive/articles/31498/>.
6. Young R. Bacteriophage Lysis: Mechanism and Regulation. *Microbiol Rev*. 1992;56(3):430–481. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372879/>.
7. Guttman B., Raya R., Kutter E. Basic Phage Biology. In: Kutter E., Sulakvelidze A. (eds.). *Bacteriophages: Biology and Applications*. Boca Raton, London, New York, Washington, D. C.: CRC Press; 2005, pp. 29–66. Available at: https://academia.edu/26970745/BACTERIOPHAGES_Biology_and_Applications.
8. Schappert S.M., Burt C.W. Ambulatory Care Visits to Physician Offices, Hospital Outpatient Departments, and Emergency Departments: United

- States, 2001-02. *Vital Health Stat* 13. 2006;(159):1–66. Available at: https://cdc.gov/nchs/data/series/sr_13/sr13_159.pdf.
9. Mayskaya L.M., Darbeeva O.S., Parfenyuk R.L. Method for Determining the Phagosensitivity of Strains Isolated from Patients to Bacteriophage Preparations. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2003;(2):22–23. (In Russ.).
 10. Viertel T.M., Ritter K., Horz H.P. Viruses versus Bacteria—Novel Approaches to Phage Therapy as a Tool against Multidrug-Resistant Pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(9):2326–2336. doi: 10.1093/jac/dku173.
 11. Schuch R., Fischetti V.A., Nelson D.C. A Genetic Screen to Identify Bacteriophage Lysins. *Methods Mol Biol*. 2009;502:307–319. doi: 10.1007/978-1-60327-565-1_18.
 12. Häusler T. *Viruses vs. Superbugs: A Solution to the Antibiotics Crisis?* New York: MacMillan; 2008. 292 p.
 13. Abedon S.T., Thomas-Abedon C., Thomas A., Mazure H. Bacteriophage Prehistory: Is or Is Not Hankin, 1896, A Phage Reference? *Bacteriophage*. 2011;1(3):174–178. doi: 10.4161/bact.1.3.16591.
 14. Adhya S., Merrill C. The Road to Phage Therapy. *Nature*. 2006;443(7113):754–755. doi: 10.1038/443754a.
 15. Cisek A.A., Dąbrowska I., Gregorczyk K.P., Wyżewski Z. Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years after the Discovery of Bacteriophages. *Curr Microbiol*. 2017;74(2):277–283. doi: 10.1007/s00284-016-1166-x.
 16. Gamaley N.F. Bacteriolysins Are Enzymes That Destroy Bacteria. *Russkiy arhiv patologii = Russian Archive of Pathology*. 1898;(6):607–613. (In Russ.).
 17. Twort F. An Investigation on the Nature of Ultramicroscopic Viruses. *Lancet*. 1915;(11):1241. doi: 10.1016/S0140-6736(01)20383-3.
 18. Summers W.C. *Felix d'Herelle and the Origins of Molecular Biology*. 2nd ed. Yale New Haven, CT: Yale University Press; 1999. 248 p.
 19. Bruynoghe R., Maisin J. Essais de therapeutique au moyen du bacteriophage du staphylocoque. *Comptes Rendus Biologies*. 1921;(85):1120–1121. (In French).
 20. Barr J.J., Auro R., Sam-Soon N., Kassegne S., Peters G., Bonilla N. et al. Subdiffusive Motion of Bacteriophage in Mucosal Surfaces Increases the Frequency of Bacterial Encounters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(44):13675–13680. doi: 10.1073/pnas.1508355112.
 21. Kutter E., Sulakvelidze A. (eds). *Bacteriophages: Biology and Applications*. Moscow: Nauchnyy mir; 2012. 640 p. (In Russ.).
 22. Diaz-Muñoz S.L., Koskella B. Bacteria-Phage Interactions in Natural Environments. *Adv Appl Microbiol*. 2014;89:135–183. doi: 10.1016/B978-0-12-800259-9.00004-4.
 23. Sulakvelidze A. Bacteriophage: A New Journal for the Most Ubiquitous Organisms on Earth. *Bacteriophage*. 2011;1(1):1–2. doi: 10.4161/bact.1.1.15030.
 24. Furfaro L.L., Payne M.S., Chang B.J. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:376. doi: 10.3389/fcimb.2018.00376.
 25. Krylov V.N. Phage Therapy from the Point of View of Bacteriophage Genetics. *Genetika = Genetics (Russia)*. 2001;37(7):869–887. (In Russ.).
 26. Gutiérrez B., Domingo-Calap P. Phage Therapy in Gastrointestinal Diseases. *Microorganisms*. 2020;8(9):1420. doi: 10.3390/microorganisms8091420.
 27. Roach D.R., Leung C.Y., Henry M., Morello E., Singh D., Di Santo J.P. et al. Synergy between the Host Immune System and Bacteriophage Is Essential for Successful Phage Therapy against an Acute Respiratory Pathogen. *Cell Host Microbe*. 2017;22(1):38.e4–47.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.06.018.
 28. Babalova E.G., Katsiladze K.T., Sakvelidze L.A. Prophylactic Doses of Dry Dysentery Bacteriophage. *Zhurnal mikrobiologii = Journal of Microbiology*. 1968;(2):143–145. (In Russ.).
 29. Torres-Barceló C., Hochberg M.E. Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics. *Trends Microbiol*. 2016;24(4):249–256. doi: 10.1016/j.tim.2015.12.011.
 30. Zefirova T.P., Popova V.M., Zhilenkov E.L., Lishchuk O.V. Phage Microecology: A Political Excursion. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak = StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Barren Marriage*. 2018;(2):111–117. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37010012>.
 31. Bondarenko V.M. Clinical Effect and Ways of Rational Use of Medicinal Bacteriophages in Medical Practice. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*. 2014;3(3):15–19. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2011-3-35-15-19.
 32. Leung C.Y.J., Weitz J.S. Modeling the Synergistic Elimination of Bacteria by Phage and the Innate Immune System. *J Theor Biol*. 2017;429:241–252. doi: 10.1016/j.jtbi.2017.06.037.
 33. Trunilina R.A., Akimkin V.G., Shahlin E.V. The use of salmonella bacteriophage in patients with nosocomial salmonellosis in surgical departments. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2010;(2):34–38. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-salmonelleznogo-bakteriofaga-u-bolnyh-nozokomialnym-salmonellezom-v-hirurgicheskikh-otdeleniyah>.
 34. Lazareva E.B., Smirnov S.V., Khvatov V.B., Spiridonova G.G. The Effectiveness of the Use of Bacteriophages in the Complex Treatment of Patients with Burn Injury. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2001;46(1):10–14. (In Russ.).
 35. Aslanov B.I., Zueva L.P., Kaftyreva L.A., Boytsov A.G., Akimkin V.G., Dolgij A.A. et al. *Rational Use of Bacteriophages in Medical and Anti-Epidemic Practice. Federal Clinical Guidelines*. Moscow: NP "NASCI"; 2014. 39 p. (In Russ.) Available at: <http://nasci.ru/?id=3378&download=1>.
 36. Bondarenko A.V., Larina T.A., Bogomolova N.S., Bol'shakov L.V. Prevention and Treatment of Pyoinflammatory Complications in the Early Postoperative Period in Patients with Cicatricial Tracheal Stenosis Based on Microbiological Monitoring. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2005;50(2-3):42–47. (In Russ.).
 37. Rotman S.G., Sumrall E., Ziadlou R., Grijpma D.W., Richards R.G., Eglin D., Moriarty T.F. Local Bacteriophage Delivery for Treatment and Prevention of Bacterial Infections. *Front Microbiol*. 2020;11:538060. doi: 10.3389/fmicb.2020.538060.
 38. Barr J.J., Auro R., Furlan M., Whiteson K.L., Erb M.L., Pogliano J. et al. Bacteriophage Adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(26):10771–10776. doi: 10.1073/pnas.1305923110.
 39. Zelasko S., Gorski A., Dąbrowska K. Delivering Phage Therapy per os: Benefits and Barriers. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(2):167–179. doi: 10.1080/14787210.2017.1265447.
 40. Matsuzaki S., Rashed M., Uchiyama J., Sakurai S., Ujihara T., Kuroda M. et al. Bacteriophage Therapy: A Revitalized Therapy against Bacterial Infectious Diseases. *J Infect Chemother*. 2005;11(5):211–219. doi: 10.1007/s10156-005-0408-9.
 41. Khudonogova Z.P., Evstropov A.N., Vasil'eva N. G., Rymsha M.A., Podvolokcayka I.V., Sholar' M.V. Efficiency of Using Staphylococcal Bacteriophage in Topical Therapy of Chronic Tonsillitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2011;(6):176–179. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17284354>.
 42. Arefeva N. A., Aznabaeva L.F., Voroshilova N.N., Sultanov N.M. Comparative Study of the Influence of Treatment Methods on the State of Local Immunity of the Mucous Membranes of the Nose in Patients with Chronic Purulent Rhinosinusitis. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2007;(4):49–49. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9954310>.
 43. Lazareva L.A., Dorofeeva Yu.I., Skubitskiy V.V., Raevskaya O.N. Burden of Responsibility: Breathing for Two. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak = StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Barren Marriage*. 2017;(4):55–62. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36852158>.
 44. Lyubasovskaya L.A., Priputnevich T.V., Rodchenko Yu.V., Chubarov V.V., Melkumyan A.R., Popova V.M., Timofeeva L.A. *Remediation of Carriers of Staphylococcus aureus among Medical Personnel with the Help of the Hygienic Product "Otofag" (OOO NPTs "MicroMir", Russia). Clinical Guidelines*. 2015. Moscow: NTSAGiP imeni V.I. Kulakova; 2015. 20 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/71561250-Sanaciya-nositeley-zolotistogo-stafilokokka-sredi-medicinskogo-personala-s-pomoshchyu-gigienicheskogo-sredstva-otofag.html>.
 45. Malik D.J., Sokolov I.J., Vinner G.K., Mancuso F., Cinquerrri S., Vladislavljevic G.T. et al. Formulation, Stabilisation and Encapsulation of Bacteriophage for Phage Therapy. *Adv Colloid Interface Sci*. 2017;249:100–133. doi: 10.1016/j.cis.2017.05.014.
 46. Dąbrowska K., Abedon S.T. Pharmacologically Aware Phage Therapy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Obstacles to Phage Antibacterial Action in Animal and Human Bodies. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2019;30(83(4)):e00012–e00019. doi: 10.1128/MMBR.00012-19.
 47. Nilsson A.S. Pharmacological Limitations of Phage Therapy. *Ups J Med Sci*. 2019;124(4):218–227. doi: 10.1080/03009734.2019.1688433.
 48. Torres-Barceló C., Hochberg M.E. Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics. *Trends Microbiol*. 2016;24(4):249–256. doi: 10.1016/j.tim.2015.12.011.
 49. Tagliaferri T.L., Jansen M., Horz H.P. Fighting Pathogenic Bacteria on Two Fronts: Phages and Antibiotics as Combined Strategy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:22. doi: 10.3389/fcimb.2019.00022.
 50. Hesse S., Adhya S. Phage Therapy in the Twenty-First Century: Facing the Decline of the Antibiotic Era; Is It Finally Time for the Age of the Phage? *Annu Rev Microbiol*. 2019;73:155–174. doi: 10.1146/annurev-micro-090817-062535.

Информация об авторах:

Никифорова Галина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; gn_nik_63@mail.ru

Асриян Гарик Григорьевич, аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; asriyengarikmd@gmail.com

Гуркова Марина Михайловна, заместитель генерального директора, Научно-производственный центр «Микромир»; 107031, Россия, Москва, Нижний Кисельный пер., д. 5/23, стр. 1; mgurkova@micromir.bio

Артамонова Полина Сергеевна, аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; polina_lokshina2901@mail.ru

Information about the authors:

Galina N. Nikiforova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Ear, Throat and Nose Diseases Department, Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; gn_nik_63@mail.ru

Garik G. Asriyan, Postgraduate Student of the Ear, Throat and Nose Diseases Department, Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; asriyengarikmd@gmail.com

Marina M. Gurkova, Deputy General Director, Research and Production Center "Mikromir"; 5/23, Bldg. 1, Nizhny Kiselny Lane, Moscow, 107031, Russia; mgurkova@micromir.bio

Polina S. Artamonova, Postgraduate Student of the Ear, Throat and Nose Diseases Department, Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; polina_lokshina2901@mail.ru

Современный взгляд на терапию аллергического ринита при его сочетании с бронхиальной астмой

Д.С. Смирнов✉, ORCID: 0000-0002-4785-7074, allergologsmirnov@gmail.com

О.М. Курбачева, ORCID: 0000-0003-3250-0694

Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

В последние годы отмечен значительный рост распространенности заболеваний носа и околоносовых пазух. Воспалительные заболевания слизистой оболочки полости носа (риниты) чаще всего характеризуются как синдром, в котором пациент испытывает некоторую комбинацию постоянных назальных симптомов, включая ринорею, чихание, заложенность носа, зуд и жжение в полости носа. Среди хронических форм ринита большое место занимает аллергический ринит наряду с вазомоторным, инфекционным, гипертрофическим, катаральным и атрофическим ринитами. Аллергический ринит представляет собой существенную социальную и медико-экономическую проблему, поскольку заметно снижает качество жизни пациентов и требует значительных затрат на лечение. Эта нозология встречается в практике врачей всех специальностей, тем не менее постановка правильного диагноза и назначение адекватной терапии могут занимать долгие месяцы и годы. В настоящий момент широко обсуждается концепция «единых дыхательных путей», которая демонстрирует тесную связь между аллергическим ринитом и бронхиальной астмой и доказывает, что воспалительный ответ может поддерживаться и усиливаться взаимосвязанными механизмами. Поэтому больные с аллергическим ринитом должны быть обследованы на предмет наличия бронхиальной астмы. В свою очередь, больным с бронхиальной астмой необходимо провести диагностику аллергического ринита, лечение должно быть направлено и на подавление аллергического воспаления как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. В данной статье рассматриваются современные диагностические и терапевтические подходы к пациентам с данными заболеваниями, позволяющие эффективно и своевременно выявить аллергический ринит и начать соответствующее адекватное лечение. Также в статье обсуждается целесообразность применения комбинированной терапии левотетизином и монтелукастом при вышеуказанных нозологиях.

Ключевые слова: аллергический ринит, диагностика, лечение, монтелукаст, левотетизин, аллерген-специфическая иммунотерапия

Для цитирования: Смирнов Д.С., Курбачева О.М. Современный взгляд на терапию аллергического ринита при его сочетании с бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2021;(6):92–98. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-92-98.

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке ООО «Гленмарк Импэкс». Это никак не повлияло на мнение авторов.

The modern view of treatment of allergic rhinitis and it's combination with bronchial asthma

Dmitriy S. Smirnov✉, ORCID: 0000-0002-4785-7074, allergologsmirnov@gmail.com

Oksana M. Kurbacheva, ORCID: 0000-0003-3250-0694

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

Abstract

In recent years, there has been a significant increase in the prevalence of diseases of the nose and paranasal sinuses. Inflammatory diseases of the mucous membrane nasal cavities (rhinitis) are most commonly characterized as a syndrome in which the patient experiences some combination of persistent nasal symptoms, including rhinorrhea, sneezing, nasal congestion, itching and burning in the nasal cavity. Among the chronic forms of rhinitis, allergic rhinitis occupies a large place along with vasomotor, infectious, hypertrophic, catarrhal and atrophic rhinitis. Allergic rhinitis is a significant social and medico-economic problem, since it significantly reduces the quality of life of patients and requires significant treatment costs. This nosology is found in the practice of doctors of all specialties, however, the correct diagnosis and the appointment of adequate therapy can take many months and years. Currently, the concept of “common airways” is widely discussed, which demonstrates the close relationship between allergic rhinitis and bronchial asthma and proves that the inflammatory response can be supported and enhanced by interrelated mechanisms. Therefore, patients with allergic rhinitis should be examined for the presence of bronchial asthma. In turn, patients with bronchial asthma need to diagnose allergic rhinitis, and treatment should be aimed at suppressing allergic inflammation in both the upper and lower respiratory tract. This article discusses modern diagnostic and therapeutic approaches to patients with these diseases, which make it possible to efficiently and timely identify allergic rhinitis and initiate appropriate adequate treatment. The article also discusses the feasibility of using combined therapy with levocetirizine and montelukast in the above nosologies.

Keywords: allergic rhinitis, diagnostic, treatment, montelukast, levocetirizine, allergen-specific immunotherapy

For citation: Smirnov D.S., Kurbacheva O.M. The modern view of treatment of allergic rhinitis and it's combination with bronchial asthma. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(6):92–98. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-92-98.

Conflict of interest: the article is published with support of Glenmark Impex LLC. It has not affected the authors' opinion in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность аллергических заболеваний (АЗ), в частности аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА), является глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. На сегодняшний день практически у каждого человека земного шара в анамнезе есть эпизод острой аллергической реакции и, по современным данным, распространенность АЗ составляет 20–30% в популяции. Проявления аллергии разнообразны и многогранны, они могут носить эпизодический или хронический характер.

Данные официальной статистики по обращаемости в лечебно-профилактические учреждения не соответствуют истинным величинам заболеваемости и распространенности АЗ среди населения России, что обусловлено, с одной стороны, гиподиагностикой аллергопатологии, а с другой – несостоятельностью классификации МКБ-10, где аллергические заболевания не выделены в единую группу, а распределены по другим основным классам заболеваний. Гиподиагностика АЗ обусловлена как низкой обращаемостью населения на ранних стадиях заболеваний, так и нехваткой специалистов в различных регионах России. Так, АР, по данным официальной статистики, страдает от 0,1 до 0,4% населения, а по данным эпидемиологических исследований, до 7 до 12% [1].

БА, по данным обращаемости, встречается менее чем у 1% населения, а по данным популяционных исследований, охватывает от 7 до 11% населения. По данным разных авторов, 30–50% больных АР страдают атопической БА, в то же время большинство больных БА отмечают симптомы АР [1].

По официальным данным, в России уровень распространенности аллергии составляет от 5 до 20,5%, а по результатам эпидемиологических исследований, проведенных в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, этот показатель соответствует 17,5–30% [2].

Мультифакторное влияние окружающей среды (ухудшение экологических показателей, качества продуктов, воды; выхлопные газы, табачный дым) сказывается на течении аллергических заболеваний. Кроме того, для сезонных аллергических заболеваний существует характерная зависимость между активностью паллиации и активностью симптомов аллергии.

Аллергия – аллерген-специфическая повышенная чувствительность организма к веществам различной природы – антигенам, в основе которой лежит реакция гиперчувствительности, механизмы развития которой различны. На сегодняшний день, согласно классификации P. Gell и R. Coombs, выделяют четыре типа реакции. В основе I, II и III типов лежит взаимодействие антигена (аллергена) и антитела, IV тип реакции связан с наличием антиген-специфических лимфоцитов.

Исследования подтверждают наличие прямой связи между АР и БА. Аллергическое воспаление слизистой оболочки носа и бронхов играет основную роль в их патогенезе, причем одни и те же клетки и медиаторы вызывают и поддерживают воспаление в слизистой оболочке и носа, и бронхов. Провокационный бронхиальный тест с

предполагаемым причинно-значимым аллергеном у больных с АР ведет к астматическому ответу с вовлечением воспалительных клеток и провоспалительных медиаторов в слизистую оболочку носовых ходов, а провокационный назальный тест с воздействием аллергена на слизистую оболочку носа, в свою очередь, вызывает развитие воспаления в бронхах [3–5].

Приведенные факты обосновывают концепцию «единых дыхательных путей», которая демонстрирует тесную связь между АР и БА и доказывает, что воспалительный ответ может поддерживаться и усиливаться взаимосвязанными механизмами. Поэтому больные с АР должны быть обследованы на предмет наличия БА. В свою очередь, больным с БА необходимо провести диагностику АР, лечение должно быть направлено и на подавление аллергического воспаления как в верхних, так и в нижних дыхательных путях [6; 7, с. 245–250].

Хроническое течение заболевания разной степени тяжести и риска развития обострения оказывает влияние на все сферы жизнедеятельности человека (физическую, психоэмоциональную, финансово-экономическую). Кроме того, больные аллергопатологией требуют больших затрат со стороны государственной системы здравоохранения, что связано с потребностью в стационарном или амбулаторном лечении и с потерей трудоспособности. Поэтому своевременная качественная диагностика и подбор рациональной фармакотерапии являются необходимым звеном для стабилизации течения заболевания и профилактики развития возможных обострений [8].

Несмотря на то что обострение АР не является жизнеугрожающей ситуацией, он нередко обуславливает формирование БА и негативно влияет на течение БА в случае сочетания этих заболеваний у одного пациента. Ведение больных АР требует значительных и все возрастающих финансовых затрат [8].

Многие врачи и пациенты недооценивают серьезность влияния АР на качество жизни больных. А между тем наличие АР отражается на качестве сна, когнитивных функциях, работоспособности, учебной активности, психосоциальных сферах жизнедеятельности.

ПАТОГЕНЕЗ IGE-ЗАВИСИМОГО ВОСПАЛЕНИЯ

АР – заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного (чаще всего IgE-зависимого) воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющееся двумя и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко аносмией [8]. Клиническими проявлениями аллергического воспаления являются симптомы, присущие как ранней стадии аллергического воспаления (зуд, чихание, ринорея, слезотечение и др.), так и поздней стадии (заложенность носа, воспалительные реакции, экзантемы, бронхообструкция и др.).

Такие заболевания, как АР, АК (аллергическая крапивница) и БА, развиваются преимущественно по I типу аллергических реакций: происходит образование IgE-антител,

фиксирующихся на специализированных рецепторах, представленных на эозинофилах, тучных клетках и базофилах. При взаимодействии антигена с этими антителами происходит активация клеток, высвобождение и секреция из них медиаторов – активных посредников аллергии (интерлейкинов, цитокинов, гистамина). Медиаторы аллергии воздействуют на периферические ткани и способствуют развитию отека, сокращению гладкой мускулатуры, вызывают гиперсекрецию слизи, раздражение нервных окончаний, что лежит в основе клинических проявлений аллергии. Такие реакции называются аллергическими реакциями немедленного типа [9].

В процесс развития аллергической сенсibilизации вовлекается и слизистая оболочка дыхательных путей. Молекулярную проницаемость стенок слизистых оболочек для пептидных молекул, сохранивших аллергенные свойства, изучают уже давно. Известно, что трансплантация легких от донора без респираторной аллергии реципиенту, больному БА, сопровождается полным исчезновением симптомов бронхообструкции. Эпителиальные клетки больных с атопией обладают повышенной проницаемостью к аллергенам и обеспечивают их более легкий доступ к дендритным клеткам. Вероятно, биохимические свойства самого аллергена, способность его компонентов влиять на эпителий, иммунокомпетентные клетки, продукцию цитокинов также оказывают влияние на повышение проницаемости слизистой оболочки [9].

Как для ранней, так и для поздней фазы аллергического ответа характерно индуцированное аллергеном высвобождение цистеиниловых лейкотриенов из клеток воспаления, в т. ч. тучных клеток, эозинофилов, базофилов, макрофагов и моноцитов.

Цистеиниловые лейкотриены (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) участвуют в развитии гиперреактивности и образовании воспалительного экссудата в дыхательных путях при АР и БА благодаря четырем основным механизмам:

- *Привлечение эозинофилов* в дыхательные пути – важный этап патогенеза аллергических заболеваний, приводящий к генерации очага воспаления.

- *Повышение проницаемости капилляров*, приводящее к экссудации плазмы из микроциркуляторного русла и формированию отека.

- *Увеличение секреции слизи*, которая вместе с белками плазмы и распадающимися клетками образует слизистые пробки.

- *Выраженный бронхоспазм*, обусловленный констрикторным действием лейкотриенов на гладкомышечные клетки дыхательных путей. Кроме того, цистеиниловые лейкотриены могут способствовать гипертрофии и ремоделированию гладкой мускулатуры бронхов. Показано, что синтез лейкотриенов активируется при контакте организма с аллергеном и как неспецифический механизм при контакте с поллютантами, после охлаждения дыхательных путей или физических упражнений.

Особенностью высвобождения лейкотриенов из клеток, в отличие от многих других биологически активных веществ, является их немедленный выброс в ткани (без депонирования в секреторных гранулах). Общий биоло-

гический эффект лейкотриенов – непосредственное участие в сложных биохимических реакциях аллергической и воспалительной альтерации.

Антилейкотриеновые препараты являются антагонистами $CysLT_1$ -рецепторов, блокируют эффекты цистеиниловых лейкотриенов, обладают противовоспалительной активностью.

Антилейкотриеновые препараты могут использоваться для лечения:

1. АР как противовоспалительное средство, а также для исключения полипрагмазии (блокаторы лейкотриеновых рецепторов возможно применять в виде монотерапии вместо назначения нескольких топических препаратов).
2. Для контроля ночных симптомов АР, в частности заложенности носа.
3. В качестве дополнительной терапии АР в комбинации с антигистаминными препаратами и/или интраназальными ГКС.
4. Для стартовой терапии легкой БА.
5. Для БА средней степени и тяжелого течения для усиления терапевтического эффекта иГКС или комбинированной терапии с целью улучшения контроля БА и снижения доз иГКС.

К тому же дополнительно применение антилейкотриеновых препаратов целесообразно в терапии аспириновой БА, для профилактики приступов при астме физического усилия, для терапии пациентов с БА и ожирением, а также БА у курильщиков и др.

ПРИНЦИПЫ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ

Основными принципами аллергодиагностики при данных заболеваниях является выявление аллерген-специфических антител или сенсibilизированных лимфоцитов или продуктов специфического взаимодействия антигена и организма больного, а основными методами – проведение кожных скарификационных тестов и определение аллерген-специфических IgE в сыворотке крови больного. Также большую роль в диагностике и дифференциальной диагностике атопических заболеваний играет правильно собранный анамнез. Кожные аллергологические пробы проводят диагностическими аллергенами в аллергологических кабинетах специально обученным персоналом. Обычно используют пробы уколом (прик-тест) или скарификационные кожные тесты. С помощью кожного тестирования выявляется наличие сенсibilизации к аллергенам. Определение уровня аллерген-специфических IgE в сыворотке крови проводится при невозможности выполнения кожного аллергологического тестирования, а также при неудовлетворительных результатах кожных проб для уточнения спектра сенсibilизации. Определение аллерген-специфических антител в сыворотке крови может быть проведено радиоаллергосорбентным, радиоиммунным, иммуноферментным или хемилюминесцентным методами при помощи стандартных наборов (панелей) диагностикумов [7].

Наиболее частыми ингаляционными причинно-значимыми аллергенами, ответственными за развитие АР, являются: компоненты домашней пыли, в т. ч. клещи рода *Dermatophagoides*, эпидермальные аллергены, пыльца растений, споры простейших грибов. Важно помнить, что симптомы аллергического воспаления возникают при каждом контакте с причинно-значимым аллергеном. АР редко встречается без других сопутствующих АЗ, в патогенезе которых присутствует аллергическое воспаление. Исследования подтверждают наличие прямой связи между АР и БА. Аллергическое воспаление слизистой оболочки носа и бронхов играет основную роль в их патогенезе, причем одни и те же клетки и медиаторы вызывают и поддерживают воспаление в слизистой оболочке и носа, и бронхов. Провокационный бронхиальный тест с предполагаемым причинно-значимым аллергеном у больных с АР ведет к астматическому ответу с вовлечением воспалительных клеток и провоспалительных медиаторов в слизистой оболочке носовых ходов, а провокационный назальный тест с воздействием аллергена на слизистую оболочку носа, в свою очередь, вызывает развитие бронхоспазма.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

При выявлении причинно-значимого аллергена следует как можно скорее приступить к лечению, основными этапами которого являются:

- Элиминация – сокращение или полное отсутствие контакта с причинно-значимыми аллергенами является важным методом лечения аллергопатологии и подразумевает удаление потенциального источника аллергена из окружения больного (в случае с бытовой и эпидермальной

сенсибилизацией), смену климата на период цветения причинно-значимых растений, назальный душ, а также использование средств, препятствующих проникновению аллергена в слизистую, таких как назальные фильтры или препараты, образующие на слизистой носа барьерную микропленку.

- Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Для АР, АК и БА единственным болезнью-модифицирующим вариантом лечения на сегодняшний день является АСИТ. Суть метода заключается в последовательном и систематическом введении постепенно возрастающих доз причинно-значимого аллергена в организм больного инъекционным или сублингвальным методом, в результате чего формируется иммунологическая толерантность. Благодаря такой терапии снижается интенсивность симптомов заболевания, степень тяжести течения болезни, частота обострений, потребность в лекарственных средствах, предотвращается трансформация более легких форм заболевания в более тяжелые [10–12].

- Фармакологическое воздействие. Терапия АР имеет ступенчатый подход (табл.).

Исходя из имеющихся литературных данных, известно, что антигистаминные препараты повышают порог развития бронхоспазма после провокации гистамином, упражнениями, аденозином и в меньшей степени аллергенами [14–16]. В сочетании с антагонистами лейкотриеновых рецепторов они усиливают контроль над патогенетическими механизмами высвобождения провоспалительных медиаторов в раннюю и позднюю фазы аллергического ответа [17]. Кроме того, антигистаминные препараты H1 приводят к умеренному бронходилатирующему эффекту. Их полезные бронхозащитные и бронхолитические эффекты при астме носят, по-видимому, дозозависимый характер [15–24].

- **Таблица.** Ступенчатый подход к терапии аллергического ринита (адапт. из [13])

- **Table.** A stepwise approach to the treatment of allergic rhinitis (adapted from [13])

Иммунотерапия (АСИТ)			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистом)
Один из: <ul style="list-style-type: none"> • Пероральные антигистаминные • Интраназальные антигистаминные • Интраназальные кромоны • Антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Один из: <ul style="list-style-type: none"> • Интраназальные ГКС (предпочтительно) • Пероральные антигистаминные препараты • Интраназальные антигистаминные препараты • Антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Комбинация ИНГКС с одним или более из: <ul style="list-style-type: none"> • Пероральные антигистаминные • Интраназальные антигистаминные • Антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть терапию тяжелого АР (в сочетании с БА) омализумабом • Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
<ul style="list-style-type: none"> • Деконгестанты (интраназальные или пероральные) • Антихолинергические препараты 			Глюкокортикостероиды (пероральные)
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step-up)			

БА тесно связана с АР с точки зрения эпидемиологии, анатомии, физиологии, иммунопатологии, также присутствует определенная схожесть в ответе на симптоматическую терапию [25]. Например, у пациентов с легкой интермиттирующей (сезонной) астмой и сопутствующим АР было продемонстрировано, что антигистаминные препараты в дозах, рекомендованных производителями, не только облегчают симптомы ринита, но и значительно улучшают симптомы астмы [26, 27].

При умеренной персистирующей астме некоторые Н1-антигистаминные препараты имеют дозозависимые клинические преимущества [18–24], включая стероидосберегающий эффект [19].

Н1-антигистаминные препараты в сочетании с антагонистами лейкотриеновых рецепторов могут иметь значимый эффект при лечении БА легкой и средней степени тяжести [28, 29].

Таким образом, целесообразность применения современных Н1-антигистаминных препаратов 2-го поколения при астме обладает реальной актуальностью. С введением новых Н1-антигистаминных препаратов с улучшенным соотношением пользы и риска, которые можно использовать в высоких дозах с минимальными побочными эффектами со стороны центральной нервной системы, эта перспектива, вероятно, станет более заметной в будущем.

Топические ГКС являются наиболее востребованными в терапии АР, т. к. обладают высокой местной активностью и практически не вызывают системного действия. ИнГКС, содержащие беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, флутиказона фураат и мометазона фураат, оказывают противовоспалительное, противоотечное и мембраностабилизирующее действие. Топические ГКС не подавляют иммунный ответ на бактериальную инфекцию, что обусловлено отсутствием влияния на нейтрофилы и бактериофаги. Начало терапевтического воздействия относится ко второму-третьему дню приема, максимум эффекта развивается на 2–3-й нед. регулярного применения. ИнГКС эффективно уменьшают такие симптомы, как ринорея, заложенность носа, зуд и чихание, поэтому данные препараты рекомендовано использовать в качестве базисной терапии АР. Стоит заметить, однако, что симптомы различных по этиологии ринитов идентичны, поэтому до назначения лечения должна быть проведена дифференциальная диагностика. Необходимо помнить, что ИнГКС не могут помочь при структурных нарушениях полости носа, новообразованиях в полости носа и других состояниях, поэтому для грамотной дифференциальной диагностики осмотр и консультация лор-врача необходимы всем пациентам с АР.

В случаях недостаточной эффективности монотерапии АР препаратами первой линии (антигистаминные средства 2-го поколения, ИнГКС) целесообразно использовать комбинации препаратов, рекомендованных ARIA. Поскольку АР часто сочетается с другими атопическими заболеваниями, применение комбинации системных антиаллергических средств (антигистаминные препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов) и топических

ГКС является наиболее эффективным терапевтическим подходом. В случае наличия у пациента легкой БА и АР можно рассматривать лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов как стартовую терапию. При монотерапии АР Н1-антигистаминными препаратами следует учитывать низкий эффект данных веществ на заложенность носа и гиперсекрецию слизи [30], что компенсируется добавлением к терапии антилейкотриеновых препаратов, которые показывают высокую эффективность в купировании именно этих симптомов, которые зачастую доставляют выраженный дискомфорт пациентам и приводят к снижению качества жизни.

Комбинация антагониста лейкотриеновых рецепторов и Н1-антигистаминного препарата 2-го поколения в настоящий момент доступна в варианте «левоцетиризин + монтелукаст» (Монтлезир) 5 мг + 10 мг. Исследования эффективности данной комбинации показали ее преимущество перед монотерапией монтелукастом или левоцетиризином [31, 32]. Таким образом, сочетание монтелукаста с антигистаминными средствами дает дополнительные значимые преимущества в уменьшении назальных симптомов, а также повышает приверженность пациента лечению, т. к. вместо приема нескольких препаратов можно ограничиться приемом одного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные комплексных клинико-иммунологических, аллергологических и морфофункциональных исследований у больных АР и атопической БА при различных вариантах течения подтверждают единство механизмов развития аллергического воспаления дыхательного тракта при АР, БА и их сочетаниях. Это позволяет научно обосновать необходимость комплексного терапевтического воздействия на различные звенья иммунного ответа при аллергическом воспалении в зависимости от степени тяжести, фазы, длительности заболевания, возраста пациентов и сопутствующих патологий. Подбор адекватной терапии АР, атопической БА и их сочетаний позволяет эффективно контролировать клиническое течение и прогноз заболевания.

В современной терапии аллергических заболеваний лечащий врач вынужден балансировать между локальным и системным воздействием на организм пациента. Преимущества локальной терапии известны и сопряжены с высокой безопасностью применяемых препаратов. Преимущества системного воздействия – контроль аллергического воспаления во всем организме, быстрое действие препаратов, более высокий комплаенс у пациентов. В связи с этим не вызывает сомнений актуальность дальнейшей разработки комбинированных препаратов системного действия с высоким профилем безопасности, применение которых сделает терапию аллергических заболеваний проще, удобнее и эффективнее для пациента.



Поступила / Received 15.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2021
Принята в печать / Accepted 03.02.2021

Список литературы

- Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., Alt J.A. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352. doi: 10.1002/alr.22073.
- Курбачева О.М., Польнер С.А., Смирнов Д.С. Современный подход к лечению респираторной аллергии. *Болезни органов дыхания. Consilium Medicum.* 2016;(1):28–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27593498>.
- Koberlein J., Kothe A.C., Sieber J., Mosges R. Determining factors of patient compliance to treatment in allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013;31(2):148–156. doi: 10.12932/AP0264.31.2.2013.
- Ильина Н.И. Аллергия – это междисциплинарная проблема. Только на стыке специальностей можно достичь успеха в ее лечении. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология.* 2012;(2):2–5. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/2b7/1.pdf>.
- Гущин И.С., Курбачева О.М. *Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия.* М.: Фармарус Принт; 2010. 228 с.
- Aynaci S., Cakli H., Cingi E. Efficacy of long-term sublingual-oral immunotherapy in allergic rhinitis. *ACTA Otorhinolaryngol Ital.* 2005;25(4):214–219. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16482978>.
- Хайтов Р.М., Ильина Н.И. (ред.) *Аллергология и иммунология. Национальное руководство.* М.: Геотар-Медиа; 2009. 656 с. Режим доступа: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970409039.html>.
- Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польнер С.А. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит. *РАЖ.* 2018;15(4):43–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36285923>.
- Назарова Е.В., Ильина Н.И. Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология.* 2012;(2):18–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21405537>.
- 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: 2017 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
- Хайтов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С. Традиции, достижения и инновации в современной аллергологии. *Физиология и патология иммунной системы.* 2010;14(1):3–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23709675>.
- Гущин И.С. *Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль.* М.: Фармарус Принт; 1998. 252 с.
- Хайтов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Bachert C., Hellings P.W. и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *РАЖ.* 2020;17(1):7–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42610680>.
- Holgate S.T. Experimental models in asthma. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(Suppl. 3):82–86. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3082.x.
- Simons F.E. Is antihistamine (H1-receptor antagonist) therapy useful in clinical asthma? *Clin Exp Allergy.* 1999;29(3 Suppl.):98–104. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3098.x.
- Wood Baker R., Holgate S.T. The comparative actions and adverse effect profile of single doses of H1-receptor antihistamines in the airways and skin of subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91(5):1005–1014. doi: 10.1016/0091-6749(93)90213-y.
- Roquet A., Dahlén B., Kumlin M., Ihre E., Anstrén G., Binks S., Dahlén S.E. Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(6):1856–1863. doi: 10.1164/ajrccm.155.6.9196086.
- Van Ganse E., Kaufman L., Derde M.P., Yernault J.C., Delaunois L., Vincken W. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J.* 1997;10(10):2216–2224. doi: 10.1183/09031936.97.10102216.
- Busse W.W., Middleton E., Storms W., Dockhorn R.J., Chu T.J., Grossman J. et al. Corticosteroid-sparing effect of azelastine in the management of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):122–127. doi: 10.1164/ajrccm.153.1.8542104.
- Gould C.A.L., Ollier S., Aurich R., Davies R.J. A study of the clinical efficacy of azelastine in patients with extrinsic asthma, and its effect on airway responsiveness. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;26(5):515–525. doi: 10.1111/j.1365-2125.1988.tb05291.x.
- Bousquet J., Emonot A., Germouty J., Molina C., Montané F., Perrin-Fayolle M. et al. Double-blind multicenter study of cetirizine in grass-pollen-induced asthma. *Ann Allergy.* 1990;65(6):504–508. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1979473>.
- Ekström T., Osterman K., Zetterström O. Lack of effect of loratadine on moderate to severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;75(3):287–289. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7552933>.
- Spector S.L., Nicodemus C.F., Corren J., Schanker H.M., Rachelefsky G.S., Katz R.M., Siegel S.C. Comparison of the bronchodilatory effects of cetirizine, albuterol, and both together versus placebo in patients with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96(2):174–181. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70005-6.
- Baena-Cagnani C.E., Berger W.E., DuBuske L.M., Gurné S.E., Stryczak P., Lorber R., Danzig M. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;130(4):307–313. doi: 10.1159/000070218.
- Simons F.E. Allergic rhinobronchitis: the asthma/allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(3 Pt. 1):534–540. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70320-9.
- Corren J., Harris A.G., Aaronson D., Beaucher W., Berkowitz R., Bronsky E. et al. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(6 Pt. 7):781–788. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70274-4.
- Grant J.A., Nicodemus C.F., Findlay S.R., Glovsky M.M., Grossman J., Kaiser H. et al. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(5 Pt. 1):923–932. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70090-0.
- Shamsi Z., Hindmarch I. Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol.* 2000;15(S1):3–30. doi: 10.1002/1099-1077(200010)15:1+<:AID-HUP247>3.0.CO;2-S.
- Reicin A., White R., Weinstein S., Finn J.A., Nguyen H., Peszek I. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in combination with loratadine, a histamine receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med.* 2000;160(16):2481–2488. doi: 10.1001/archinte.160.16.2481.
- Simons F.E. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004;351(21):2203–2217. doi: 10.1056/NEJMr033121.
- Ciebiada M., Górski-Ciebiada M., DuBuske L.M., Górski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):664–671. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61098-8.
- Panchal S., Patil S., Barkate H. Evaluation of efficacy and safety of montelukast and levocetirizine FDC tablet compared to montelukast and levocetirizine tablet in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized, double blind, multicentre, phase III trial. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020;7(1):83. doi: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20205625.

References

- Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., Alt J.A. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352. doi: 10.1002/alr.22073.
- Kurbacheva O.M., Polner S.A., Smirnov D.S. Modern approach to the treatment of respiratory allergy. *Bolezni organov dykhaniya. Consilium Medicum = Respiratory Organs Diseases. Consilium Medicum.* 2016;(1):28–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27593498>.
- Koberlein J., Kothe A.C., Sieber J., Mosges R. Determining factors of patient compliance to treatment in allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013;31(2):148–156. doi: 10.12932/AP0264.31.2.2013.
- Ilyina N.I. Allergy is a multidisciplinary problem. Only at the intersection of specialties can you achieve success in its treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya = Effective Pharmacotherapy.* 2012;(2):2–5. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/2b7/1.pdf>.
- Gushchin I.S., Kurbacheva O.M. *Allergy and allergen-specific immunotherapy.* Moscow: Farmarus Print; 2010. 228 p. (In Russ.)
- Aynaci S., Cakli H., Cingi E. Efficacy of long-term sublingual-oral immunotherapy in allergic rhinitis. *ACTA Otorhinolaryngol Ital.* 2005;25(4):214–219. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16482978>.
- Khaitov R.M., Il'ina N.I. (eds.) *Allergology and immunology. National leadership.* Moscow: Geotar-Media; 2009. (In Russ.) Available at: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970409039.html>.
- Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Polner S.A. Federal Clinical Recommendations. Allergic Rhinitis. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy.* 2018;15(4):43–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36285923>.

9. Nazarova E.V., Ilyina N.I. Allergic rhinitis: current approaches to diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya = Effective Pharmacotherapy. Allergy and Immunology*. 2012;(2):18–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21405537>.
10. 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: 2017 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
11. Khaitov R.M., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Traditions, success and innovations in modern allergology. *Fiziologiya i patologiya immunnogo sistema. Immunofarmakogenomika = Physiology and pathology of the immune system*. 2010;14(1):3–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23709675>.
12. Gushchin I.S. *Allergic inflammation and its pharmacological control*. Moscow: Farmarus Print; 1998. 252 p. (In Russ.).
13. Khaitov M.R., Namazova-Baranova L.S., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Bachert C., Hellings P.W. et al. 2019 ARIA: Care pathways for allergic rhinitis in Russia. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2020;17(1):7–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42610680>.
14. Holgate S.T. Experimental models in asthma. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(Suppl. 3):82–86. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3082.x.
15. Simons F.E. Is antihistamine (H1-receptor antagonist) therapy useful in clinical asthma? *Clin Exp Allergy*. 1999;29(3 Suppl.):98–104. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3098.x.
16. Wood Baker R., Holgate S.T. The comparative actions and adverse effect profile of single doses of H1-receptor antihistamines in the airways and skin of subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(5):1005–1014. doi: 10.1016/0091-6749(93)90213-y.
17. Roquet A., Dahlén B., Kumlin M., Ihre E., Anstrén G., Binks S., Dahlén S.E. Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(6):1856–1863. doi: 10.1164/ajrccm.155.6.9196086.
18. Van Ganse E., Kaufman L., Derde M.P., Yernault J.C., Delaunois L., Vincken W. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2216–2224. doi: 10.1183/09031936.97.10102216.
19. Busse W.W., Middleton E., Storms W., Dockhorn R.J., Chu T.J., Grossman J. et al. Corticosteroid-sparing effect of azelastine in the management of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):122–127. doi: 10.1164/ajrccm.153.1.8542104.
20. Gould C.A.L., Ollier S., Aurich R., Davies R.J. A study of the clinical efficacy of azelastine in patients with extrinsic asthma, and its effect on airway responsiveness. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;26(5):515–525. doi: 10.1111/j.1365-2125.1988.tb05291.x.
21. Bousquet J., Emonot A., Gormont J., Molina C., Montané F., Perrin-Fayolle M. et al. Double-blind multicenter study of cetirizine in grass-pollen-induced asthma. *Ann Allergy*. 1990;65(6):504–508. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1979473>.
22. Ekström T., Osterman K., Zetterström O. Lack of effect of loratadine on moderate to severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;75(3):287–289. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7552933>.
23. Spector S.L., Nicodemus C.F., Corren J., Schanker H.M., Rachelefsky G.S., Katz R.M., Siegel S.C. Comparison of the bronchodilatory effects of cetirizine, albuterol, and both together versus placebo in patients with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(2):174–181. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70005-6.
24. Baena-Cagnani C.E., Berger W.E., DuBuske L.M., Gurné S.E., Stryczak P., Lorber R., Danzig M. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;130(4):307–313. doi: 10.1159/000070218.
25. Simons F.E. Allergic rhinobronchitis. the asthma/allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(3 Pt. 1):534–540. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70320-9.
26. Corren J., Harris A.G., Aaronson D., Beaucher W., Berkowitz R., Bronsky E. et al. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(6 Pt. 7):781–788. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70274-4.
27. Grant J.A., Nicodemus C.F., Findlay S.R., Glovsky M.M., Grossman J., Kaiser H. et al. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(5 Pt. 1):923–932. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70090-0.
28. Shamsi Z., Hindmarch I. Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol*. 2000;15(S1):3–30. doi: 10.1002/1099-1077(200010)15:1+<:AID-HUP247>3.0.CO;2-S.
29. Reicin A., White R., Weinstein S., Finn J.A., Nguyen H., Peszek I. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in combination with loratadine, a histamine receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med*. 2000;160(16):2481–2488. doi: 10.1001/archinte.160.16.2481.
30. Simons F.E. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2203–2217. doi: 10.1056/NEJMr033121.
31. Ciebiada M., Górska-Ciebiada M., DuBuske L.M., Górski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(5):664–671. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61098-8.
32. Panchal S., Patil S., Barkate H. Evaluation of efficacy and safety of montelukast and levocetirizine FDC tablet compared to montelukast and levocetirizine tablet in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized, double blind, multicentre, phase III trial. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020;7(1):83. doi: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20205625.

Информация об авторах:

Смирнов Дмитрий Сергеевич, младший научный сотрудник отделения «бронхиальная астма», Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; allergologsmirnov@gmail.com

Курбачева Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая отделением «бронхиальная астма», Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Information about the authors:

Dmitriy S. Smirnov, Junior Research Associate, Bronchial Asthma Department, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; allergologsmirnov@gmail.com

Oksana M. Kurbacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Bronchial Asthma Department, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Применение элиминационных средств в комплексной терапии хронических риносинуситов, ассоциированных с аллергическим ринитом

А.Ю. Овчинников, ORCID: 0000-0002-7262-1151, lorent1@mail.ru
Н.А. Мирошниченко✉, ORCID: 0000-0003-4213-6435, mirnino@yandex.ru
Н.П. Джимшелейшвили, ORCID: 0000-0002-5502-569X, npjent@gmail.com
В.А. Симсова, ORCID: 0000-0002-9099-711X, vika.simsova@gmail.com
Ю.О. Николаева, ORCID: 0000-0001-7930-8259, yu.o.nikolaeva@gmail.com

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

Резюме

Аллергический ринит (АР) и хронический риносинусит (ХР) могут быть диагностированы как самостоятельная или сочетанная патологии, а также как возможное осложнение друг друга.

Аллергический ринит – заболевание, которое характеризуется IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа и наличием ежедневно проявляющихся более часа и хотя бы двух из далее перечисленных симптомов: обструкция носа, ринорея, чихание, зуд в полости носа. Изучение механизмов развития заболевания создает основу для рациональной терапии, а не только для снятия симптомов заболевания. Мы рассмотрели использование элиминационной терапии при ХР, ассоциированном с АР. Данный вид лечения доступен всем категориям пациентов, в т. ч. детям и беременным женщинам на любом сроке гестации. На базе кафедры оториноларингологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова в 2019–2020 гг. было проведено клиническое исследование, которое показало, что такая комбинация изотонического солевого раствора и антисептика приводит к улучшению состояния пациентов и ускоряет выздоровление.

В процессе наблюдения 36 пациентов: у 35 из них достигли клинического излечения, 1 пациентке потребовалось назначение антибактериальной терапии в связи с развитием симптомов гнойного синусита. Результаты указывают на выраженное преимущество лечения в комбинации с элиминационными препаратами, что выразилось в уменьшении проявления симптомов уже в течение первой недели лечения, полный их регресс был отмечен на 30-й день применения препарата.

Ключевые слова: аллергия, оториноларингология, хронический риносинусит, аллергический ринит, элиминационные средства

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Джимшелейшвили Н.П., Симсова В.А., Николаева Ю.О.

Применение элиминационных средств в комплексной терапии хронических риносинуситов, ассоциированных с аллергическим ринитом. *Медицинский совет.* 2021;(6):100–104. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-100-104.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Elimination agents as part of combination therapy of chronic rhinosinusitis associated with allergic rhinitis

Andrey Yu. Ovchinnikov, ORCID: 0000-0002-7262-1151, lorent1@mail.ru
Nina A. Miroshnichenko✉, ORCID: 0000-0003-4213-6435, mirnino@yandex.ru
Nata P. Jimshelishvili, ORCID: 0000-0002-5502-569X, npjent@gmail.com
Viktoriya A. Simsova, ORCID: 0000-0002-9099-711X, vika.simsova@gmail.com
Yulia O. Nikolaeva, ORCID: 0000-0001-7930-8259, yu.o.nikolaeva@gmail.com
 Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Allergic rhinitis (AR) and chronic rhinosinusitis (CR) can be diagnosed as an independent or combined pathology, as well as a possible complication of each other.

Allergic rhinitis is a disease characterized by IgE-mediated inflammation of the nasal mucosa and the presence of daily manifestations of more than one hour and at least two of the following symptoms: nasal obstruction, rhinorrhea, sneezing, nasal itching. The frequency of psychosomatic disorders is quite high and ranges in the population. Studying the mechanisms of disease development provides the basis for rational therapy, not just symptom relief. We have considered the use of elimination therapy for CR associated with AR. This type of treatment is available to all categories of patients, including children and pregnant women at any gestational age. On the basis of the Department of Otorhinolaryngology of A. I. Evdokimov Moscow State Medical University in 2019–2020, a clinical study was conducted, which showed that such a combination of isotonic saline solution and antiseptic leads to improvement of patients and accelerates the recovery.

In the process of monitoring 36 patients: in 35 of them achieved clinical cure, 1 patient required the appointment of antibiotic therapy due to the development of symptoms of purulent sinusitis. The results indicate a pronounced advantage of treatment in combination with elimination drugs, which was expressed in a reduction of symptoms during the first week of treatment, their complete regression was noted on the 30th day of use of the drug.

Thus, chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis are an important medical and social problem, and treatment of such patients requires only an integrated approach with obligatory consideration of the pathogenesis of the disease.

Keywords: allergy, otorhinolaryngology, chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, sinusitis, elimination agents

For citation: Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Jimshelishvili N.P., Simsova V.A., Nikolaeva Yu.O. Elimination agents as part of combination therapy of chronic rhinosinusitis associated with allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):100–104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-100-104.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) и хронический риносинусит (ХР) являются наиболее часто встречаемыми заболеваниями среди остальных ЛОР-патологий [1, с. 124–126]. Они могут быть диагностированы как самостоятельная или сочетанная патологии, а также как возможное осложнение друг друга. В последние годы проблема АР и ХР становится одной из актуальных, и это связано с неуклонным ростом заболеваемости, о чем свидетельствуют данные проводимых исследований. Так, в России за последние пару лет чистота встречаемости АР и Хр возросла в 6–7 и 1–2 раза соответственно, в других экономически развитых странах эта цифра приближается к 50–55% и 2–7%. Для решения данной проблемы целесообразно использовать современные и эффективные схемы лечения АР и ХР, которые учитывают этиологию, патогенез и клиническую картину каждого отдельного случая выявленной патологии [2, 3].

ФАКТОРЫ РИСКА И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

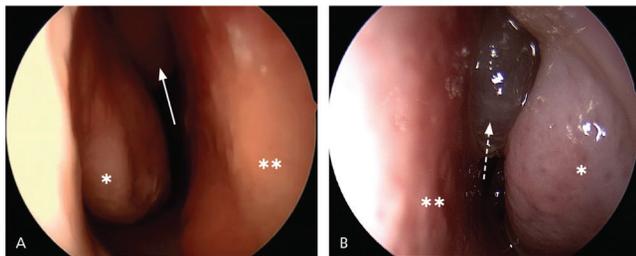
Аллергический ринит – заболевание, которое характеризуется IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (под действием аллергенов) и наличием ежедневно проявляющихся более часа и хотя бы двух из далее перечисленных симптомов: обструкция носа, ринорея, чихание, зуд в полости носа [4]. АР может быть как изолированной патологией, так и сочетаться с другими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма, хронический средний отит, хронический синусит [5]. Развитию аллергии способствуют комплексные факторы, такие как генетическая предрасположенность, факторы внешней среды, а также состояние здоровья конкретных органов и организма пациента в целом. Основными этиологическими факторами АР являются пыльца растений, аллергены клещей домашней пыли (видов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*), эпидермальные аллергены (кошки, собаки, лошади и т.д.), режее – библиотечной пыли, плесневых грибов, тараканов [6–8].

Беременные женщины занимают важную часть среди пациентов, страдающих аллергическим ринитом и хроническими синуситами. Часть авторов считают, что появление или обострение этих состояний может быть связано с бере-

менностью [9], другие же занимают противоположную позицию, подтверждая ее тем, что во время гестации не происходит постоянного изменения уровня сывороточного IgE [10, 11]. Возможно просто совпадение периодов наиболее частого наступления беременности и пикового возраста манифестации проявлений аллергического ринита. Однако развитие гнойного синусита или обострение хронического синусита на фоне аллергического ринита и беременности возрастают в 6 раз, и по крайней мере у половины из заболевших женщин симптомы, патогномоничные для гнойного синусита, оказываются стерты или вовсе отсутствуют [12–14]. Поэтому, когда на приеме находится пациентка с отягощенным анамнезом по лор-патологии и текущими жалобами, стоит иметь в виду возможность развития не только синусита, но и его осложнений при отсутствии своевременного поставленного верного диагноза и начатого лечения.

Как было сказано ранее, АР по механизму развития относится к аллергическим реакциям немедленного типа. Попадая в организм, аллерген фрагментируется в антиген-презентирующих клетках до упрощенных пептидов, которые затем представляются этими клетками Т-клеткам-помощникам (Th2-клеткам). Th²-клетки, в свою очередь, активизируясь, продуцируют ряд лимфокинов, в частности интерлейкин-4 (ИЛ-4) (и/или альтернативную молекулу ИЛ-13), ИЛ-5, -6, -10, а также экспрессируют на своей поверхности лиганд для CD40 (CD40L или CD154), что обеспечивает необходимый сигнал для клетки к индукции синтеза IgE [6]. Образовавшийся аллерген-специфический IgE фиксируется на имеющих к ним очень высокое сродство специализированных рецепторах FcεRI, расположенных на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани и базофилах, а также низкоаффинных FcεRII, экспрессирующихся на поверхности В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и, возможно, Т-лимфоцитов. При повторном поступлении аллерген связывается IgE-антителами, что вызывает цепь биохимических превращений мембранных липидов (патохимическую фазу), следствием которых является секреция медиаторов, таких как гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландина D2, сульфидопептидные лейкотриены C4, D4, E4), фактора активации тромбоцитов, активация плазменных кининов. Медиаторы, возбуждая рецепторы органов-мишеней, индуцируют патофизиологическую фазу атопической реакции: повышение сосудистой проницаемости и отек ткани, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизистых желез, раз-

- **Рисунок 1.** Передняя риноскопия
- **Figure 1.** Anterior rhinoscopy



А. Полость носа без патологий. В. Полость носа с клиникой АР и полипом (нижняя носовая раковина (одиночная звездочка), носовая перегородка (двойная звездочка), средняя носовая раковина (стрелка) и носовой полип (пунктирная стрелка))

дражение периферических нервных окончаний. Эти изменения составляют основу быстрой (ранней) фазы аллергической реакции, развивающейся в течение первых минут после действия аллергена (симптомы: зуд, чихание, водянистые выделения из носа) [15]. Подготовка миграции клеток из сосудов в ткань обеспечивается изменением кровотока в микрососудах и экспрессией молекул клеточной адгезии на эндотелии и лейкоцитах. Последовательное участие в процессе молекул адгезии и хемокинов приводит к инфильтрации тканей базофилами, эозинофилами, Т-лимфоцитами, тучными клетками, клетками Лангерганса. После активации они также секретируют проаллергические (провоспалительные) медиаторы, что формирует позднюю (или отсроченную) фазу аллергической реакции (через 4–6 ч, симптомы: заложенность носа, назальная гиперреактивность, anosmia) [16].

Для накопления в ткани лимфоцитов требуется довольно продолжительное время, поэтому цитокины Т-лимфоцитов (Th²-профиля) вовлекаются в процесс поддержания аллергического воспаления только на заключительных этапах [16]. Принято считать, что изменения в клеточном составе за счет поступления эозинофилов, базофилов, Th2-клеток и поддержания активности тучных клеток во время поздней фазы аллергического ответа имеют отношение к сдвигу общей реактивности слизистой оболочки носа [17]. На таком измененном фоне последующие воздействия аллергена вызывают более выраженные клинические симптомы, и, в свою очередь, это способствует быстрому развитию и прогрессированию ХР [17, 18] (рис. 1).

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Длительное течение заболевания, несомненно, оказывает влияние на социальную жизнь пациента: на учебу, работу, эмоциональное состояние, т.е. отражается на качестве жизни [19]. С этой точки зрения медицинское определение «качество жизни» – это субъективное восприятие человеком различных факторов, связанных с его здоровьем, т.е. физическим, психическим и социальным благополучием. Однако тяжесть заболевания не всегда взаимосвязана с оценкой своего качества жизни больным. По данным ВОЗ, 30–50% пациентов, обратившихся за медицинской помощью в поликлиники с соматическими проблемами, нуждаются преимущественно в психотерапевтической помощи. Частота психосоматических расстройств достаточно высока

и колеблется в населении от 15 до 50%, а среди пациентов первичной практики – от 30 до 57% [20].

Изучение механизмов развития заболевания создает основу для рациональной терапии, а не только для снятия симптомов заболевания.

Схемы лечения для АР и ХР несколько отличаются, однако включают в себя назначение интраназальных глюкокортикостероидов и элиминационной (ирригационной) терапии. Использование ИНГКС имеет свои ограничения в комплексном лечении пациентов среди разных групп населения. Несмотря на высокую эффективность при низкой опасности данного класса препаратов, женщина во время беременности, услышав слова «стероиды», «гормональные препараты», будет стремиться избежать такого подхода в лечении и искать альтернативные варианты.

Мы хотели бы подробнее рассмотреть использование элиминационной терапии при ХР, ассоциированном с АР. Основная масса аллергенов, поступающих с воздухом, задерживается в полости носа, поэтому важной составляющей лечения является элиминация аллергена со слизистых полости носа [21–23]. К сожалению, она не может рассматриваться как решение всех проблем, однако в части случаев снижает частоту развития осложнений, позволяет избежать более агрессивной терапии или улучшает качество жизни больных. Данный вид лечения доступен всем категориям пациентов, в т.ч. детям и беременным женщинам на любом сроке гестации [24]. Одним из препаратов выбора является спрей назальный Ринорин.

Ринорин представляет собой изотонический солевой раствор, который способствует увлажнению и поддержанию нормального физиологического состояния слизистой оболочки полости носа. Ринорин способствует удалению вирусов, бактерий, аллергенов, аэрополлютантов со слизистой оболочки полости носа, уменьшению проявлений местного воспалительного процесса. Оказывает антисептическое действие за счет входящего в состав бензалкония хлорида. На 1 мл раствора приходится: натрия хлорид 7,72 мг, калия хлорид 0,42 мг, кальция хлорид 0,16 мг, бензалкония хлорид 0,1 мг, гидроксид натрия, соляная кислота (для обеспечения pH и стабилизации), вода очищенная [25].

После применения Ринорина повышается терапевтическая эффективность лекарственных средств, применяемых интраназально. Препарат также способствует разжижению густой слизи.

На базе кафедры оториноларингологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в 2019–2020 гг. было проведено клиническое исследование, которое показало, что такая комбинация изотонического солевого раствора и антисептика приводит к улучшению состояния пациентов и ускоряет выздоровление.

Данный препарат был рекомендован группе пациентов, которая состояла из 36 человек с обострением хронического риносинусита и аллергического ринита, к применению на протяжении одного месяца с момента постановки диагноза и начала комплексного лечения. Среди пациентов было 30 человек – мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет (без тяжелой сопутствующей патологии), а также

были включены 6 беременных женщин (4 – во втором триместре, 2 – в третьем). Основными критериями анализа эффективности лечения были жалобы пациентов: заложенность носа, ринорея, чихание, слезотечение, зуд в полости носа (рис. 2).

В процессе наблюдения 35 из них достигли клинического излечения, 1 пациентке потребовалось назначение антибактериальной терапии в связи с развитием симптомов гнойного синусита.

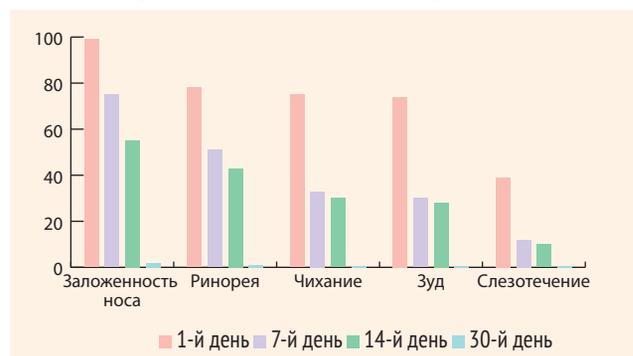
Результаты указывают на выраженное преимущество лечения в комбинации с Ринорином, что выражалось в уменьшении проявления симптомов уже в течение первой недели лечения, полный их регресс был отмечен на 30-й день применения препарата. Стоит отметить оказанное положительное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов.

ВЫВОДЫ

Лечение больных с аллергическим ринитом, осложненным синуситом, должно иметь персонализированный подход к каждому пациенту. К сожалению, это удается не всегда, однако использование препарата Ринорин показывает значительное улучшение качества жизни пациентов при комплексном лечении.

● **Рисунок 2.** Графическое изображение оценки тяжести симптомов во время комплексного лечения с применением препарата Ринорин

● **Figure 2.** Pictorial representation of the assessment of symptom severity during combination therapy including Rinorin



Таким образом, хронический риносинусит и аллергический ринит являются важной медико-социальной проблемой, и лечение таких пациентов требует исключительно комплексного подхода с обязательным учетом патогенеза заболевания.



Поступила / Received 10.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 26.02.2021

Принята в печать / Accepted 10.03.2021

Список литературы

- Хаитов Р.М., Ильина Н.И. *Аллергология. Федеральные клинические рекомендации*. М.: Фармарус Принт Медиа; 2014. 126 с. Режим доступа: https://nrcii.ru/docs/allerg_klinrek.pdf.
- Hermelingmeier K.E., Weber R.K., Hellmich M., Heubach C.P., Mösges R. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(5):e119-e125. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3787.
- Keles N., Ilicali C., Deger K. The effects of different levels of air pollution on atopy and symptoms of allergic rhinitis. *Am J Rhinol*. 1999;13(3):185-90. doi: 10.2500/105065899781389731.
- Ray N.F., Baraniuk J.N., Thamer M., Rinehart C.S., Gergen P.J., Kaliner M. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: Contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(3):408-414. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70464-1.
- Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2004;193:3-5. doi: 10.1177/000348940411305502.
- 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.
- Sheikh A., Hurwitz B., Nurmatov U., van Schayck C.P. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD001563. doi: 10.1002/14651858.CD001563.pub3.
- Wood R.A., Johnson E.F., van Natta M.L., Chen P.H., Eggleston P.A. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):115-120. doi: 10.1164/ajrcm.158.1.9712110.
- Foxen E.H., Preston T.D., Lack J.A. The assessment of nasal air-flow: A review of past and present methods. *J Laryngol Otol*. 1971;85(8):811-825. doi: 10.1017/s0022215100074107.
- Kilburn S., Lasserson T.J., McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002989. doi: 10.1002/14651858.CD002989.
- Asaranoj A., Hamsten C., Waden K., Lupinek C., Andersson N., Kull I. et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):813-821. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.052.
- Falkoff R. Maternal immunologic changes during pregnancy: a critical appraisal. *Clin Rev All*. 1987;5(4):287-300. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3319121>.
- Greer F.R., Sicherer S.H., Burks A.W. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121(1):183-191. doi: 10.1542/peds.2007-3022.
- Incaudo G.A. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis and sinusitis during pregnancy and lactation. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2004;27(2):159-177. doi: 10.1385/CRIAI:27:2:159.
- Brožek 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;40(4):950-958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
- Simons E.F. Advances in H₁-antihistamines. *New Engl J Med*. 2004;351(21):2203-2217. doi: 10.1056/NEJMr033121.
- Scheid D.C., Hamm R.M. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part I. Evaluation. *Am Fam Physician*. 2004;70(9):1685-1692. Available at: <https://aafp.org/afp/2004/1101/p1685.html>.
- Smith K.A., Orlandi R.R., Rudmik L. Cost of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Laryngoscope*. 2015;125(7):1547-1556. doi: 10.1002/lary.25180.
- Nocon A., Booth T. The social impact of asthma. *Fam Pract*. 1991;8(1):37-41. doi: 10.1093/fampra/8.1.37.
- Смулевич А.Б. (ред.). *Психосоматические расстройства в клинической практике*. М.: МЕДпресс-информ; 2019. 776 с. Режим доступа: https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2020/02/NF0016458.files_.pdf.
- Bachmann G., Hommel G., Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(10):537-541. doi: 10.1007/s004050000271.
- Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Glew S., Scadding G. et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):CD011995. doi: 10.1002/14651858.CD011995.pub2.
- Pynnonen M.A., Mukerji S.S., Kim H.M., Adams M.E., Terrell J.E. Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(11):1115-1120. doi: 10.1001/archotol.133.11.1115.
- Kramer M.S., Matush L., Vanilovich I., Platt R., Bogdanovich N., Sevkovskaya Z. et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMI*. 2007;335(7624):815. doi: 10.1136/bmj.39304.464016.AE.
- Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Гаспарян С.Ф., Стеклов А.М., Щепин Н.В., Попова С.Н. Эффективность препарата ринорин в комплексном лечении хронического аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(2):65-68. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/2/030042-46682013216>.

References

- Haitov R.M., Il'ina N.I. *Allergology. Federal clinical guidelines*. Moscow; Farmarus Print Media; 2014. 126 p. (In Russ.) Available at: https://ncric.ru/docs/allerg_klinrek.pdf.
- Hermelingmeier K.E., Weber R.K., Hellmich M., Heubach C.P., Mösges R. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(5):e119-e125. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3787.
- Keles N., Ilicali C., Deger K. The effects of different levels of air pollution on atopy and symptoms of allergic rhinitis. *Am J Rhinol*. 1999;13(3):185-90. doi: 10.2500/105065899781389731.
- Ray N.F., Baraniuk J.N., Thamer M., Rinehart C.S., Gergen P.J., Kaliner M. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: Contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(3):408-414. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70464-1.
- Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2004;193:3-5. doi: 10.1177/000348940411305502.
- 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.
- Sheikh A., Hurwitz B., Nurmatov U., van Schayck C.P. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD001563. doi: 10.1002/14651858.CD001563.pub3.
- Wood R.A., Johnson E.F., van Natta M.L., Chen P.H., Eggleston P.A. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):115-120. doi: 10.1164/ajrcm.158.1.9712110.
- Foxen E.H., Preston T.D., Lack J.A. The assessment of nasal air-flow: A review of past and present methods. *J Laryngol Otol*. 1971;85(8):811-825. doi: 10.1017/s0022215100074107.
- Kilburn S., Lasserson T.J., McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002989. doi: 10.1002/14651858.CD002989.
- Asaranoj A., Hamsten C., Waden K., Lupinek C., Andersson N., Kull I. et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):813-821. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.052.
- Falkoff R. Maternal immunologic changes during pregnancy: a critical appraisal. *Clin Rev All*. 1987;5(4):287-300. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3319121>.
- Greer F.R., Sicherer S.H., Burks A.W. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121(1):183-191. doi: 10.1542/peds.2007-3022.
- Incaudo G.A. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis and sinusitis during pregnancy and lactation. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2004;27(2):159-177. doi: 10.1385/CRIAI:27:2:159.
- 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;40(4):950-958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
- Simons E.F. Advances in H₁-antihistamines. *New Engl J Med*. 2004;351(21):2203-2217. doi: 10.1056/NEJMra033121.
- Scheid D.C., Hamm R.M. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part I. Evaluation. *Am Fam Physician*. 2004;70(9):1685-1692. Available at: <https://aafp.org/afp/2004/1101/p1685.html>.
- Smith K.A., Orlandi R.R., Rudmik L. Cost of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Laryngoscope*. 2015;125(7):1547-1556. doi: 10.1002/lary.25180.
- Nocon A., Booth T. The social impact of asthma. *Fam Pract*. 1991;8(1):37-41. doi: 10.1093/fampra/8.1.37.
- Smulevich A.B. (ed.). *Psychosomatic disorders in clinical practice*. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 776 p. (In Russ.) Available at: https://medknigase-rvis.ru/wp-content/uploads/2020/02/NF0016458.files_.pdf.
- Bachmann G., Hommel G., Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(10):537-541. doi: 10.1007/s004050000271.
- Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Glew S., Scadding G. et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):CD011995. doi: 10.1002/14651858.CD011995.pub2.
- Pynnonen M.A., Mukerji S.S., Kim H.M., Adams M.E., Terrell J.E. Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(11):1115-1120. doi: 10.1001/archotol.133.11.1115.
- Kramer M.S., Matush L., Vanilovich I., Platt R., Bogdanovich N., Sevkovskaya Z. et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ*. 2007;335(7624):815. doi: 10.1136/bmj.39304.464016.AE.
- Soldatskii Iu.L., Onufrieva E.K., Gasparian S.F., Steklov A.M., Shchepin N.V., Popova S.N. The effectiveness of rinorin introduced in the combined treatment of chronic adenoiditis in children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(2):65-68. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/2/030042-46682013216>.

Информация об авторах:

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; lorent1@mail.ru

Мирошниченко Нина Александровна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; mirnino@yandex.ru

Джимшелейшвили Ната Паатовна, аспирант кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; npjent@gmail.com

Симова Виктория Александровна, аспирант кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; vika.simsova@gmail.com

Николаева Юлия Олеговна, аспирант кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; yu.o.nikolaeva@gmail.com

Information about the authors:

Andrey Yu. Ovchinnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; lorent1@mail.ru

Nina A. Miroshnichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; mirnino@yandex.ru

Nata P. Jimshelishvili, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; npjent@gmail.com

Viktoriya A. Simsova, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; vika.simsova@gmail.com

Yulia O. Nikolaeva, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; yu.o.nikolaeva@gmail.com

doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-106-112

Оригинальная статья / Original article

Визуализация операционного поля у пациентов с полипозным риносинуситом

Г.Б. Бебчук^{1✉}, hermanvsb@icloud.com, Н.А. Дайхес¹, В.М. Авербух¹, М.З. Джафарова¹, Т.И. Гаращенко¹, О.В. Карнеева¹, И.В. Кошель²

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

² Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Резюме

Введение. У пациентов с полипозным риносинуситом отмечена склонность к развитию диффузной кровоточивости, которая обуславливает ухудшение визуализации операционного поля. Отсутствие универсальной техники улучшения его визуализации стало предпосылкой для поиска альтернативных методов гемостаза.

Цель. Оценить эффективность коагуляции клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей в качестве метода улучшения визуализации операционного поля у пациентов с полипозным риносинуситом и определить особенности хирургической анатомии клиновидно-небной артерии.

Материалы и методы. 30 пациентам с полипозным риносинуситом проводилась коагуляция клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей. Уровень визуализации до и после гемостаза определялся по шкалам Boezaart и Wormald.

Результаты и обсуждение. 28 пациентам с первичным уровнем визуализации 8 и 2 пациентам с уровнем 9 по шкале Wormald последовательно промывали околоносовые пазухи физиологическим раствором с температурой 49 °С и проводили аппликацию раствором деконгестанта и анестетика, которые оказались неэффективными. Коагуляция клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей обеспечивала улучшение визуализации операционного поля среди всех пациентов ($p < 0,001$). У 9 пациентов (30%) уровень визуализации стал соответствовать 5 баллам, у 17 (56,7%) – 6 баллам и у 4 (13,3%) – 7 баллам по шкале Wormald. Из крыловидно-небной ямки в полость носа выходила 1 артерия (ствол клиновидно-небной артерии) у 18 пациентов (60%), в то время как 2 артерии (задняя перегородочная артерия и задняя носовая латеральная артерия) – у 12 исследуемых (40%). По данным эндоскопического осмотра в послеоперационном периоде признаки атрофии слизистой оболочки синоназального тракта после коагуляции отсутствовали.

Выводы. Выбор оптимального метода гемостаза зависит от уровня визуализации операционного поля. Если уровень визуализации соответствует 8–9 баллам по шкале Wormald, эффективным и безопасным методом гемостаза является эндоскопическая коагуляция клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, эндоскопическая хирургия околоносовых пазух, кровоточивость, визуализация операционного поля, гемостаз, клиновидно-небная артерия

Для цитирования: Бебчук Г.Б., Дайхес Н.А., Авербух В.М., Джафарова М.З., Гаращенко Т.И., Карнеева О.В., Кошель И.В. Визуализация операционного поля у пациентов с полипозным риносинуситом. *Медицинский совет.* 2021;(6):106–112. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-106-112.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Surgical field visualization in patients with polyposis rhinosinusitis

Herman B. Bebchuk^{1✉}, hermanvsb@icloud.com, Nikolay A. Daikhes¹, Vladimir M. Averbukh¹, Maryam Z. Dzhafarova¹, Tatiana I. Garashchenko¹, Olga V. Karneeva¹, Ivan V. Koshel²

¹ National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

² Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

Abstract

Introduction. Patients with nasal polyposis are predisposed to diffuse intraoperative bleeding, that could highly impair surgical field visualization. The absence of a universal technique of improving surgical field visualization became a reason for searching the specific hemostatic methods.

Objective: to evaluate the efficiency of sphenopalatine artery and/or its branches coagulation as a method of hemostasis in endoscopic surgery for nasal polyposis and to describe the surgical anatomy of sphenopalatine artery.

Materials and methods. Endoscopic coagulation of sphenopalatine artery and/or its branches was performed among 30 patients with nasal polyposis. Surgical field visualization was graded by Boezaart and Wormald scales before and after coagulation.

Results and discussion. Intraoperative attempts to achieve the hemostasis using warm (49°C) saline irrigation and then application of xylometazoline (0.1%-10ml) and lidocaine (10%-4ml) were ineffective among 28 patients with initial grade 8 and among 2 patients with grade 9 according to Wormald scale. Sphenopalatine artery and/or its branches coagulation was effectively performed in these patients, obtaining the hemostasis in 100% of cases ($p < 0,001$). The initial surgical field grade improved to grade

5 by Wormald scale in 9 patients (30%), to grade 6 in 17 patients (56,7%) and to grade 7 in 4 patients (13,3%). Only one artery (trunk of sphenopalatine artery) was observed in 18 patients (60%), crossing the sphenopalatine foramen, and 2 arteries (posterior septal artery and posterior lateral nasal artery) – in 12 patients (40%). Endoscopic examination revealed no signs of mucosal atrophy in postoperative period.

Conclusion: The appropriate choice of hemostatic technique depends on grades of surgical field visualization. If there is a grade 8–9 by Wormald scale, endoscopic coagulation of sphenopalatine artery and/or its branches is an effective and safe method to improve surgical field visualization.

Keywords: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, endoscopic sinus surgery, bleeding, surgical field visualization, hemostasis, sphenopalatine artery

For citation: Bebchuk H.B., Daikhes N.A., Averbukh V.M., Dzhafarova M.Z., Garashchenko T.I., Karneeva O.V., Koshel I.V. Surgical field visualization in patients with polyposis rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):106–112. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-106-112.

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

ВВЕДЕНИЕ

Полипозный риносинусит является широко распространенным воспалительным заболеванием околоносовых пазух. В соответствии с определением, указанным в EPOS 2020, полипозный риносинусит – это фенотип первичного диффузного хронического риносинусита. В Европе полипозный риносинусит встречается у 2,1–2,7% населения [1]. Согласно статистическим данным, приведенным в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации, полипозный риносинусит ежегодно диагностируется у 1,5 млн пациентов [2]. Несмотря на определенный прогресс в понимании механизмов патогенеза, приводящих к специфической клинической симптоматике, полипозный риносинусит остается тяжелой патологией, в лечении которой требуется мультимодальный подход. Среди пациентов с полипозным риносинуситом, у которых терапия оказывается неэффективной, эндоскопическая операция на околоносовых пазухах становится неотъемлемым этапом лечения [1]. Особенности воспалительного процесса при полипозном риносинусите обуславливают развитие диффузной кровоточивости, которая ухудшает визуализацию операционного поля в ходе эндоскопической полисинусотомии [3]. В настоящий момент не существует универсального метода улучшения визуализации операционного поля, позволяющего обеспечить гемостаз в каждой клинической ситуации. Впервые описанная в 1992 г., эндоскопическая коагуляция клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей стала эффективным методом контроля носовых кровотечений [4]. По мере развития эндоскопического направления в эндоназальной хирургии показания для проведения коагуляции клиновидно-небной артерии значительно расширились [5–7]. Учитывая успешное применение в различных областях эндоназальной хирургии, представляется перспективным оценить эффективность коагуляции клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей в качестве метода улучшения визуализации операционного поля у пациентов с полипозным риносинуситом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 30 пациентов с полипозным риносинуситом, которым во время двусторонней эндоскопической полисинусотомии для улучшения визуализации

операционного поля проводилась коагуляция клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей. Уровень визуализации операционного поля до и после гемостаза определялся по шкалам Voezaart [8] и Wormald [9]. Критерием эффективности применяемого метода гемостаза стало улучшение визуализации операционного поля по шкале Wormald минимум на один пункт.

Диагноз «полипозный риносинусит» ставился на основании анамнеза, результатов эндоскопического осмотра полости носа и данных компьютерной томографии околоносовых пазух. У всех пациентов диагноз был подтвержден результатами гистологического исследования биопсийного материала.

При наличии сопутствующей патологии пациенты проходили лечение у специалистов соответствующего профиля. В качестве предоперационной подготовки при отсутствии противопоказаний пациентам однократно внутримышечно вводили от 8 до 16 мг дексаметазона.

Оценка выраженности патологического процесса по данным компьютерной томографии околоносовых пазух проводилась в соответствии со шкалой Lund – Maskay [10]. Данные эндоскопического осмотра полости носа интерпретировались с использованием шкалы Lund – Kennedy [11].

В рамках текущей работы ветви клиновидно-небной артерии назывались в соответствии с Международной анатомической терминологией с официальным списком русских эквивалентов [12].

В качестве технического оборудования использовались ригидные эндоскопы 0° и 45° (Karl Storz, диаметр 4 мм, длина 18 см), камера (IMAGE 1 HD, Karl Storz), микродебридер с прямыми и загнутыми насадками (UNIDRIVE S III, Karl Storz).

Статическая обработка анализируемых данных выполнена на языке программирования Python v 3.8.

Текущее исследование одобрено локальным этическим комитетом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Перед эндоназальной операцией всем пациентам выполнялась КТ околоносовых пазух и проводился эндоскопический осмотр полости носа. Результаты объективных методов диагностики оценивались по шкалам Lund – Maskay и Lund – Kennedy. У 50% пациентов регистрировался макси-

мальный показатель воспалительного процесса в околоносовых пазухах, соответствующий 24 баллам по шкале Lund – Maskau, в то время как 22 балла встречались среди 26,7% и 23 балла – у 23,3% пациентов. По шкале Lund – Kennedy определяли от 2 до 4 баллов, при этом большинство (70%) имело 4 балла, 2 было отмечено у 20% и 3 – у 10% пациентов.

7 пациентов имели в анамнезе операцию на верхнечелюстных пазухах как эндоназальным, так и наружным доступом, а также петлевую полипотомию. У 10 пациентов была ранее диагностирована бронхиальная астма. Учитывая незначительную долю пациентов с перенесенными операциями и наличием бронхиальной астмы, указанные факторы не рассматривались по отдельности как предикторы снижения визуализации операционного поля.

Хирургическое лечение проводилось в условиях стационара Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России под эндотрахеальным наркозом с внутривенной анестезией и поддержанием контролируемой гипотензии. Пациенты располагались на операционном столе в обратном положении Тренделенбурга с подъемом головы на 20° [13]. При отсутствии противопоказаний пациентам перед началом хирургических манипуляций превентивно проводилась аппликация слизистой оболочки полости носа раствором деконгестанта и анестетика [7].

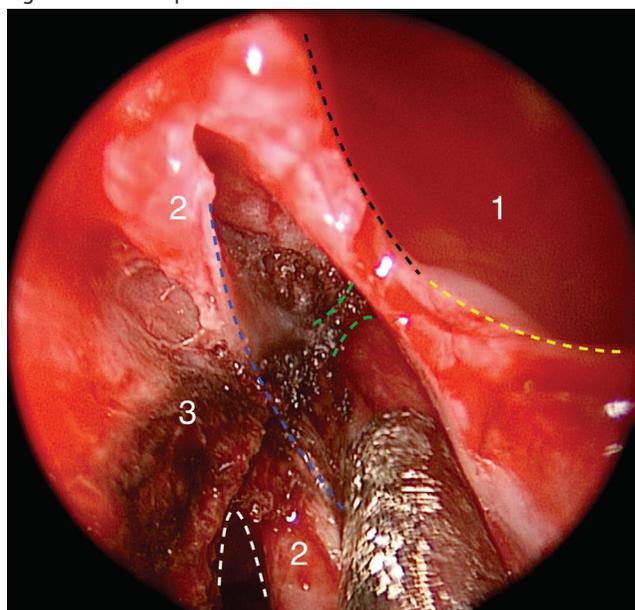
Всем пациентам выполнялась двусторонняя эндоскопическая полисинусотомия, включающая в себя трансназальную парциальную максиллэктомию I типа [14], полное удаление клеток решетчатого лабиринта, широкую сфенотомию и операцию на лобных пазухах в объеме Draf IIA (при отсутствии аплазии). В ходе операций удалялась вся полипозная ткань, доступная для микроинструментов и микродебридера, что приводило к частичной дезэпителизации околоносовых пазух и способствовало снижению воспалительной нагрузки и активации перезагрузки слизистой оболочки [15]. Эндоназальная диссекция сопровождалась кровоточивостью тканей различной степени выраженности, что снижало визуализацию операционного поля. Уровень его визуализации оценивался с использованием шкал Voezaart и Wormald. 3 балла по шкале Voezaart встречались в 100% случаев. У 28 пациентов (93,3%) регистрировались 8 баллов, в то время как у 2 исследуемых (6,7%) – 9 баллов по шкале Wormald. Принимая во внимание этические принципы, в исследовании был реализован последовательный алгоритм улучшения визуализации операционного поля [16]. Гемостаз начинался с применения наиболее простого и наименее травматичного метода, а именно с ирригации полости носа и околоносовых пазух физиологическим раствором с температурой 49 °С, которая у всех пациентов оказалась неэффективной. Следующим этапом проводилась аппликация слизистой оболочки раствором деконгестанта и анестетика, которая также не приводила к улучшению визуализации операционного поля. В отсутствие эффекта от указанных методов гемостаза предпринималась попытка снизить интраоперационную кровоточивость посредством эндоскопической коагуляции клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей. Для идентификации всех

возможных сосудов, выходящих из клиновидно-небного отверстия, мукопериостальный лоскут выделялся от восходящего отростка небной кости до передней стенки клиновидной пазухи. После визуализации артерии/артерий в проекции клиновидно-небного отверстия проводилась коагуляция (рис. 1). Сохранный мукопериостальный лоскут мог повторно укладываться в зоне диссекции.

Коагуляция клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей позволяла улучшить визуализацию операционного поля среди всех исследуемых пациентов. Исходный уровень визуализации 3 по шкале Voezaart стал соответствовать уровню 2 у 26 пациентов (86,7%). Среди 4 пациентов (13,3%) уровень визуализации не изменился. Шкала Voezaart обладает узким диагностическим диапазоном, поэтому в оценке эффективности применяемых методов гемостаза использовалась шкала Wormald. Исходя из полученных данных, после коагуляции клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей у 9 пациентов (30%) уровень визуализации соответствовал 5 баллам, у 17 (56,7%) – 6 баллам и у 4 (13,3%) – 7 баллам по шкале Wormald. Сравнение показателей визуализации по шкале Wormald до и после коагуляции с помощью теста Вилкоксона продемонстрировало статистически значимую эффективность выбранного метода гемостаза, $p < 0,001$. После коагуляции клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей выполнялся весь запланированный объем хирургического вмешательства, и операция заканчивалась в условиях сухого операционного поля.

● **Рисунок 1.** Интраоперационное эндоскопическое изображение клиновидно-небной артерии слева после коагуляции. Осмотр ригидным эндоскопом 0°

● **Figure 1.** Intraoperative endoscopic image of the left sphenopalatine artery after coagulation. Examination with a rigid 0° endoscope



1) Задняя стенка верхнечелюстной пазухи. 2) Мукопериостальный лоскут, отсепарованный от восходящего отростка небной кости. 3) Задний конец средней носовой раковины. Черная пунктирная линия проведена по задней границе антростомы; желтая пунктирная линия проведена по нижней границе антростомы; зеленая пунктирная линия указывает на клиновидно-небную артерию, выходящую из крыловидно-небной ямки; синяя пунктирная линия проведена по передней поверхности мукопериостального лоскута; белая пунктирная линия проведена в своде носоглотки.

В текущей работе также оценивалась динамика улучшения визуализации операционного поля. Для этого рассчитывалась дельта изменения. После коагуляции клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей у большинства пациентов ($n = 19, 63,3\%$) дельта улучшения визуализации составила 2 балла и только у двоих ($6,7\%$) – 1 балл. У 9 исследуемых (30%) удалось достичь максимального показателя дельты улучшения визуализации, равного 3 баллам.

Проведенное исследование позволило выявить ряд особенностей хирургической анатомии клиновидно-небной артерии. Клиновидно-небная артерия рассматривалась как конечная ветвь третьего сегмента верхнечелюстной артерии, которая формируется после отхождения ствола нисходящей небной артерии [17]. На основании результатов эндоназальной диссекции было обнаружено два типа ветвления клиновидно-небной артерии: проксимальный и дистальный. Под проксимальным типом ветвления подразумевался вариант анатомии клиновидно-небной артерии с образованием ветвей внутри крыловидно-небной ямки. В таком случае через клиновидно-небное отверстие в полость носа выходили ветви одноименной артерии. У исследуемых пациентов к основным ветвям клиновидно-небной артерии относились задняя перегородочная артерия и задняя носовая латеральная артерия. В проекции клиновидно-небного отверстия у 12 из 30 пациентов (40%) были идентифицированы 2 ветви – задняя перегородочная и задняя носовая латеральная артерии. При дистальном типе ветвления из крыловидно-небной ямки выходил ствол клиновидно-небной артерии с последующим формированием ветвей. В ходе операций 1 артерия (ствол клиновидно-небной артерии) в области клиновидно-небного отверстия встречалась у 18 пациентов (60%).

На 3–7-е сутки после хирургического лечения пациентам проводился эндоскопический осмотр полости носа. Интенсивность образования корок оценивалась по шкале Lund – Kennedy. Медиана значений по шкале Lund – Kennedy составила 2 балла.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эндоскопическая хирургия полипозного риносинусита отличается от функциональных операций у пациентов с другими фенотипами хронического риносинусита [18]. Каскад молекулярно-клеточных изменений, лежащий в основе развития полипозного риносинусита, оказывает отрицательное влияние на визуализацию операционного поля [19]. Снижение визуализации имеет различную степень выраженности и зависит от множества факторов, в частности от экспрессии CD34 в эндотелиальном слое [20] и нарушении тромбоцитарного гемостаза [21]. В литературе опубликованы данные о наличии прямой зависимости между высоким индексом по шкале Lund – Маскау и избыточной кровоточивостью [22]. У пациентов, вошедших в текущее исследование, преобладали наиболее высокие баллы по шкалам Lund – Маскау и Lund – Kennedy. Полученные данные являются объективной характеристикой тяжелого течения полипозного риносинусита у исследуемой когорты.

Для удобного определения уровня визуализации операционного поля разработаны специализированные шкалы, отражающие динамические изменения интенсивности кровоточивости тканей синоназального тракта. В исследовании использовались шкалы Voezaart и Wormald. Шкала Wormald является единственной валидизированной и стандартизированной системой оценки визуализации. По сравнению со шкалой Voezaart, шкала Wormald обладает большей чувствительностью [9]. Несмотря на комплексную предоперационную подготовку пациентов, выполнение полисинусотомий по одной методике и в условиях контролируемой гипотензии, анализ показателей визуализации операционного поля свидетельствует о выраженной интраоперационной кровоточивости среди исследуемых.

У пациентов с уровнем визуализации операционного поля, соответствующим 3 баллам по шкале Voezaart и 8–9 баллам по шкале Wormald, для безопасного продолжения диссекции околоносовых пазух требовалось проведение гемостаза. В литературе отсутствуют рекомендации по выбору наиболее оптимального метода гемостаза в зависимости от уровня визуализации операционного поля. Среди множества существующих методов гемостаза можно отметить ирригацию полости носа и околоносовых пазух физиологическим раствором с температурой $48–50\text{ }^{\circ}\text{C}$ и аппликацию слизистой оболочки раствором деконгестанта и анестетика. Интраоперационное использование физиологического раствора для ирригации вместо гипо- или гипертонических растворов позволяет сохранить морфофункциональное состояние слизистой оболочки [23]. По данным литературы, физиологический раствор с температурой $48–50\text{ }^{\circ}\text{C}$ обладает гемостатическими свойствами и не вызывает некроз тканей полости носа и околоносовых пазух [24]. Аппликация слизистой оболочки раствором деконгестанта и анестетика сопоставима по эффективности с инфильтрацией раствором адреналина в различных концентрациях, при этом значительно безопаснее [7, 25]. Широко используемые в эндоскопической эндоназальной хирургии, указанные методы гемостаза оказались неэффективными среди исследуемых пациентов. В качестве альтернативного метода улучшения визуализации проводилась коагуляция клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей. Изначально рассматриваемая как хирургический метод остановки резистентных носовых кровотечений [4], эндоскопическая коагуляция клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей стала успешно применяться в расширенных и функциональных эндоназальных операциях. Совместно с клиновидно-небной артерией и/или ее ветвями из клиновидно-небного отверстия выходит задний носовой нерв, поэтому коагуляция вызывает как частичную деваскуляризацию, так и денервацию [25]. Развивающиеся структурные и функциональные изменения слизистой оболочки носят временный характер, однако обуславливают стабильное уменьшение выраженности ринореи у пациентов с полипозным риносинуситом [6]. По мнению M. Cassano et al., коагуляция клиновидно-небной артерии позволяет избежать рутинную тампонаду полости носа по окончании эндоназальных операций [5]. В статье H. Pant упоминается о возможном проведении коагуляции клиновидно-небной арте-

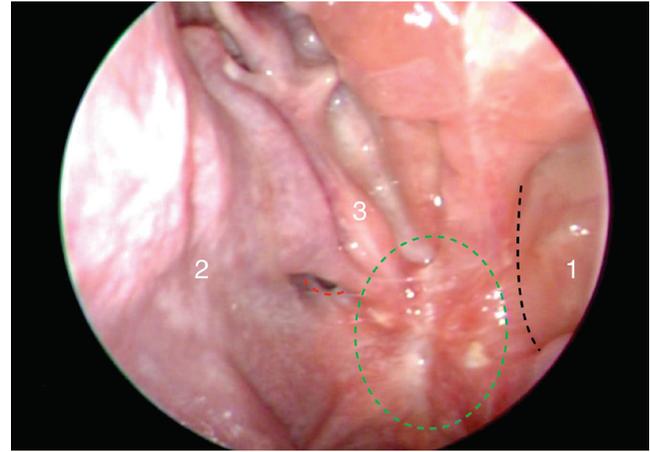
рии с целью обеспечения интраоперационного контроля повышенной кровоточивости [7]. В отличие от работ Н. Pant [7] и М. Cassano et al. [5, 6], коагуляция клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей применялась в текущем исследовании как метод гемостаза у пациентов с определенным уровнем визуализации операционного поля (8–9 баллов по шкале Wormald) при отсутствии эффекта от ирригации и аппликации. Коагуляция клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей обладала эффективностью у всех пациентов ($p < 0,001$), улучшая визуализацию операционного поля минимум на 1 балл по шкале Wormald.

Для выделения и коагуляции всех возможных сосудов в области клиновидно-небного отверстия было достаточным отсепаровать мукопериостальный лоскут от передней стенки клиновидной пазухи, при этом дополнительная диссекция крыловидно-небной ямки не требовалась. Как известно, клиновидно-небная артерия обладает вариабельным паттерном ветвления. D.B. Simmen et al. [27] описывали наличие двух и более ветвей клиновидно-небной артерии в 97% случаев. Г.А. Полев выделял от одной до трех ветвей клиновидно-небной артерии, обнаруживая две ветви в 58,3% случаев [28]. М. Eordogh et al. [29] встречали до 11 ветвей клиновидно-небной артерии. Указанные исследования выполнялись на кадаверном материале. Описания анатомии клиновидно-небной артерии на основании операционных данных имеют ряд отличий. J.R. Gras-Cabrerizo et al. проводили диссекцию клиновидно-небной артерии на кадаверах и в группе пациентов с носовыми кровотечениями. Суммарно авторы определяли одну артерию в 63%, в то время как две ветви клиновидно-небной артерии в 32% случаев. Три ветви (5%) идентифицировали только в ходе кадаверной диссекции [30]. В настоящем исследовании через клиновидно-небное отверстие в 60% случаев проходил ствол клиновидно-небной артерии, что указывает на преобладание одной артерии в данной области. Применение эндоскопической ангиографии упрощает идентификацию индивидуальных анатомических особенностей кровеносного русла синоназального тракта и в т.ч. артерий, выходящих из крыловидно-небной ямки [31].

Коагуляция клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей не вызывала осложнения у исследуемых пациентов, что коррелирует с данными мировой литературы [32]. На основании результатов эндоскопического осмотра атрофия слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух не развивалась (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Эндоскопическое изображение полости носа слева через 2 года после коагуляции клиновидно-небной артерии. Осмотр ригидным эндоскопом 0°

● **Figure 2.** Endoscopic image of the left nasal cavity 2 years after coagulation of the sphenopalatine artery. Examination with a rigid 0° endoscope



1) Задняя стенка верхнечелюстной пазухи. 2) Перегородка носа. 3) Фрагмент резецированной средней носовой раковины. Черная пунктирная линия проведена по задней границе антростомы; зеленая пунктирная линия ограничивает зону коагуляции клиновидно-небной артерии. Слизистая оболочка без признаков некроза; красная пунктирная линия проведена по нижней границе соустья клиновидной пазухи.

ВЫВОДЫ

У пациентов с полипозным риносинуситом отмечена тенденция к развитию диффузной кровоточивости в ходе эндоскопических операций. В выборе оптимального метода гемостаза следует руководствоваться уровнем визуализации операционного поля. Если во время эндоскопической хирургии у пациентов с полипозным риносинуситом уровень визуализации соответствует 8–9 баллам по шкале Wormald, ирригация физиологическим раствором с температурой 48–50 °C и аппликация слизистой оболочки оказываются неэффективными. В подобных случаях рекомендуется проводить коагуляцию клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей. Таким образом, эндоскопическая коагуляция клиновидно-небной артерии и/или ее ветвей является эффективным и безопасным методом улучшения визуализации операционного поля у пациентов с полипозным риносинуситом.



Поступила / Received 17.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2021

Принята в печать / Accepted 14.04.2021

Список литературы

1. 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(S29 Suppl.):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
2. Егоров В.И., Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Казанова А.В., Максимова Е.А. *Полипозный риносинусит: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. 21 с. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/%D0%A0%D0%A0316%20Polipoznyj%20rinosinit1.pdf>.
3. Ha T.N., van Renen R.G., Ludbrook G.L., Wormald P.J. The Effect of Blood Pressure and Cardiac Output on the Quality of the Surgical Field and Middle Cerebral Artery Blood Flow during Endoscopic Sinus Surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(7):701–709. doi: 10.1002/alr.21728.
4. Budrovich R., Saetti R. Microscopic and Endoscopic Ligation of the Sphenopalatine Artery. *Laryngoscope*. 1992;102(12 Pt 1):1391–1394. doi: 10.1288/00005537-199212000-00016.
5. Cassano M., Longo M., Fiocca-Matthews E., Del Giudice A.M. Endoscopic Intraoperative Control of Epistaxis in Nasal Surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2010;37(2):178–184. doi: 10.1016/j.anl.2009.06.008.
6. Cassano M., Marioni G., Russo L., Cassano P. Sphenopalatine Artery Ligation with Nerve Resection in Patients with Vasomotor Rhinitis and Polyposis: A Prospective, Randomized, Double-Blind Investigation. *Acta Otolaryngol*. 2012;132(5):525–532. doi: 10.3109/00016489.2011.648272.
7. Pant H. Hemostasis in Endoscopic Sinus Surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016;49(3):655–676. doi: 10.1016/j.otc.2016.03.011.

8. Boezaart A.P., van der Merwe J., Coetzee A. Comparison of Sodium Nitroprusside- and Esmolol-Induced Controlled Hypotension for Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Can J Anaesth.* 1995;42(5 Pt 1):373–376. doi: 10.1007/BF03015479.
9. Athanasiadis T., Beule A., Embate J., Steinmeier E., Field J., Wormald P.J. Standardized Video-Endoscopy and Surgical Field Grading Scale for Endoscopic Sinus Surgery: A Multi-Centre Study. *Laryngoscope.* 2008;118(2):314–319. doi: 10.1097/MLG.0b013e318157f764.
10. Lund V.J., Mackay I.S. Staging in Rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31(4):183–184. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8140385/>.
11. Lund V.J., Kennedy D.W. Quantification for Staging Sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995;167:17–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7574265/>.
12. Колесников Л.Л. (ред.). *Международная анатомическая терминология (с официальным списком русских эквивалентов)*. М.: Медицина; 2003. 424 с.
13. Gan E.C., Habib A.R., Rajwani A., Javer A.R. Five-Degree, 10-Degree, and 20-Degree Reverse Trendelenburg Position during Functional Endoscopic Sinus Surgery: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(1):61–68. doi: 10.1002/alr.21249.
14. Turri-Zanoni M., Battaglia P., Karligkiotis A., Lepera D., Zocchi J., Dallan I. et al. Transnasal Endoscopic Partial Maxillectomy: Operative Nuances and Proposal for a Comprehensive Classification System Based on 1378 Cases. *Head Neck.* 2017;39(4):754–766. doi: 10.1002/hed.24676.
15. Alsharif S., Jonstam K., van Zele T., Gevaert P., Holtappels G., Bachert C. Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRS wNP: An Endotype-Based Retrospective Study. *Laryngoscope.* 2019;129(6):1286–1292. doi: 10.1002/lary.27815.
16. Дайхес Н.А., Бебчук Г.Б., Джафарова М.З., Авербух В.М. *Способ улучшения визуализации хирургического поля во время эндоскопической эндоназальной операции у пациентов с полипозным риносинуситом: патент РФ на изобретение № 2707863/17.10.2018*. Режим доступа: <https://findpatent.ru/patent/27072707863.html>.
17. Zhang X., Wang E.W., Wei H., Shi J., Snyderman C.H., Gardner P.A., Fernandez-Miranda J.C. Anatomy of the Posterior Septal Artery with Surgical Implications on the Vascularized Pedicled Nasoseptal Flap. *Head Neck.* 2015;37(10):1470–1476. doi: 10.1002/hed.23775.
18. Orgain C.A., Harvey R.J. The Role of Frontal Sinus Drillouts in Nasal Polyposis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;26(1):34–40. doi: 10.1097/MO0.0000000000000425.
19. Hathorn I.F., Habib A.R., Manji J., Javer A.R. Comparing the Reverse Trendelenburg and Horizontal Position for Endoscopic Sinus Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(2):308–313. doi: 10.1177/0194599812466529.
20. Sieškiewicz A., Reszeć J., Piszczatowski B., Olszewska E., Klimiuk P.A., Chyczewski L., Rogowski M. Intraoperative Bleeding during Endoscopic Sinus Surgery and Microvascular Density of the Nasal Mucosa. *Adv Med Sci.* 2014;59(1):132–135. doi: 10.1016/j.advms.2013.10.001.
21. Кошель И.В. Профилактика интраоперационной кровотоочивости у пациентов с аспирином ассоциированным полипозным риносинуситом. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2016;6(4):559–567. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27431126>.
22. Mortuaire G., Bahil J., Maetz B., Chevalier D. Lund-Mackay Score Is Predictive of Bleeding in Ethmoidectomy for Nasal Polyposis. *Rhinology.* 2008;46(4):285–288. Available at: <https://rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=725>.
23. Kim C.H., Hyun Song M., Eun Ahn Y., Lee J.G., Yoon J.H. Effect of Hypo- Iso- and Hypertonic Saline Irrigation on Secretory Mucins and Morphology of Cultured Human Nasal Epithelial Cells. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(12):1296–1300. doi: 10.1080/00016480510012381.
24. Stangerup S. E., Thomsen H.K. Histological Changes in the Nasal Mucosa after Hot-Water Irrigation. An Animal Experimental Study. *Rhinology.* 1996;34(1):14–17. Available at: <https://rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=322>.
25. Georgalas C., Fokkens W. *Rhinology and Skull Base Surgery: From the Lab to the Operating Room – An Evidence-based Approach*. Stuttgart, New York: Thieme; 2019. 952 p. Available at: <https://thieme.com/books-main/otolaryngology/product/5269-rhinology-and-skull-base-surgery>.
26. Cassano M., Russo L., Del Giudice A.M., Gelardi M. Cytologic Alterations in Nasal Mucosa after Sphenopalatine Artery Ligation in Patients with Vasomotor Rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26(1):49–54. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3685.
27. Simmen D.B., Raghavan U., Briner H.R., Manestar M., Groscurth P., Jones N.S. The Anatomy of the Sphenopalatine Artery for the Endoscopic Sinus Surgeon. *Am J Rhinol.* 2006;20(5):502–505. doi: 10.2500/ajr.2006.20.2928.
28. Полев Г.А. *Хирургические аспекты variability топографической анатомии ветвей клиновидно-носовой артерии и крыловидно-носовой ямки: автор. дис. ... канд. мед. наук.* М.; 2015. 26 с.
29. Eordogh M., Grimm A., Gawish I., Patonay L., Reisch R., Briner H.R., Baksa G. Anatomy of the Sphenopalatine Artery and Its Implications for Transnasal Neurosurgery. *Rhinology.* 2018;56(1):82–88. doi: 10.4193/Rhin17.181.
30. Gras-Cabrero J.R., Ademá-Alcover J.M., Gras-Albert J.R., Kolaniczak K., Montserrat-Gili J.R., Mirapeix-Lucas R. et al. Anatomical and Surgical Study of the Sphenopalatine Artery Branches. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(7):1947–1951. doi: 10.1007/s00405-013-2825-1.
31. Бебчук Г.Б., Дайхес Н.А., Джафарова М.З., Авербух В.М. Перспективы использования эндоскопической ангиографии в хирургии околоносовых пазух. *Российская ринология.* 2020;28(2):107–112. doi: 10.17116/rosrino202028021107.
32. Chiu T. A Study of the Maxillary and Sphenopalatine Arteries in the Pterygopalatine Fossa and at the Sphenopalatine Foramen. *Rhinology.* 2009;47(3):264–270. doi: 10.4193/Rhin08.153.

References

1. 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(S29 Suppl):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
2. Egorov V.I., Ryazantsev S.V., Karneeva O.V., Kazanova A.V., Maksimova E.A. *Polypoid Rhinosinusitis: Clinical Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. 21 p. (In Russ.) Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/%D0%A0%D0%A0316%20%20Polipoznyj%20rinosinusit1.pdf>.
3. Ha T.N., van Renen R.G., Ludbrook G.L., Wormald P.J. The Effect of Blood Pressure and Cardiac Output on the Quality of the Surgical Field and Middle Cerebral Artery Blood Flow during Endoscopic Sinus Surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(7):701–709. doi: 10.1002/alr.21728.
4. Budrovich R., Saetti R. Microscopic and Endoscopic Ligature of the Sphenopalatine Artery. *Laryngoscope.* 1992;102(12 Pt 1):1391–1394. doi: 10.1288/00005537-199212000-00016.
5. Cassano M., Longo M., Fiocca-Matthews E., Del Giudice A.M. Endoscopic Intraoperative Control of Epistaxis in Nasal Surgery. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37(2):178–184. doi: 10.1016/j.anl.2009.06.008.
6. Cassano M., Marioni G., Russo L., Cassano P. Sphenopalatine Artery Ligation with Nerve Resection in Patients with Vasomotor Rhinitis and Polyposis: A Prospective, Randomized, Double-Blind Investigation. *Acta Otolaryngol.* 2012;132(5):525–532. doi: 10.3109/00016489.2011.648272.
7. Pant H. Hemostasis in Endoscopic Sinus Surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016;49(3):655–676. doi: 10.1016/j.otc.2016.03.011.
8. Boezaart A.P., van der Merwe J., Coetzee A. Comparison of Sodium Nitroprusside- and Esmolol-Induced Controlled Hypotension for Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Can J Anaesth.* 1995;42(5 Pt 1):373–376. doi: 10.1007/BF03015479.
9. Athanasiadis T., Beule A., Embate J., Steinmeier E., Field J., Wormald P.J. Standardized Video-Endoscopy and Surgical Field Grading Scale for Endoscopic Sinus Surgery: A Multi-Centre Study. *Laryngoscope.* 2008;118(2):314–319. doi: 10.1097/MLG.0b013e318157f764.
10. Lund V.J., Mackay I.S. Staging in Rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31(4):183–184. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8140385/>.
11. Lund V.J., Kennedy D.W. Quantification for Staging Sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995;167:17–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7574265/>.
12. Kolesnikov L.L. (ed.). *Terminologia Anatomica*. Moscow: Meditsina; 2003. 424 p. (In Russ.).
13. Gan E.C., Habib A.R., Rajwani A., Javer A.R. Five-Degree, 10-Degree, and 20-Degree Reverse Trendelenburg Position during Functional Endoscopic Sinus Surgery: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(1):61–68. doi: 10.1002/alr.21249.
14. Turri-Zanoni M., Battaglia P., Karligkiotis A., Lepera D., Zocchi J., Dallan I. et al. Transnasal Endoscopic Partial Maxillectomy: Operative Nuances and Proposal for a Comprehensive Classification System Based on 1378 Cases. *Head Neck.* 2017;39(4):754–766. doi: 10.1002/hed.24676.
15. Alsharif S., Jonstam K., van Zele T., Gevaert P., Holtappels G., Bachert C. Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRS wNP: An Endotype-Based Retrospective Study. *Laryngoscope.* 2019;129(6):1286–1292. doi: 10.1002/lary.27815.
16. Daikhes N.A., Бебчук Г.Б., Джафарова М.З., Авербух В.М. *A Method for Improving Visualization of the Surgical Field during Endoscopic Endonasal Surgery in Patients with Polyposis Rhinosinusitis: RF Patent for Invention No. 2707863/17.10.2018*. (In Russ.) Available at: <https://findpatent.ru/patent/27072707863.html>.
17. Zhang X., Wang E.W., Wei H., Shi J., Snyderman C.H., Gardner P.A., Fernandez-Miranda J.C. Anatomy of the Posterior Septal Artery with Surgical Implications on the Vascularized Pedicled Nasoseptal Flap. *Head Neck.* 2015;37(10):1470–1476. doi: 10.1002/hed.23775.

18. Orgain C.A., Harvey R.J. The Role of Frontal Sinus Drilloouts in Nasal Polyposis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;26(1):34–40. doi: 10.1097/MOO.0000000000000425.
19. Hathorn I.F., Habib A.R., Manji J., Javer A.R. Comparing the Reverse Trendelenburg and Horizontal Position for Endoscopic Sinus Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(2):308–313. doi: 10.1177/0194599812466529.
20. Sieškievicz A., Reszeć J., Piszczatowski B., Olszewska E., Klimiuk P.A., Chyczewski L., Rogowski M. Intraoperative Bleeding during Endoscopic Sinus Surgery and Microvascular Density of the Nasal Mucosa. *Adv Med Sci.* 2014;59(1):132–135. doi: 10.1016/j.advms.2013.10.001.
21. Koshel I.V. Prevention of Intraoperative Bleeding in Patients with Aspirin Associated Polyposis Rhinosinusitis. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Yevropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe.* 2016;6(4):559–567. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27431126>.
22. Mortuaire G., Bahil J., Maetz B., Chevalier D. Lund-Mackay Score Is Predictive of Bleeding in Ethmoidectomy for Nasal Polyposis. *Rhinology.* 2008;46(4):285–288. Available at: <https://rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=725>.
23. Kim C.H., Hyun Song M., Eun Ahn Y., Lee J.G., Yoon J.H. Effect of Hypo-, Iso- and Hypertonic Saline Irrigation on Secretory Mucins and Morphology of Cultured Human Nasal Epithelial Cells. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(12):1296–1300. doi: 10.1080/00016480510012381.
24. Stangerup S. E., Thomsen H.K. Histological Changes in the Nasal Mucosa after Hot-Water Irrigation. An Animal Experimental Study. *Rhinology.* 1996;34(1):14–17. Available at: <https://rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=322>.
25. Georgalas C., Fokkens W. *Rhinology and Skull Base Surgery: From the Lab to the Operating Room – An Evidence-based Approach.* Stuttgart, New York: Thieme; 2019. 952 p. Available at: <https://thieme.com/books-main/otolaryngology/product/5269-rhinology-and-skull-base-surgery>.
26. Cassano M., Russo L., Del Giudice A.M., Gelardi M. Cytologic Alterations in Nasal Mucosa after Sphenopalatine Artery Ligation in Patients with Vasomotor Rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26(1):49–54. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3683.
27. Simmen D.B., Raghavan U., Briner H.R., Manestar M., Groscurth P., Jones N.S. The Anatomy of the Sphenopalatine Artery for the Endoscopic Sinus Surgeon. *Am J Rhinol.* 2006;20(5):502–505. doi: 10.2500/ajr.2006.20.2928.
28. Polev G.A. *Surgical Aspects of the Variability of the Topographic Anatomy of the Branches of the Sphenoid-Palatine Artery and the Pterygo-Palatine Fossa [dissertation thesis].* Moscow; 2015. 26 p. (In Russ.).
29. Eordogh M., Grimm A., Gawish I., Patonay L., Reisch R., Briner H.R., Baksa G. Anatomy of the Sphenopalatine Artery and Its Implications for Transnasal Neurosurgery. *Rhinology.* 2018;56(1):82–88. doi: 10.4193/Rhin17.181.
30. Gras-Cabrerizo J.R., Ademá-Alcover J.M., Gras-Albert J.R., Kolaniczak K., Montserrat-Gili J.R., Mirapeix-Lucas R. et al. Anatomical and Surgical Study of the Sphenopalatine Artery Branches. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(7):1947–1951. doi: 10.1007/s00405-013-2825-1.
31. Beбчук Г.Б., Даикhes Н.А., Дзхфарова М.З., Авербух В.М. Prospects for the Endoscopic Angiography Using in the Paranasal Sinuses Surgery. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology.* 2020;28(2):107–112. (In Russ.) doi: 10.17116/rosrino202028021107.
32. Chiu T. A Study of the Maxillary and Sphenopalatine Arteries in the Pterygopalatine Fossa and at the Sphenopalatine Foramen. *Rhinology.* 2009;47(3):264–270. doi: 10.4193/Rhin08.153.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Бебчук Г.Б.

Написание текста – Бебчук Г.Б.

Редактирование – Авербух В.М., Даикhes Н.А., Карнеева О.В., Гаращенко Т.И., Кошель И.В.

Сбор и обработка материала – Бебчук Г.Б.

Статистическая обработка данных – Бебчук Г.Б., Дзхфарова М.З.

Contribution of authors

Study concept and design – Herman B. Beбchuk

Text development – Herman B. Beбchuk

Editing – Vladimir M. Averbukh, Nikolay A. Daikhes, Olga V. Karneeva, Tatiana I. Garashchenko, Ivan V. Koshel

Collection and processing of material – Herman B. Beбchuk

Statistical processing – Herman B. Beбchuk, Maryam Z. Dzhafarova

Информация об авторах:

Бебчук Герман Борисович, врач-оториноларинголог, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; ORCID: 0000-0003-4642-9307; hermanvsb@icloud.com

Даикhes Николай Аркадьевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; ORCID: 0000-0003-2674-4553

Авербух Владимир Михайлович, к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; ORCID: 0000-0003-4424-6726

Дзхфарова Марьям Зауровна, к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; ORCID: 0000-0001-5895-5764

Гаращенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; ORCID: 0000-0002-5024-6135

Карнеева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; ORCID: 0000-0002-5721-1699

Кошель Иван Владимирович, д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-9337-8592

Information about the authors:

Herman B. Beбchuk, Otorhinolaryngologist, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; ORCID: 0000-0003-4642-9307; hermanvsb@icloud.com

Nikolay A. Daikhes, Corresponding Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; ORCID: 0000-0003-2674-4553

Vladimir M. Averbukh, Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; ORCID: 0000-0003-4424-6726

Maryam Z. Dzhafarova, Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; ORCID: 0000-0001-5895-5764

Tatiana I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; ORCID: 0000-0002-5024-6135

Olga V. Karneeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; ORCID: 0000-0002-5721-1699

Ivan V. Koshel, Dr. Sci. (Med.), Professor, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-9337-8592

Периостин как перспективный биологический маркер раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения

В.М. Свистушкин^{1✉}, ORCID: 0000-0002-1257-9879, svvm3@yandex.ru

Н.В. Чичкова^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6962-3260

Д.М. Пшонкина³, ORCID: 0000-0002-4651-8062

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

² Клиника факультетской терапии имени В.Н. Виноградова университетской клинической больницы № 1; 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

³ Клиническая больница МЕДСИ в Отрадном, Группа компаний «Медси»; 143442, Россия, Московская область, г. о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1

Резюме

Введение. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные вопросам полипозного риносинусита, актуальность данной проблемы сохраняется в связи с высокой частотой заболевания. Рецидивирующее течение полипозного риносинусита определяет неконтролируемое течение бронхиальной астмы у пациентов с сочетанной патологией. Основная цель ведения пациентов с полипозным риносинуситом – достижение контроля полипозного процесса. Показано, что перспективным направлением является изучение биологических маркеров.

Цель. Исследовать концентрации периостина сыворотки крови в совокупности с эозинофилией сыворотки крови и количеством эозинофилов назального секрета для прогнозирования раннего рецидивирования полипозного риносинусита после хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследование были включены 47 больных с диагнозами «полипозный риносинусит» и «полипозный риносинусит в сочетании с бронхиальной астмой». Всем пациентам была выполнена двусторонняя эндоскопическая полисинусотомия с последующим динамическим наблюдением в течение года. Диагноз бронхиальной астмы ставился на основании диагностических критериев, определенных в Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы и в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Всех больных консультировал пульмонолог. Контрольные обследования пациентов проводились каждые 3 мес. Исследование концентрации периостина в сыворотке крови было проведено всем пациентам. Взятие образцов крови осуществляли до начала лечения и через 12 мес.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования была доказана связь между высокой концентрацией периостина в сыворотке крови в сочетании с повышением эозинофилов крови и назальной секреции с ранним рецидивом полипозного риносинусита.

Выводы. Повышенная концентрация периостина сыворотки крови до хирургического лечения является прогностически неблагоприятным фактором раннего рецидива полипозного риносинусита.

Ключевые слова: функциональная эндоскопическая хирургия, околоносовые пазухи, глюкокортикостероиды, эозинофилы, полипозный процесс, раннее рецидивирование

Для цитирования: Свистушкин В.М., Чичкова Н.В., Пшонкина Д.М. Периостин как перспективный биологический маркер раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения. *Медицинский совет.* 2021;(6):113–119. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-113-119.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Periostin as a promising biological marker of early recurrence of polyposis rhinosinusitis after surgical treatment

Valeriy M. Svistushkin^{1✉}, ORCID: 0000-0002-1257-9879, svvm3@yandex.ru

Natalia V. Chichkova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6962-3260

Daria M. Pshonkina³, ORCID: 0000-0002-4651-8062

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

² Vinogradov Clinic of Faculty Therapy, University Clinical Hospital No. 1; 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

³ Clinical Hospital MEDSI in Otradnoye, Medsi Group of Companies; 2, Bldg. 1, Otradnoye, Krasnogorsk urban district, Moscow region, 143442, Russia

Abstract

Introduction. In spite of the numerous studies devoted to the issues of chronic rhinosinusitis with nasal polyps, the urgency of this problem remains due to the high incidence of the disease. The relapsing course of chronic rhinosinusitis with nasal polyps determines the uncontrolled course of bronchial asthma by patients with combined pathology. The main goal of case management of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps is to achieve control over the polyposis process. It has been shown, that a promising direction is the study of biological markers.

Goal. Study of the concentration of serum periostin in combination with serum eosinophilia and the number of eosinophils of the nasal secretion to predict early recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps after surgical treatment.

Materials and methods. The study included 47 patients with a diagnosis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and chronic rhinosinusitis with nasal polyps in combination with bronchial asthma. All patients underwent bilateral endoscopic polysinusotomy followed by case follow-up for a year. The diagnosis of bronchial asthma was made based on the diagnostic criteria defined in the Global Strategy for the Treatment and Prevention of Bronchial Asthma and in the Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma. All patients were consulted by a pulmonologist. Control examinations of patients were carried out every 3 months. All patients underwent a study of the concentration of periostin in the blood serum. Blood probe samples were taken before the start of treatment and after 12 months.

Results and discussion. In the course of the study, was proved the relationship between a high concentration of serum periostin in combination with increased eosinophils of blood and nasal secretion with an early relapse of polyposis rhinosinusitis.

Conclusions. An increased concentration of serum periostin before surgical treatment is a prognostically unfavorable factor for early recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

Keywords: functional endoscopic sinus surgery, FESS, glucocorticosteroids, eosinophils, polyposis process, early recurrence

For citation: Svistushkin V.M., Chichkova N.V., Pshonkina D.M. Periostin as a promising biological marker of early recurrence of polyposis rhinosinusitis after surgical treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(6):113–119. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-113-119.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема полипозного риносинусита (ПРС) является актуальной на протяжении многих лет. Несмотря на значительный прогресс в лечении, число пациентов с полипозным риносинуситом неуклонно растет. Так, в России показатель частоты обращений больных ПРС составляет 4,9 на 10 тыс. населения, т. е. болеют примерно 1 млн 400 тыс. чел. Известно, что ПРС чаще встречается у пациентов среднего и старшего возраста (5% – 60 лет и старше), а среди больных преобладают мужчины. Вместе с тем если заболевание развивается в более раннем возрасте, его течение, как правило, характеризуется высокой частотой рецидивирования [1, 2]. Особую группу пациентов составляют больные ПРС и сопутствующей бронхиальной астмой (БА). Сочетание полипозного риносинусита и бронхиальной астмы в настоящее время рассматривается как отдельный фенотип ввиду схожести воспалительных изменений, приводящих к утяжелению течения как полипозного процесса, так и БА. Частота развития ПРС у больных БА колеблется от 4 до 15%, а у 29–70% больных ПРС диагностируется БА [3]. ПРС является фактором риска формирования недостаточного контроля БА, развития частых обострений заболевания, необходимости использования ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в высоких дозах. У большинства пациентов с БА и ПРС обнаруживают непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, что позволяет диагностировать аспириин-индуцированное респираторное заболевание (АИРЗ). Среди пациентов с тяжелой гормонозависимой БА более 40% составляют больные АИРЗ [4, 5].

До последнего времени не было стандарта для лечения ПРС, который мог бы полностью обеспечить выздоровление и предотвратить рецидив болезни. На данный момент большие надежды возлагают на использование методов биологической терапии [6, 7]. Однако данный вид лечения только начинает применяться у больных ПРС в России, требует решения ряда административных вопросов, дальнейшей оценки эффективности. Среди традиционных консервативных методов лечения только использование топических и системных глюкокортикостероидов имеет высокую доказательную базу [8–12]. Широкое распространение получила функциональная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух (Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS)), позволяющая хирургам проводить наиболее адекватное и в то же время максимально органосберегающее вмешательство, однако даже безупречно выполненное хирургическое вмешательство не гарантирует избежания раннего рецидива ПРС, вероятность которого достаточно высока – от 17 до 40% [10, 13]. Перспективным направлением является изучение различных биологических маркеров для прогнозирования раннего рецидива ПРС, в частности у больных БА [14, 15].

Периостин первоначально обозначался термином «костеобласт-специфический фактор-2», данный белок относится к семейству фасцилина и его гомологу фасцилину 1 (FAS1) [16, 17]. Была показана роль периостина в патогенезе БА, в особенности в процессе ремоделирования бронхиального дерева. Вместе с тем было выявлено изменение концентрации периостина и при таких заболеваниях, как атопический дерматит, средний отит и хронический риносинусит [18, 19].

Периостин играет ключевую роль в амплификации и сохранении хронического воспаления и участвует в процессе субэпителиального фиброза у пациентов с БА [17, 20]. Он индуцируется IL-4 и IL-13 в эпителиальных клетках бронхов и в фибробластах легких, и его экспрессия коррелирует с толщиной ретикулярной базальной мембраны [20–22]. Вместе с тем данный белок усиливает инфильтрацию тканей эозинофилами, облегчая их адгезию к белкам внеклеточного матрикса [23]. Сывороточный периостин можно рассматривать как системный биологический маркер БА Th²-типа: концентрация периостина в сыворотке крови отражает его локальную продукцию [24–26]; его основные сывороточные концентрации являются физиологически относительно низкими (~50 нг/мл) по сравнению с другими белками внеклеточного матрикса. G. Jia et al. в исследовании стероид-резистентной БА обозначили периостин сыворотки крови как перспективный системный биологический маркер тканевой эозинофилии [27].

Была показана значимость исследования периостина в сыворотке крови и базальной мембране у пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей [28]. Однако несмотря на то что периостин обнаруживается в тканях и при отсутствии патологии, его концентрация, по данным иммуногистохимических исследований, более выражена в базальной мембране околоносовых пазух пациентов с аллергическим ринитом, чем в норме [29]. Также повышенная продукция периостина была обнаружена в базальной мембране и полипозной ткани у пациентов с ПРС [18]. По данным A. Ishida et al., усиленная продукция периостина наблюдается в базальной мембране тканей околоносовых пазух при ПРС у пациентов с АИРЗ [18].

Цель – исследовать концентрацию периостина сыворотки крови у пациентов с ПРС и оценить возможность использования данного показателя в качестве биологического маркера при прогнозировании раннего рецидива ПРС после хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2016 по 2018 г. было обследовано 47 больных ПРС, находившихся на стационарном лечении в клинике болезней уха, горла и носа и факультетской терапевтической клинике имени В.Н. Виноградова университетской клинической больницы №1 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. Всем пациентам (100%) было проведено хирургическое лечение ПРС в клинике болезней уха, горла и носа. Пациентов, включенных в исследование, разделили на две группы: в группу I вошли 22 пациента с диагнозом ПРС, в группу II – 25 пациентов с диагнозом ПРС и БА. В исследование были включены пациенты, как уже имевшие в анамнезе хирургическое лечение ПРС, так и не оперированные ранее.

Диагноз ПРС был подтвержден в ходе клинического обследования: передней и задней риноскопии, эндоскопического осмотра полости носа, а также мультиспираль-

ной компьютерной томографии (МСКТ) околоносовых пазух. Наряду со стандартным оториноларингологическим осмотром всем больным также были проведены: передняя активная риноманометрия, акустическая ринометрия, ольфактометрия, цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа с подсчетом количества эозинофилов, количества эозинофилов в периферической крови, а также концентрации периостина сыворотки крови.

Исследование концентрации периостина в сыворотке крови было проведено всем пациентам. Взятие образцов крови осуществляли до начала лечения и через 12 мес. Определение концентрации сывороточного периостина проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА, Aviscera Bioscience, Inc. SK00072–08 Periostin/OSF-2 (Human) ELISA Kit (США)) в межклинической иммунологической лаборатории Сеченовского Университета.

Диагноз БА ставился на основании диагностических критериев, определенных в Глобальной стратегии лечения и профилактики БА и в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению БА [30]. Все больные были проконсультированы пульмонологом.

Динамическое наблюдение больных осуществлялось в течение года после проведенного хирургического лечения ПРС. Контрольные обследования проводились каждые 3 мес. В ходе всех контрольных визитов выполняли эндоскопический осмотр полости носа, переднюю активную риноманометрию, акустическую ринометрию, ольфактометрию, цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа с подсчетом количества эозинофилов.

Известно, что при диффузном полипозе прогноз зависит от количества перенесенных ранее операций и приверженности пациента к подобранной базисной терапии интраназальными глюкокортикостероидами (инГКС). Рецидив в большинстве случаев наступает в сроки от 3 до 5 лет после операции [1]. Интенсивный рост полипов в первый год или два после перенесенной операции считается ранним рецидивом ПРС.

Хирургическое лечение ПРС проводили в объеме двусторонней эндоскопической полисинусотомии. Образцы удаленной полипозной ткани из полости носа и околоносовых пазух направляли на патогистологическое исследование, гистологическая характеристика позволяла разделить типы полипозной ткани на эозинофильный и фиброзный.

Больные с сопутствующей БА были заранее подготовлены к хирургическому лечению, оперативное вмешательство было выполнено после достижения контроля БА. Всем пациентам осуществлялась предоперационная подготовка с применением системных ГКС: дексаметазон – 12 мг/сут 3 дня до операции внутривенно капельно, 8 мг/сут 3 дня после операции внутривенно капельно [1]. Лечение БА проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по лечению БА. У всех пациентов в период наблюдения на фоне лечения БА имела контролируемое течение.

После выписки из стационара всем больным назначали противорецидивную терапию инГКС (мометазона фураат) в течение 6 мес.: 400 мкг/сут – 3 мес., при эффективности проводимого лечения через 3 мес. дозу инГКС снижали до 200 мкг/сут еще на 3 мес.

Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22.0. Определялась нормальность распределения. Показатели представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где M – среднее арифметическое, σ – среднеквадратичное отклонение, Me – медиана, Q_1 – первый квартиль (25%), Q_3 – третий квартиль (75%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 5 пациентов группы I и 11 пациентов группы II в послеоперационном периоде во время контрольных визитов в клинику был выявлен ранний рецидив полипозного процесса: интенсивный рост полипов менее чем через год после операции.

У всех пациентов была выявлена повышенная концентрация периостина сыворотки крови до начала лечения и через 12 мес. после операции (табл. 1).

● **Таблица 1.** Сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных исследуемых групп, $Me [Q_1; Q_3]$

● **Table 1.** Comparison of serum periostin levels in patients of the study groups, $Me [Q_1; Q_3]$

Периостин, нг/мл	Группа I: ПРС (n = 22)	Группа II: ПРС + БА (n = 25)	p
До операции	34,34 [18,22; 79,82]	36,05 [1,78; 140,05]	0,611
Через 12 месяцев	40,0 [9,93; 150,0]	30,0 [13,63; 110,2]	0,937

Сравнение концентрации периостина сыворотки крови у пациентов обеих групп показало, что у больных с ранним рецидивом ПРС были обнаружены достоверно более высокие значения (табл. 2, 3).

Для поиска пороговых значений уровня периостина при развитии рецидива ПРС у пациентов групп I и II был

● **Таблица 2.** Сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных группы I без рецидива и с ранним рецидивом полипозного риносинусита, $Me [Q_1; Q_3]$

● **Table 2.** Comparison of serum periostin levels in group I patients without relapse and those with early relapse of polypoid rhinosinusitis, $Me [Q_1; Q_3]$

Периостин, нг/мл	Без рецидива ПРС (n = 17)	Ранний рецидив ПРС (n = 5)	p
До операции	23,56 [4,18; 47,56]	135,0 [100,68; 138,3]	0,002*
Через 12 месяцев	13,63 [2,48; 34,33]	150,0 [110,2; 165,0]	0,004*

Примечание. * – результат является статистически значимым.

● **Таблица 3.** Сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных группы II без рецидива и с ранним рецидивом полипозного риносинусита, $Me [Q_1; Q_3]$

● **Table 3.** Comparison of serum periostin levels in group II patients without relapse and those with early relapse of polypoid rhinosinusitis, $Me [Q_1; Q_3]$

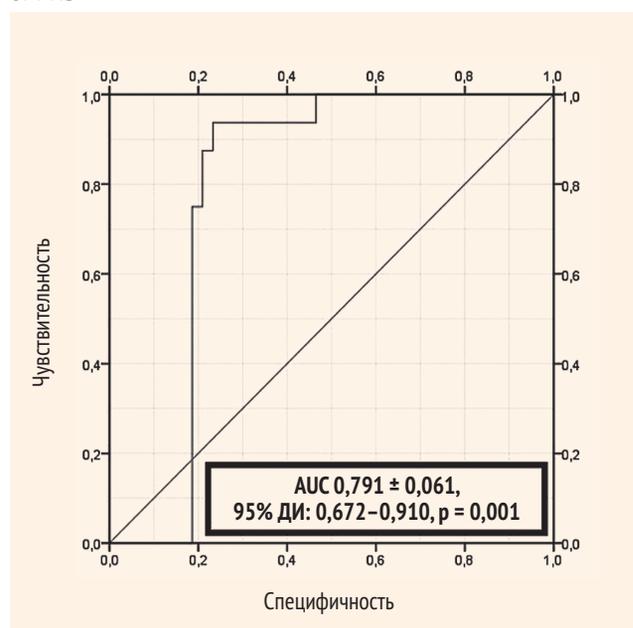
Периостин, нг/мл	Без рецидива ПРС (n = 13)	Ранний рецидив ПРС (n = 11)	p
До операции	16,6 [5,3; 36,4]	149,9 [123,3; 213,85]	< 0,0001*
Через 12 месяцев	5,6 [1,0; 28,0]	152,0 [121,25; 195,22]	< 0,0001*

Примечание. * – результат является статистически значимым.

проведен ROC-анализ (рис. 1). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи развития рецидива ПРС и уровня периостина, составила $0,791 \pm 0,061$ с 95% ДИ: 0,672–0,910. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение уровня периостина в точке cut-off составило 59 нг/мл. При уровне периостина, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск развития рецидива ПРС. Чувствительность и специфичность метода составили 87,5 и 79,1% соответственно. Применение данного порогового значения позволило верно предсказать ранний рецидив ПРС в 87,5% наблюдений в логистической регрессионной модели. Шансы развития рецидива ПРС были статистически значимо ниже в группе пациентов с уровнем периостина < 59 мг/л в сравнении с пациентами с уровнем периостина ≥ 59 нг/мл (ОШ = 26,4, 95% ДИ: 5,060–138,215, $p < 0,001$). Взаимосвязь уровня периостина и развития рецидива ПРС представлена на рис. 1.

● **Рисунок 1.** Взаимосвязь уровня периостина и развития рецидива ПРС

● **Figure 1.** Relationship between periostin level and relapse of PRS



- **Таблица 4.** Сравнение количества эозинофилов назального секрета и крови до операции и в течение наблюдательного периода в обеих группах пациентов, Ме [Q₁; Q₃]
- **Table 4.** Comparison of the nasal eosinophil counts and blood eosinophil counts before surgery and during the follow-up period in both groups of patients, Me [Q₁; Q₃]

Наблюдательный период	Группа I: ПРС (n = 22)		p	Группа II: ПРС + БА (n = 25)		p
	Без рецидива (n = 17)	Рецидив ПРС (n = 5)		Без рецидива (n = 13)	Рецидив ПРС (n = 11)	
Эозинофилы назального секрета (ед. в п/зр)						
До операции	8,0 [4,0; 14,0]	10,0 [9,0; 15,0]	0,026*	7,00 [5,25; 15,0]	17,0 [9,0; 17,0]	0,005*
Через 3 месяца	5,0 [3,0; 8,0]	11,0 [8,00; 13,00]	< 0,001*	4,5 [3,25; 7,00]	14,0 [10,0; 17,0]	< 0,001*
Через 6 месяцев	7,0 [4,0; 9,0]	10,0 [5,0; 12,0]	0,002*	4,5 [2,25; 5,75]	13,0 [10,0; 16,0]	< 0,001*
Через 9 месяцев	5,0 [3,0; 8,0]	9,0 [3,0; 10,0]	0,06	4,0 [3,0; 5,0]	14,0 [11,0; 15,0]	< 0,001*
Через 12 месяцев	5,0 [3,0; 8,0]	12,0 [3,0; 15,0]	0,05	4,5 [2,25; 6,0]	15,0 [13,0; 18,0]	< 0,001*
Эозинофилы крови (%)						
До операции	5,4 [3,9; 8,2]	4,3 [3,0; 9,0]	0,806	5,0 [4,0; 8,3]	9,5 [6,5; 13,9]	0,007*
Через 12 месяцев	2,0 [1,0; 3,2]	5,5 [3,0; 9,0]	0,038*	3,5 [2,0; 5,0]	8,0 [7,0; 10,0]	< 0,001*

Примечание. * – результат является статистически значимым.

Оценка эозинофилии крови и количества эозинофилов назального секрета в динамике после проведенного хирургического лечения выявила повышение этих показателей у всех пациентов до операции, однако более высокие результаты были обнаружены в группе II (табл. 4).

Полученные нами результаты демонстрируют взаимосвязь высокой концентрации сывороточного периостина с ранним рецидивом ПРС. У пациентов обеих групп с ранним рецидивом ПРС преобладал эозинофильный тип воспаления, что подтверждено данными клеточного состава назального секрета, а также результатами гистологического исследования удаленных образцов полипозной ткани. При оценке данных гистологического исследования у пациентов с ранним рецидивом ПРС практически во всех случаях (13 пациентов – 81,25%) тип полипозной ткани был эозинофильным, и лишь у 3 пациентов – фиброзный, что указывает на активную роль эозинофилов в нестабильном течении ПРС. У этих же пациентов отмечался более выраженный системный аллергический ответ, в особенности в группе больных с сочетанной БА. Выявлено, что несмотря

на контроль течения БА, у пациентов с ранним рецидивом полипоза в течение всего периода наблюдения сохранялось достоверное повышение количества эозинофилов как в назальном секрете, так и в периферической крови.

ВЫВОДЫ

Периостин представляет собой многофункциональный белок, впервые охарактеризованный как важный регулятор инфильтрации и активации воспалительных клеток. В исследовании БА и ПРС огромный интерес уделяется участию периостина в патогенезе обоих заболеваний и процессе субэпителиального фиброза. Проведенное нами исследование указывает на то, что периостин, возможно, играет важную роль в патогенезе ПРС, и его повышенная концентрация может достоверно указывать на ранний рецидив полипозного процесса в послеоперационном периоде.

Поступила / Received 28.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2021
Принята в печать / Accepted 17.03.2021

Список литературы

- Egorov V.I., Lopatin A.S., Piskunov G.Z., Ryzantsev S.V. *Полипозный риносинусит: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019. 34 с. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2019/Полипозный%20риносинусит.pdf>.
- London N.R., Reh D.D. Differential Diagnosis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;79:1–12. doi: 10.1159/000444957.
- 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(S29 Suppl.):1–464. doi: 10.4193/rhin20.600.
- Чичкова Н.В. Бронхиальная астма и заболевания полости носа и околоносовых пазух: единство патологических процессов в дыхательной системе. *PMЖ*. 2015;(18):1132–1136. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Bronhialynaya_astma_i_zabolevaniya_polosti_nosa_i_okolonosovykh_pazuh_edinstvo_patologicheskikh_processov_v_dykhatelynoy_sisteme/#ixzz6smwhyCte.
- Freund M., Håkansson K., Schwer S., Rix I., Ravn A.T., Backer V. et al. Asthma in Ear, Nose, and Throat Primary Care Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(3):e67–e71. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4304.
- Tan E., Varughese R., Semprini R., Montgomery B., Holweg C., Olsson J. et al. Serum Periostin Levels in Adults of Chinese Descent: An Observational Study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:87. doi: 10.1186/s13223-018-0312-3.
- Wagener A.H., De Nijs S.B., Lutter R., Sousa A.R., Weersink E.J.M., Bel E.H. et al. External Validation of Blood Eosinophils, FENO and Serum Periostin as Surrogates for Sputum Eosinophils in Asthma. *Thorax*. 2015;70(2):115–120. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205634.
- Lund VJ., Flood J., Sykes A.P., Richards D.H. Effect of Fluticasone in Severe Polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(5):513–518. doi: 10.1001/archotol.124.5.513.
- Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Burton M.J., Schilder A.G.M. Different Types of Intranasal Steroids for Chronic Rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011993. doi: 10.1002/14651858.CD011993.pub2.
- Head K., Chong L.Y., Hopkins C., Philpott C., Burton M.J., Schilder A.G.M. Short-Course Oral Steroids Alone for Chronic Rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011991. doi: 10.1002/14651858.CD011991.pub2.
- Kalish L., Snidvongs K., Sivasubramaniam R., Cope D., Harvey R.J. Topical Steroids for Nasal Polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD006549. doi: 10.1002/14651858.CD006549.pub2.
- Martinez-Devesa P., Patiar S. WITHDRAWN: Oral Steroids for Nasal Polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD005232. doi: 10.1002/14651858.CD005232.pub4.
- Jafari A., Deconde A.S. Outcomes in Medical and Surgical Treatment of Nasal Polyps. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;79:158–167. doi: 10.1159/000445155.
- Thompson C.F., Price C.P.E., Huang J.H., Min J.Y., Suh L.A., Shintani-Smith S. et al. A Pilot Study of Symptom Profiles from a Polyp vs an Eosinophilic-Based Classification of Chronic Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(5):500–507. doi: 10.1002/alf.21687.
- Lou H., Meng Y., Piao Y., Zhang N., Bachert C., Wang C. et al. Cellular Phenotyping of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Rhinology*. 2016;54(2):150–159. doi: 10.4193/Rhin15.271.
- Kawamoto T., Noshiro M., Shen M., Nakamasu K., Hashimoto K., Kawashima-Ohya Y. et al. Structural and Phylogenetic Analyses of RGD-CAP/beta ig-h3, a Fasciadin-Like Adhesion Protein Expressed in Chick Chondrocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1395(3):288–292. doi: 10.1016/S0167-4781(97)00172-3.
- Conway S.J., Izuhara K., Kudo Y., Litvin J., Markwald R., Ouyang G. et al. The Role of Periostin in Tissue Remodeling across Health and Disease. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(7):1279–1288. doi: 10.1007/s00018-013-1494-y.
- Ishida A., Ohta N., Suzuki Y., Kakehata S., Okubo K., Ikeda H. et al. Expression of Periostin and Periostin in Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2012;61(4):589–595. doi: 10.2332/allergolint.11-OA-0370.
- Nishizawa H., Matsubara A., Nakagawa T., Ohta N., Izuhara K., Shirasaki T. et al. The Role of Periostin in Eosinophilic Otitis Media. *Acta Otolaryngol*. 2012;132(8):838–844. doi: 10.3109/00016489.2012.668708.
- Takayama G., Arima K., Kanaji T., Toda S., Tanaka H., Shoji S. et al. Periostin: A Novel Component of Subepithelial Fibrosis of Bronchial Asthma Downstream of IL-4 and IL-13 Signals. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):98–104. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.046.
- Sidhu S.S., Yuan S., Innes A.L., Kerr S., Woodruff P.G., Hou L. et al. Roles of Epithelial Cell-Derived Periostin in TGF- β Activation, Collagen Production, and Collagen Gel Elasticity in Asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(32):14170–14175. doi: 10.1073/pnas.1009426107.
- Yuyama N., Davies D.E., Akaiwa M., Matsui K., Hamasaki Y., Suminami Y. et al. Analysis of Novel Disease-Related Genes in Bronchial Asthma. *Cytokine*. 2002;19(6):287–296. doi: 10.1006/cyto.2002.1972.
- Blanchard C., Mingler M.K., McBride M., Putnam P.E., Collins M.H., Chang G. et al. Periostin Facilitates Eosinophil Tissue Infiltration in Allergic Lung and Esophageal Responses. *Mucosal Immunol*. 2008;1(4):289–296. doi: 10.1038/mi.2008.15.
- Masuoka M., Shiraishi H., Ohta S., Suzuki S., Arima K., Aoki S. et al. Periostin Promotes Chronic Allergic Inflammation in Response to Th2 Cytokines. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2590–2600. doi: 10.1172/JCI58978.
- Matsumoto H. Serum Periostin: A Novel Biomarker for Asthma Management. *Allergol Int*. 2014;63(2):153–160. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0678.
- Uchida M., Shiraishi H., Ohta S., Arima K., Taniguchi K., Suzuki S. et al. Periostin, A Matricellular Protein, Plays a Role in the Induction of Chemokines in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46(5):677–686. doi: 10.1165/rcmb.2011-0115OC.
- Jia G., Erickson R.W., Choy D.F., Mosesova S., Wu L.C., Solberg O.D. et al. Periostin Is a Systemic Biomarker of Eosinophilic Airway Inflammation In asthmatic Patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):647.e10–654.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.025.
- Kanemitsu Y., Matsumoto H., Izuhara K., Tohda Y., Kita H., Horiguchi T. et al. Increased Periostin Associates with Greater Airflow Limitation in Patients Receiving Inhaled Corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):305.e3–312.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.050.
- Ishida A., Ohta N., Koike S., Aoyagi M., Yamakawa M. Overexpression of Glucocorticoid Receptor- β in Severe Allergic Rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 2010;37(5):584–588. doi: 10.1016/j.aul.2009.12.002.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Генне Н.А. и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.; 2019. 97 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr-bronhastma_2019.pdf.

References

- Egorov V.I., Lopatin A.S., Piskunov G.Z., Ryzantsev S.V. *Polypoid Rhinosinusitis: Clinical Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. 34 p. (In Russ.) Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2019/Полипозный%20риносинусит.pdf>.
- London N.R., Reh D.D. Differential Diagnosis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;79:1–12. doi: 10.1159/000444957.
- 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(S29 Suppl.):1–464. doi: 10.4193/rhin20.600.
- Chichkova N.V. Bronchial Asthma and Diseases of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses: the Unity of Pathological Processes in the Respiratory System. *RMZH = RMJ*. 2015;(18):1132–1136. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Bronhialynaya_astma_i_zabolevaniya_polosti_nosa_i_okolonosovykh_pazuh_edinstvo_patologicheskikh_processov_v_dykhatelynoy_sisteme/#ixzz6smwhyCte.
- Freund M., Håkansson K., Schwer S., Rix I., Ravn A.T., Backer V. et al. Asthma in Ear, Nose, and Throat Primary Care Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(3):e67–e71. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4304.
- Tan E., Varughese R., Semprini R., Montgomery B., Holweg C., Olsson J. et al. Serum Periostin Levels in Adults of Chinese Descent: An Observational Study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:87. doi: 10.1186/s13223-018-0312-3.

7. Wagener A.H., De Nijs S.B., Lutter R., Sousa A.R., Weersink E.J.M., Bel E.H. et al. External Validation of Blood Eosinophils, FENO and Serum Periostin as Surrogates for Sputum Eosinophils in Asthma. *Thorax*. 2015;70(2):115–120. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205634.
8. Lund V.J., Flood J., Sykes A.P., Richards D.H. Effect of Fluticasone in Severe Polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(5):513–518. doi: 10.1001/archotol.124.5.513.
9. Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Burton M.J., Schilder A.G.M. Different Types of Intranasal Steroids for Chronic Rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011993. doi: 10.1002/14651858.CD011993.pub2.
10. Head K., Chong L.Y., Hopkins C., Philpott C., Burton M.J., Schilder A.G.M. Short-Course Oral Steroids Alone for Chronic Rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011991. doi: 10.1002/14651858.CD011991.pub2.
11. Kalish L., Snidvongs K., Sivasubramaniam R., Cope D., Harvey R.J. Topical Steroids for Nasal Polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD006549. doi: 10.1002/14651858.CD006549.pub2.
12. Martinez-Devesa P., Patiar S. WITHDRAWN: Oral Steroids for Nasal Polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD005232. doi: 10.1002/14651858.CD005232.pub4.
13. Jafari A., Deconde A.S. Outcomes in Medical and Surgical Treatment of Nasal Polyps. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;79:158–167. doi: 10.1159/000445155.
14. Thompson C.F., Price C.P.E., Huang J.H., Min J.Y., Suh L.A., Shintani-Smith S. et al. A Pilot Study of Symptom Profiles from a Polyp vs an Eosinophilic-Based Classification of Chronic Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(5):500–507. doi: 10.1002/atr.21687.
15. Lou H., Meng Y., Piao Y., Zhang N., Bachert C., Wang C. et al. Cellular Phenotyping of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Rhinology*. 2016;54(2):150–159. doi: 10.4193/Rhin15.271.
16. Kawamoto T., Noshiro M., Shen M., Nakamasu K., Hashimoto K., Kawashima-Ohya Y. et al. Structural and Phylogenetic Analyses of RGD-CAP/beta ig-h3, a Fasciclin-Like Adhesion Protein Expressed in Chick Chondrocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1395(3):288–292. doi: 10.1016/s0167-4781(97)00172-3.
17. Conway S.J., Izuhara K., Kudo Y., Litvin J., Markwald R., Ouyang G. et al. The Role of Periostin in Tissue Remodeling across Health and Disease. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(7):1279–1288. doi: 10.1007/s00018-013-1494-y.
18. Ishida A., Ohta N., Suzuki Y., Kakehata S., Okubo K., Ikeda H. et al. Expression of Pendrin and Periostin in Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2012;61(4):589–595. doi: 10.2332/allergolint.11-0A-0370.
19. Nishizawa H., Matsubara A., Nakagawa T., Ohta N., Izuhara K., Shirasaki T. et al. The Role of Periostin in Eosinophilic Otitis Media. *Acta Otolaryngol*. 2012;132(8):838–844. doi: 10.3109/00016489.2012.668708.
20. Takayama G., Arima K., Kanaji T., Toda S., Tanaka H., Shoji S. et al. Periostin: A Novel Component of Subepithelial Fibrosis of Bronchial Asthma Downstream of IL-4 and IL-13 Signals. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):98–104. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.046.
21. Sidhu S.S., Yuan S., Innes A.L., Kerr S., Woodruff P.G., Hou L. et al. Roles of Epithelial Cell-Derived Periostin in TGF- β Activation, Collagen Production, and Collagen Gel Elasticity in Asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(32):14170–14175. doi: 10.1073/pnas.1009426107.
22. Yuyama N., Davies D.E., Akaiwa M., Matsui K., Hamasaki Y., Suminami Y. et al. Analysis of Novel Disease-Related Genes in Bronchial Asthma. *Cytokine*. 2002;19(6):287–296. doi: 10.1006/cyto.2002.1972.
23. Blanchard C., Mingler M.K., McBride M., Putnam P.E., Collins M.H., Chang G. et al. Periostin Facilitates Eosinophil Tissue Infiltration in Allergic Lung and Esophageal Responses. *Mucosal Immunol*. 2008;1(4):289–296. doi: 10.1038/mi.2008.15.
24. Masuoka M., Shiraishi H., Ohta S., Suzuki S., Arima K., Aoki S. et al. Periostin Promotes Chronic Allergic Inflammation in Response to Th2 Cytokines. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2590–2600. doi: 10.1172/JCI58978.
25. Matsumoto H. Serum Periostin: A Novel Biomarker for Asthma Management. *Allergol Int*. 2014;63(2):153–160. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0678.
26. Uchida M., Shiraishi H., Ohta S., Arima K., Taniguchi K., Suzuki S. et al. Periostin, A Matricellular Protein, Plays a Role in the Induction of Chemokines in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46(5):677–686. doi: 10.1165/rcmb.2011-0115OC.
27. Jia G., Erickson R.W., Choy D.F., Mosesova S., Wu L.C., Solberg O.D. et al. Periostin Is a Systemic Biomarker of Eosinophilic Airway Inflammation In asthmatic Patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):647.e10–654.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.025.
28. Kanemitsu Y., Matsumoto H., Izuhara K., Tohda Y., Kita H., Horiguchi T. et al. Increased Periostin Associates with Greater Airflow Limitation in Patients Receiving Inhaled Corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):305.e3–312.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.050.
29. Ishida A., Ohta N., Koike S., Aoyagi M., Yamakawa M. Overexpression of Glucocorticoid Receptor- β in Severe Allergic Rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 2010;37(5):584–588. doi: 10.1016/j.anl.2009.12.002.
30. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasilyeva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial Asthma: Clinical Guidelines*. Moscow; 2019. 97 p. (In Russ.) Available at: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.

Информация об авторах:

Свиштушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; svvm3@yandex.ru

Чичкова Наталья Васильевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заместитель директора клиники по лечебной работе, клиника факультетской терапии имени В.Н. Виноградова университетской клинической больницы № 1; 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

Пшонкина Дарья Михайловна, врач-оториноларинголог стационара, клиническая больница МЕДСИ в Отрадном, Группа компаний «Мед-си»; 143442, Россия, Московская область, г. о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1

Information about the authors:

Valeriy M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; svvm3@yandex.ru

Natalia V. Chichkova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Faculty Therapy No. 1 Department, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Deputy Director of the Clinic for Medical Work, Vinogradov Clinic of Faculty Therapy, University Clinical Hospital No. 1; 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Daria M. Pshonkina, Inpatient Otorhinolaryngologist, Clinical Hospital MEDSI in Otradnoye, Medsi Group of Companies; 2, Bldg. 1, Otradnoye, Krasnogorsk urban district, Moscow region, 143442, Russia

Деконгестанты в лечении назальной обструкции

К.А. Никитин[✉], ORCID: 0000-0001-7172-1188, nikitinanin@rambler.ru

С.В. Баранская, ORCID: 0000-0003-0871-3833, sv-v-b@yandex.ru

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Заложенность носа является одним из самых распространенных симптомов простуды и ринита, обусловленная воспалительной реакцией, вазодилатацией, повышенным назальным кровотоком и проницаемостью сосудов. Назальная обструкция часто является многофакторной проблемой, помимо инфекционных причин может быть вызвана сочетанием анатомических aberrаций, отеком слизистой оболочки полости носа и увеличением носовых раковин. Анатомические и структурные проблемы, такие как девиация перегородки носа и коллапс носового клапана, обычно решаются хирургическим путем. Медикаментозная терапия носовой непроходимости направлена на уменьшение отека и воспаления слизистой оболочки полости носа. Фармакотерапия носовой непроходимости направлена на уменьшение воспаления и/или отека слизистой оболочки. С целью облегчения симптомов широко назначают деконгестанты. Используемые препараты имеют различные механизмы действия и включают в себя системные и местные препараты. В данной статье рассматриваются деконгестанты в качестве метода лечения назальной обструкции. При местном применении препараты этой группы действуют непосредственно на α^2 - и α_1 -адренергические рецепторы полости носа, вызывая сужение сосудов, уменьшение объема носовой раковины, повышение проходимости носа, купируя симптомы обструкции. Существующий риск развития побочных как системных, так и местных эффектов снижается при топическом воздействии и правильном дозировании применяемого средства. Предпочтительно использование лекарственных веществ с низкой биодоступностью. Подавление мерцательного эпителия может быть обусловлено не только патологическим процессом, но и составом лекарственных препаратов. Значение отдается кислотности буферной системы. Оптимальным значением pH интраназальных средств является показатель около 6 (нейтральный диапазон). Комбинация с антихолинэстеразными веществами снижает выработку патологического отделяемого. Использование поликомпонентных лекарственных средств позволяет восстановить носовое дыхание и подавить избыточную назальную секрецию. Одним из эффективных и безопасных препаратов топического действия является ксилометазолин в качестве монокомпонентного средства или в сочетании с ипратропия бромидом.

Ключевые слова: ринит, назальная обструкция, деконгестанты, сосудосуживающие препараты, ксилометазолин, ипратропия бромид

Для цитирования: Никитин К.А., Баранская С.В. Деконгестанты в лечении назальной обструкции. *Медицинский совет.* 2021;(6):120–124. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-120-124.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nasal decongestants in the treatment of nasal obstruction

Konstantin A. Nikitin[✉], ORCID: 0000-0001-7172-1188, nikitinanin@rambler.ru

Svetlana V. Baranskaya, ORCID: 0000-0003-0871-3833, sv-v-b@yandex.ru

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Nasal congestion is one of the most common symptoms of common colds and rhinitis, due to an inflammatory reaction, vasodilation, increased nasal blood flow and vascular permeability. Nasal obstruction is often a multifactorial problem, in addition to infectious causes, it can be caused by a combination of anatomical aberrations, swelling of the nasal mucosa and enlargement of the turbinates. Anatomical and structural problems, such as nasal septum deviation and nasal valve collapse, are usually treated surgically. Drug therapy of nasal obstruction is aimed at reducing edema and inflammation of the nasal mucosa. Pharmacotherapy of nasal obstruction is aimed at reducing inflammation and/or swelling of the mucous membrane. Decongestants are widely prescribed to relieve symptoms. The drugs used have different mechanisms of action and include systemic and topical drugs. This article discusses decongestants as a treatment for nasal obstruction. When applied topically, the drugs of this group act directly on the α_2 and α_1 -adrenergic receptors of the nasal cavity, causing vasoconstriction, a decrease in the volume of the nasal conch, an increase in nasal patency, and relieving the symptoms of obstruction. The existing risk of developing side effects, both systemic and local, is reduced with atopic exposure and proper dosing of the drug used. Preferably, the use of drugs with low bioavailability. The suppression of the ciliated epithelium can be caused not only by the pathological process, but also by the composition of drugs. The value is given to the acidity of the buffer system. The optimal pH value of intranasal agents is about 6 (neutral range). The combination with anticholinesterase substances reduces the production of pathological discharge. The use of multi-component medicines allows you to restore nasal breathing and suppress excessive nasal secretion. One of the effective and safe drugs of topical action is Xylometazoline, as a monocomponent agent or in combination with ipratropium bromide.

Keywords: rhinitis, nasal obstruction, nasal decongestants, vasoconstrictive agents, Xylometazoline, ipratropium bromide

For citation: Nikitin K.A., Baranskaya S.V. Nasal decongestants in the treatment of nasal obstruction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):120–124. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-120-124.

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

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, нарушение носового дыхания является одним из ведущих симптомов простудных респираторных заболеваний. Проблема затрагивает все возрастные группы населения. Нос выполняет несколько функций, таких как согревание, увлажнение и очистка вдыхаемого воздуха и обоняние [1]. Ринит оказывает существенное влияние на трудовую деятельность, учебный процесс, общее состояние, режим сна и качество жизни [1–4]. Выделяют инфекционные и неинфекционные варианты ринита. Среди неинфекционных ринитов встречаются: вазомоторный, аллергический, неаллергический, медикаментозный, профессиональный, гормональный, атрофический, холодовой и ринит на фоне анатомических аномалий [2, 4–7].

НЕИНФЕКЦИОННЫЕ РИНИТЫ

Вазомоторный ринит обусловлен вегетативной дисфункцией за счет воздействия раздражителей, изменения температуры и влажности, алкоголя, физических нагрузок [8]. Антихолинергические медиаторы активируют нервные эфферентные пути, направленные к слизистой оболочке полости носа. *Аллергический ринит* является вариантом проявления системной аллергической реакции [7, 9–13]. Классифицируется в зависимости от сезонности, персистенции и степени тяжести. *Сезонный* аллергический ринит вызывается различными аллергенами пыльцы. *Круглогодичный* аллергический ринит в основном обусловлен пылевыми клещами и перхотью животных. При *неаллергическом рините* с эозинофильным синдромом присутствуют назальные эозинофилы, однако нет системного ответа. Симптоматические проявления включают заложенность носа, чихание, ринорею, зуд в носу и гипосмию. *Медикаментозный ринит* – это состояние также называют химическим ринитом или рикошетом – вызван длительным и повторяющимся применением местных назальных противоотечных средств, а также употреблением кокаина. У пациентов наблюдается эффект отмены. Может возникать на фоне приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, резерпина, аспирина, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), селективных ингибиторов фосфодиэстеразы-5, антагонистов альфа-адренорецепторов, фентоламина [4, 6]. Патоморфологически наблюдаются нарушение мукоцилиарного аппарата, плоскоклеточная метаплазия, эпителиальный отек, гиперплазия бокаловидных клеток, денудация эпителиальных клеток, повышенная экспрессия рецептора эпидер-

мального роста, воспалительная клеточная инфильтрация. Проведенные исследования не позволили определить точный временной период для развития изменений, что обусловлено индивидуальными особенностями и кумулятивным эффектом. Поэтому рекомендуется максимально сокращать срок применения топических деконгестантов: не более 7–10 дней. Выделяют следующие гипотезы развития рикошета: персистирующая вазоконстрикция, приводящая к ишемии слизистой оболочки полости носа и впоследствии к интерстициальному отеку; повреждение рецепторов вызывает гиперемия и венозный застой, нарушается реакция к воздействию на катехоламины, необходим более высокий уровень медиаторов для адекватного ответа; нарушение сосудистого тонуса инициирует отек за счет повышенной проницаемости сосудистой стенки [14]. *Профессиональный ринит* возникает в ответ на воздействие раздражающих химических веществ, зерновой пыли, антигенов лабораторных животных, древесины, озона. Может сочетаться с профессиональной астмой. *Гормональный ринит* связан с беременностью, менструальным циклом, пубертатным периодом, менопаузой, гипотиреозом и акромегалией. Симптомы исчезают через 2 нед. после родов. *Атрофический ринит* вызван атрофией железистых клеток. Основные симптомы: сухость, коркообразование и неприятный запах в носу, включая зловонный при озене. Развитие озены ассоциировано с обсемененностью *Klebsiella ozaenae* [8]. Патогенетически наблюдается выраженная дистрофия слизистой полости носа и костных структур, формирование рубцовых деформаций с последующей деструкцией костного остова носовых раковин и перегородки носа, что вызывает развитие синдрома «пустого носа». Полость носа и носоглотки выполнены зловонными грязно-серыми корками, у пациентов отмечается anosmia. При этом наблюдаются аномально широкие носовые проходы; гистологически определяется плоскоклеточная метаплазия слизистой оболочки носа. *Анатомический ринит* проявляется при девиациях перегородки носа, полипах, опухолях.

Нормальная носовая реакция – это то, как слизистая оболочка носа в норме реагирует на экзогенные физические стимулы. При гиперреактивности отмечается избыточная реакция слизистой оболочки носа на любые раздражители. Ответ слизистой оболочки на раздражители обусловлен генетическими и/или патологическими факторами. Патофизиология неаллергического ринита не предполагает опосредования IgE. Относительно патофизиологического контекста неаллергический ринит вызывается носовой гиперактивностью к неиммунологическим раздражите-

лям, но механизмы этой назальной гиперактивности слабо изучены. Вегетативная дисрегуляция и дисфункция ноцицептивных нервов являются предполагаемыми механизмами носовой гиперреактивности. Из-за отсутствия аллергического компонента неаллергический ринит часто отличается от аллергического отрицательным тестированием на IgE и/или отрицательными кожными тестами [2, 4, 14].

ЛЕЧЕНИЕ НАЗАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

С лечебной целью и для облегчения симптомов ринита, риносинусита и отита широко применяются сосудосуживающие препараты. Деконгестанты уменьшают отек слизистой оболочки полости носа, способствуют аэрации околоносовых пазух и нормализации функции глоточных устьев слуховой трубы [4, 15]. Выделяют противоотечные средства топического и системного действия. Лекарственные средства данной группы не являются рецептурными и свободно отпускаются в аптечных сетях. Пациент не всегда и не сразу обращается за специализированной медицинской помощью, самостоятельно приобретая сосудосуживающие капли. К тому же возможно нарушение системы дозирования и сроков непрерывного использования лекарственных средств, что порой является причиной развития медикаментозного ринита. Препараты данной группы имеют ограничения по возрасту. Это обусловлено системными действиями даже топических средств, такими как гипертензия, тошнота, цефалгия, головокружение, бессонница и др. Нерациональное применение сосудосуживающего средства эфедрина сопряжено с риском инсульта и тяжелых неврологических расстройств [3, 9, 11]. К тому же при длительном применении деконгестантов наблюдается быстрое развитие тахифилаксии – снижения реакции на препарат после повторного применения в течение короткого периода времени. Деконгестанты могут содержать псевдоэфедрин, фенилэфрин, оксиметазолин или ксилометазолин [16, 17].

Деконгестанты действуют на два типа рецепторов – α -1- и α -2-адренорецепторы. Рецепторы α -1 присутствуют в емкостных сосудах, их активация приводит к сокращению поперечного сечения сосуда, α -2 концентрируются в артериолах [3, 9, 18].

Формы выпуска сосудосуживающих средств включают таблетки, капли и спреи. Системные деконгестанты могут входить в состав многокомпонентных противостудных средств. Их назначение детям младше 12 лет ограничено. Сосудосуживающие средства могут быть монопрепаратом или входить в состав комбинированных препаратов, содержащих антибиотики, антисептики, муколитики, изотонический раствор, глюкокортикостероиды [16, 18].

Топические деконгестанты по химической структуре (воздействию на адренорецепторы) классифицируются на производные β -фенилэтиламина: эфедрин (α -1, α -2, β -1, β -2), фенилэфрин (α -1), производные имидазо-

ла (в основном α -2-агонисты): нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин [18].

На активность мукоцилиарного клиренса существенным образом влияет кислотность применяемого топического средства. Этот показатель обусловлен составом буферной системы. Буферные системы препаратов топических деконгестантов обеспечивают константу по физическим и химическим критериям при его хранении в зависимости от буферной емкости. Оптимальное значение pH интраназальных средств находится в нейтральном диапазоне (около 6). Выделяют одно- и двухкомпонентные буферные системы. Двухкомпонентные системы отличаются лучшим показателем буферной емкости, что позволяет сохранять стабильность соединения [18, 19].

При выборе топического деконгестанта учитывается ряд критериев. Ключевое значение отдается селективному воздействию на емкостные сосуды слизистой оболочки полости носа. Важен состав буферной системы с точки зрения буферной емкости, поэтому предпочтение отдается двухкомпонентным составам. Нивелировать раздражение слизистой оболочки позволяет наличие увлажняющих средств. На приверженность лечению оказывают влияние форма выпуска и кратность приема. Риск как местных, так и системных побочных эффектов существенно коррелирует с частотой применения препарата. Максимально возможная концентрация лекарственного вещества в плазме крови наблюдается при его непосредственном использовании [17].

Лекарственное средство Отривин® Комплекс относится к двухкомпонентным деконгестантам, включающим ксилометазолин 0,5 мг и ипратропия бромид 0,6 мг. Ипратропия бромид ингибирует антихолинергические рецепторы слизистой оболочки полости носа, снижая секрецию отделяемого. Возможно применение при аллергическом генезе ринита благодаря антихолинергическому компоненту [19]. Топическое использование ипратропия бромида отличается низкой системной биодоступностью, что существенно снижает риск побочных эффектов. Грамотное дозирование лекарственного средства позволяет избежать раздражения слизистой оболочки на местном уровне. Рекомендуется использование по 1 впрыскиванию в каждую половину полости носа до 3 р/сут, интервал между приемами должен составлять не менее 6 ч. Активность препарата начинается через 5–10 мин., эффект продолжается до 6–8 ч.

В отношении препарата Отривин® Комплекс R. Eccles et al. [20, 21] провели двойное слепое рандомизированное исследование, которое продемонстрировало высокую эффективность и хорошую переносимость местного назального противоотечного средства при простуде. Научные публикации свидетельствуют о сохранении функции мерцательного эпителия на фоне применения лекарственного средства Отривин® Комплекс. Кислотность идентична составу назального секрета, что обусловлено составом буферной системы [17–19, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение деконгестантов при назальной обструкции по объективным и субъективным параметрам быстро и эффективно приводит к купированию симптомов. Лекарственные средства, сочетающие сосудосуживающий компонент и ипратропия бромид, позволяют восстановить носовое дыхание и подавить избыточную назальную секрецию.

Поступила / Received 28.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2021
Принята в печать / Accepted 25.02.2021

Список литературы

1. Mösges R., Shah-Hosseini K., Hucke H.P., Joisten M.J. Dexamphenol: An Overview of its Contribution to Symptom Relief in Acute Rhinitis Treated with Decongestant Nasal Sprays. *Adv Ther.* 2017;34(8):1850–1858. doi: 10.1007/s12325-017-0581-0.
2. Beard S. Rhinitis. *Prim Care.* 2014;41(1):33–46. doi: 10.1016/j.pop.2013.10.005.
3. 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.
4. Shaikh N., Wald E.R., Pi M. Decongestants, Antihistamines and Nasal Irrigation for Acute Sinusitis in Children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD007909. doi: 10.1002/14651858.CD007909.pub2.
5. Keustermans W., Huysmans T., Danckaers F., Zarowski A., Schmelzer B., Sijbers J., Dirckx J.J.J. High Quality Statistical Shape Modelling of the Human Nasal Cavity and Applications. *R Soc Open Sci.* 2018;5(12):181558. doi: 10.1098/rsos.181558.
6. Sur D.K.C., Plesa M.L. Chronic Nonallergic Rhinitis. *Am Fam Physician.* 2018;98(3):171–176. Available at: <https://aafp.org/afp/2018/0801/p171.html>.
7. 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(S29 Suppl.):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
8. Papadopoulos N.G., Guibas G.V. Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):215–233. doi: 10.1016/j.iac.2015.12.001.
9. Casale M., Moffa A., Cassano M., Carinci F., Lopez M.A., Trecca E.M.C. et al. Saline Nasal Irrigations for Chronic Rhinosinusitis: From Everyday Practice to Evidence-Based Medicine. An Update. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018;32:2058738418802676. doi: 10.1177/2058738418802676.
10. Papadopoulos N.G., Guibas G.V. Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):215–233. doi: 10.1016/j.iac.2015.12.001.
11. Hermelingmeier K.E., Weber R.K., Hellmich M., Heubach C.P., Mösges R. Nasal Irrigation as an Adjuvant Treatment in Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26(5):e119–e125. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3787.
12. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., Alt J.A. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352. doi: 10.1002/alr.22073.
13. Рязанцев С.В., Гончаров О.И. Аллергический ринит. *Медицинский совет.* 2018;(20):76–79. doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-76-79.
14. Settipane R.A., Kaliner M.A. Chapter 14: Nonallergic Rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(1 Suppl.):S48–S51. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3927.
15. Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Баранская С.В. Карпов А.А. Малоинвазивный доступ к верхнечелюстной пазухе: особенности послеоперационного периода. *Журнал оториноларингологии и респираторной патологии.* 2018;24(2):4–12. Режим доступа: https://folia-aopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/02/Folia_24_2_2018.pdf.
16. Карпищенко С.А., Баранская С.В. Возможности терапии заболеваний полости носа и околоносовых пазух. *Медицинский совет.* 2019;(17):107–111. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-107-111.
17. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Ринорея – симптом многих заболеваний! *Медицинский совет.* 2017;(20):68–71. doi: 10.21518/2079-701X-2017-20-68-71.
18. Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Теплова Е.О. Клинический подход к выбору топических деконгестантов в детской оториноларингологической практике. *Медицинский совет.* 2019;(2):168–172. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-168-172.
19. Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Мусаев К.М., Карасов А.Б. Медикаментозный ринит – предотвратимое заболевание. *Медицинский совет.* 2019;(20):27–30. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-27-30.
20. 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.
21. Taverner D., Latte J. Nasal Decongestants for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD001953. doi: 10.1002/14651858.CD001953.pub3.
22. 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.

References

1. Mösges R., Shah-Hosseini K., Hucke H.P., Joisten M.J. Dexamphenol: An Overview of its Contribution to Symptom Relief in Acute Rhinitis Treated with Decongestant Nasal Sprays. *Adv Ther.* 2017;34(8):1850–1858. doi: 10.1007/s12325-017-0581-0.
2. Beard S. Rhinitis. *Prim Care.* 2014;41(1):33–46. doi: 10.1016/j.pop.2013.10.005.
3. 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.
4. Shaikh N., Wald E.R., Pi M. Decongestants, Antihistamines and Nasal Irrigation for Acute Sinusitis in Children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD007909. doi: 10.1002/14651858.CD007909.pub2.
5. Keustermans W., Huysmans T., Danckaers F., Zarowski A., Schmelzer B., Sijbers J., Dirckx J.J.J. High Quality Statistical Shape Modelling of the Human Nasal Cavity and Applications. *R Soc Open Sci.* 2018;5(12):181558. doi: 10.1098/rsos.181558.
6. Sur D.K.C., Plesa M.L. Chronic Nonallergic Rhinitis. *Am Fam Physician.* 2018;98(3):171–176. Available at: <https://aafp.org/afp/2018/0801/p171.html>.
7. 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(S29 Suppl.):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
8. Papadopoulos N.G., Guibas G.V. Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):215–233. doi: 10.1016/j.iac.2015.12.001.
9. Casale M., Moffa A., Cassano M., Carinci F., Lopez M.A., Trecca E.M.C. et al. Saline Nasal Irrigations for Chronic Rhinosinusitis: From Everyday Practice to Evidence-Based Medicine. An Update. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018;32:2058738418802676. doi: 10.1177/2058738418802676.
10. Papadopoulos N.G., Guibas G.V. Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):215–233. doi: 10.1016/j.iac.2015.12.001.

11. Hermelingmeier K.E., Weber R.K., Hellmich M., Heubach C.P., Mösges R. Nasal Irrigation as an Adjunctive Treatment in Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(5):e119–e125. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3787.
12. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., Alt J.A. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):108–352. doi: 10.1002/alr.22073.
13. Ryazantsev S.V., Goncharov O.I. Allergic Rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(20):76–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-76-79.
14. Settupane R.A., Kaliner M.A. Chapter 14: Nonallergic Rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(1 Suppl.):S48–S51. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3927.
15. Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Baranskaya S.V., Karpov A.A. Minimally Invasive Maxillary Sinus Approach: Postop Aspects. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(2):4–12. (In Russ.) Available at: https://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/02/Folia_24_2_2018.pdf.
16. Karpishchenko S.A., Baranskaya S.V. Treatment options of the nasal cavity and paranasal sinuses diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):107–111. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-107-111.
17. Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. Rhinorrhea: Symptom of Many Diseases! *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(20):68–71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-20-68-71.
18. Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Teplova E.O. Clinical Approach to the Selection of Topical Decongestants in Paediatric Otolaryngology Practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):168–172. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-168-172.
19. Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Musayev K.M., Karasov A.B. Rhinitis Medicamentosa – Preventable Disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):27–30. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-27-30.
20. 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.
21. Taverner D., Latte J. Nasal Decongestants for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD001953. doi: 10.1002/14651858.CD001953.pub3.
22. 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.

Информация об авторах:

Никитин Константин Александрович, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; [nikitanin@rambler.ru](mailto:nikitinanin@rambler.ru)

Баранская Светлана Валерьевна, к.м.н., врач-оториноларинголог, оториноларингологического отделения научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, младший научный сотрудник оториноларингологического отдела хирургии и неотложной медицины, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; sv-v-b@yandex.ru

Information about the authors:

Konstantin A. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of ENT Department, Professor at the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; [nikitanin@rambler.ru](mailto:nikitinanin@rambler.ru)

Svetlana V. Baranskaya, Cand. Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist of ENT Department Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Junior Researcher Otorhinolaryngological Department Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Associate Professor at the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; sv-v-b@yandex.ru

Аллергический ринит с позиции врача-оториноларинголога

Д.М. Мустафаев, ORCID: 0000-0003-1081-0317, mjavanshir@mail.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме

Аллергический ринит остается одной из наиболее актуальных проблем современной оториноларингологии. Аллергический ринит – аллергическое воспаление слизистой оболочки полости носа, характеризующееся следующими симптомами (один или более): заложенностью, ринореей, зудом в полости носа, чиханьем. По данным статистики, в последние годы частота аллергического ринита в экономически развитых странах приближается к 40–50%. В настоящее время аллергический ринит характеризуется ранним началом, нередко непрерывно рецидивирующим течением и резистентностью к противоаллергической терапии. Аллергический ринит негативно сказывается на социальной и повседневной деятельности человека, его психическом благополучии и общем состоянии здоровья вне зависимости от возраста. Аллергический ринит существенно снижает производительность труда, физическую и умственную активность, коммуникативные способности, вызывает храп, тревожность, депрессию, расстройство сна, эректильную функцию. Изучение механизмов развития заболевания создает основу для рациональной терапии, предполагающей воздействие на сложный воспалительный ответ, а не только на симптомы аллергии. Лечение проводится в амбулаторно-поликлинических условиях или стационарно – в специализированных отделениях. Последнее время одним из приоритетных направлений фармакотерапии является назначение интраназальных кортикостероидов как в виде базовой терапии аллергического ринита, так и в составе комбинированных схем. Использование интраназальных кортикостероидов считается терапией выбора при аллергическом рините. В работе показаны эффективность и безопасность топических кортикостероидов для использования в клинической практике. Интраназальные кортикостероиды обладают широким спектром зарегистрированных показаний, обширной базой их практического применения и могут быть рекомендованы для лечения аллергического ринита. Для достижения лучшего результата интраназальные кортикостероиды необходимо использовать при первых признаках начинающегося аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, аллергены, интраназальные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, деконгестанты, аллерген-специфическая иммунотерапия

Для цитирования: Мустафаев Д.М. Аллергический ринит с позиции врача-оториноларинголога. *Медицинский совет.* 2021;(6):126–132. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-126-132.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Allergic rhinitis from the otorhinolaryngologist's perspective

Javanshir M. Mustafaev, ORCID: 0000-0003-1081-0317, mjavanshir@mail.ru

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Allergic rhinitis remains one of the most pressing problems of modern otorhinolaryngology. Allergic rhinitis is an allergic inflammation of the nasal mucosa characterised by the following symptoms (one or more): stuffiness, rhinorrhoea, nasal itching, sneezing. In recent years the incidence of allergic rhinitis in the economically developed countries has been shown to be close to 40–50%. Allergic rhinitis is now characterised by an early onset, often continuously relapsing course and resistance to antiallergic therapy. Allergic rhinitis has a negative impact on a person's social and daily activities, mental well-being and general health, regardless of age. Allergic rhinitis significantly reduces job performance, physical and mental activity, communication skills, causes snoring, anxiety, depression, sleep disorders and erectile dysfunction. Studying the mechanisms of the disease provides the basis for a rational therapy that addresses the complex inflammatory response rather than just the symptoms of allergy. Treatment is either in outpatient settings or inpatient – in specialised departments. A recent priority of pharmacotherapy is the use of intranasal corticosteroids, both as basic therapy for allergic rhinitis and as part of a combined regimen. The use of intranasal corticosteroids is considered to be the therapy of choice in allergic rhinitis. The paper demonstrates the efficacy and safety of topical corticosteroids for use in clinical practice. Intranasal corticosteroids have a wide range of reported indications, an extensive evidence base and can be recommended for the treatment of allergic rhinitis. For best result intranasal corticosteroids should be used at first signs of allergic rhinitis onset.

Keywords: allergic rhinitis, allergens, intranasal glucocorticosteroids, antihistamines, decongestants, allergen-specific immunotherapy

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (которое развивается под действием аллергенов) и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа 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 аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма [1–5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

АР ринит представляет собой глобальную проблему здравоохранения. Распространенность АР в разных странах мира составляет 4–32%, в России – 10–24% [6]. Обращает на себя внимание низкий уровень обращаемости пациентов с АР на ранних стадиях заболевания и поздняя диагностика. Чаще всего заболевание дебютирует в первой половине жизни. АР часто ассоциирован с БА, которая выявляется у 15–38% пациентов с АР [7–9]. В то же время 55–85% пациентов с БА отмечают симптомы АР [7].

Многолетние эпидемиологические исследования показывают прогрессирующий рост числа лиц, страдающих аллергическим ринитом. По прогнозу ВОЗ, в течение XXI в. аллергические заболевания займут второе место, уступая по распространенности в мире лишь психическим заболеваниям.

ЭТИОЛОГИЯ

В зависимости от этиологического фактора выделяют сезонный (САР), круглогодичный/бытовой (КАР) или профессиональный АР. По характеру течения выделяют: интермиттирующий АР – симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 нед. в году; персистирующий АР – симптомы беспокоят более 4 дней в неделю и более 4 нед. в году. По степени тяжести: легкая степень – у пациента имеются слабовыраженные симптомы ринита, которые не нарушают дневную активность и сон; средняя степень – симптомы ринита препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, нарушают сон пациента; тяжелая степень – симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который при отсутствии терапии не может нормально работать, учиться, заниматься спортом; значительно нарушается ночной сон. По стадии заболевания: обострение, ремиссия. Формулировка диагноза включает указание спектра аллергенов, к которым выявлена повышенная чувствительность [10, 11].

Основными факторами риска развития аллергического ринита являются: семейный анамнез – отягощенная наследственность; сенсibilизация; способствующие факторы (курение, качество воздуха в жилище, загрязнение воздуха, климатические факторы) [11].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основные клинические симптомы аллергического ринита: ринорея (водянистые выделения из носа); чихание – нередко приступообразное, чаще в утренние часы, пароксизмы чихания могут возникать спонтанно; зуд, реж – чувство жжения в носу (иногда сопровождается зудом неба и глотки). Зуд носа может проявляться характерным симптомом – «аллергическим салютом» (постоянное почесывание кончика носа с помощью ладони движением снизу-вверх), в результате чего у части больных появляется поперечная носовая складка, расчески, царапины на носу; заложенность носа, характерное дыхание ртом, сопение, храп, изменение голоса [12–15].

Характерны внешние признаки АР: отсутствие носового дыхания, отечность лица, у больных приоткрыт рот, наличие дерматита над верхней губой и в области крыльев носа, темные круги под глазами [12–15].

ДИАГНОСТИКА

Лабораторная и инструментальная диагностика: клинический анализ крови (возможно наличие эозинофилии в период обострения), цитологическое исследование назального секрета (характерно увеличение относительного количества эозинофилов до 10% и более). Обязательные инструментальные исследования: риноскопия (отек носовых раковин, значительное количество водянистого секрета, ярко-красный цвет слизистой в период обострения САР), цианотичный или серый цвет слизистой при КАР, пятнистость («мраморность») слизистой (симптом Воячека), могут выявляться полипы [16–25].

Дополнительные инструментальные исследования (в основном проводится с целью дифференциальной диагностики): рентгенологическое исследование полости носа и околоносовых пазух; компьютерная томография полости носа и околоносовых пазух (диагностика осложненных форм АР, в первую очередь при полипозном риносинусите; передняя риноманометрия; эндоскопическое исследование полости носа) [16–18].

Аллергологическое обследование: кожные пробы; определение специфических IgE; провокационные тесты [16–21].

Интерпретация полученных результатов аллерго-обследования проводится в сопоставлении с данными анамнеза. Сенсibilизация (повышенная чувствительность

к определенному аллергену/виду аллергенов), определяемая при кожном тестировании и/или повышенным уровнем специфических IgE, делится на: клинически значимую сенсibilизацию (аллергия) – наличие клинических проявлений, соответствующих выявленной сенсibilизации; латентную сенсibilизацию – наличие сенсibilизации в отсутствие клинических проявлений [16–25].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику АР рекомендовано проводить со следующими заболеваниями: инфекционным ринитом; вазомоторным ринитом; ринитом, обусловленным аномалиями анатомического строения носа; неаллергическим эозинофильным ринитом; медикаментозным ринитом (деконгестанты, резерпин, ингибиторы АПФ, оральные контрацептивы); ринитом у больных с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВС; аденоидами (у детей); гормональным ринитом (половое созревание, беременность, гипотиреоз); неаллергическим профессиональным ринитом [25, 26].

ЛЕЧЕНИЕ

Основные принципы лечения АР: элиминационные мероприятия; медикаментозная терапия; аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [27–33].

В фармакотерапии АР, в свою очередь, используют следующие группы лекарственных препаратов: антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны), сосудосуживающие препараты (деконгестанты), антихолинергические средства, антилейкотриеновые препараты, моноклональные антиIgE-антитела [34–36].

В лечении пациентов с умеренными и выраженными формами АР обычно используются интраназальные глюкокортикостероидные (ИнГКС) препараты. Они, обладая выраженным противовоспалительным эффектом, проникают через клеточную мембрану, подавляют синтез гистамина тучными клетками и уменьшают проницаемость сосудистых стенок. Современные ИнГКС практически не обладают системным действием, что объясняется их быстрой метаболической инактивацией в печени [37–41].

ИнГКС характеризуются относительно медленным началом действия – максимальный эффект развивается через несколько дней или недель. Современные ИнГКС, как правило, не вызывают атрофии слизистой оболочки полости носа при длительном применении. Регулярное профилактическое использование топических кортикостероидов уменьшает заложенность носа, ринорею, чихание и зуд, что подтверждено рядом плацебо-контролируемых клинических исследований [1, 2, 16, 37–41]. ИнГКС являются наиболее эффективными средствами при лечении всех форм АР и считаются признанным стандартом его лечения. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что ИнГКС воздействуют практически на все звенья патогенеза АР [27]. ИнГКС проникают

в цитоплазму клетки и клеточное ядро, вызывая развитие внегеномных (быстрых) и геномных (медленных) эффектов, в связи с чем начало действия препаратов отмечается через 8 ч, а полный эффект – через несколько дней. Эти механизмы лежат в основе противоаллергического, противовоспалительного и противоотечного действия ИнГКС. При этом ИнГКС снижают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям, но не изменяют иммунный ответ организма на бактериальную инфекцию [27–29, 37–41].

ИнГКС – препараты выбора в лечении АР; они эффективно уменьшают выраженность таких симптомов, как зуд, чихание, ринорея и заложенность носа. ИнГКС благодаря выраженному противовоспалительному эффекту более эффективны, чем интраназальные кромоны и системные антигистаминные препараты. Клиническое начало действия ИнГКС приходится на 2–3-й день лечения, максимальный эффект развивается ко 2–3-й нед. и сохраняется на протяжении всего курса лечения. Для достижения контроля над заболеванием рекомендуют их регулярное и продолжительное применение. Современные ИнГКС, такие как мометазон и флутиказон, предпочтительны для применения в педиатрической практике. Они адекватно контролируют симптомы АР и хорошо переносятся. К преимуществам этих препаратов относится возможность их применения 1 раз в сутки и минимальная системная абсорбция. Побочные эффекты возникают в 5–10% случаев, среди местных эффектов наиболее распространены чихание, жжение, раздражение слизистой оболочки полости носа, которые обычно выражены минимально и не требуют отмены препарата. В редких случаях при неправильном применении ИнГКС (распылении на область перегородки носа) может произойти перфорация перегородки носа. В многочисленных исследованиях у детей показано, что применение современных ИнГКС в терапевтических дозах не влияет на рост и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [1, 2, 10, 12, 27–29, 37–41].

Доказано профилактическое действие ИнГКС на течение сезонного аллергического ринита. При применении ИнГКС в терапевтической дозировке за месяц до предполагаемого цветения количество дней, свободных от аллергических проявлений, значительно увеличивается. Для повышения эффективности ИнГКС рекомендуют очищение носовой полости от слизи перед введением препаратов, а также использование увлажняющих средств [37–41].

Возможности местного использования ИнГКС коренным образом изменили тактику ведения больных с воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух. Преимуществами фармакологического противоаллергического эффекта ИнГКС являются одновременное торможение как ранней, так и поздней фазы аллергического ответа и угнетение всех симптомов аллергического воспаления без риска возникновения побочных реакций, свойственных ГК системного действия. Достоинством ИнГКС перед пероральными является минимальный риск развития системных побочных эффектов на фоне создания адекватных концентраций активного вещества

в слизистой оболочке носа, позволяющих контролировать симптомы АР. Результаты клинических исследований и метаанализов позволяют считать их самыми эффективными средствами для лечения АР и рассматривать в качестве препаратов 1-го ряда при этом заболевании [1, 2, 27–29, 37–41].

ИнГКС отличаются от системных ГКС своими фармакологическими свойствами: липофильностью, быстрой инактивацией, коротким периодом полувыведения из плазмы крови [1, 2, 27–29, 37–41].

Из современных представителей класса ИнГКС заслуживает внимания содержащий флутиказона пропионат Фликсоназе с высокой аффинностью и селективностью к ГКС-рецепторам.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в четырех параллельных группах авторы сравнили клиническую эффективность при лечении пациентов с аллергическим ринитом средне-тяжелого и тяжелого течения для флутиказона пропионата (Фликсоназе) в дозе 200 мкг 1 раз в день в виде комбинированной терапии с антагонистом рецептора H1 (цетиризин), в виде комбинации с антагонистом лейкотриена (монтелукаст), в виде комбинации цетиризина с монтелукастом. Оценка клинической эффективности флутиказона пропионата (Фликсоназе) продемонстрирована на основании изучения данных выраженности ежедневных назальных симптомов, а также количества эозинофилов и эозинофильного катионного белка в назального секрете. Флутиказона пропионат (Фликсоназе) высокоэффективен в лечении симптомов у лиц, страдающих сезонным АР. Эффективность монотерапии флутиказона пропионатом (Фликсоназе) превышала таковую для комбинации «цетиризин + монтелукаст». Эффективность терапии от применения комбинаций флутиказона пропионата (Фликсоназе) и цетиризина или флутиказона пропионата (Фликсоназе) и монтелукаста не продемонстрировала преимуществ по сравнению с монотерапией флутиказона пропионатом (Фликсоназе) у пациентов, страдающих сезонным АР [42].

Клиническую эффективность и безопасность назального спрея флутиказона пропионата (Фликсоназе) (200 мкг один раз в день в течение 4 нед.) сравнивали с таковыми для лоратадина (10 мг один раз в день в течение 4 нед.) у 114 взрослых и подростков с сезонным аллергическим ринитом (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах). Пациенты оценивали свои назальные симптомы (заложенность носа в ночное и дневное время, чиханье, зуд, ринорея и общий дискомфорт) по 4-балльной шкале. Клиницисты также оценивали назальные симптомы пациентов (заложенность носа в ночное и дневное время, чиханье, зуд и ринорея) по 4-балльной шкале при каждом запланированном посещении. В конце исследования врачи и пациенты оценивали общую эффективность лечения. Флутиказона пропионат улучшил оценку общих назальных симптомов (определяемую как сумма пяти назальных симптомов) в большей степени, чем лоратадин, при 2-недельной и 4-недельной оцен-

ке ($p \leq 0,008$). После 4 нед. лечения различия между группами в выраженности индивидуальных назальных симптомов, оцененных клиницистом, были в пользу флутиказона пропионата ($p < 0,05$), за исключением зуда в носу ($p = 0,11$). Эти результаты были подтверждены межгрупповыми различиями в процентном соотношении дней без симптомов, рассчитанном на основе данных ежедневных дневниковых карточек, записываемых пациентами. Частота нежелательных явлений между группами была аналогичной. Спрей флутиказона пропионата (Фликсоназе) 200 мкг, вводимый один раз в день утром, был более эффективным, чем лоратадин 10 мг, вводимый один раз в день, для лечения сезонного АР [43].

В рамках перекрестного неинтервенционного когортного исследования была проведена оценка изменения симптомов (количество дней без симптомов и качество жизни у пациентов с сезонным АР) у пациентов, получавших флутиказона фуруат, мометазона фуруат или флутиказона пропионат. Пациенты отвечали на вопросы о симптомах и заполняли опросники по QoL (мини-ринokonъюнктивит, опросник качества жизни, RQLQ) и Питтсбургский индекс качества сна. По данным исследования не было получено статистически значимой разницы при оценке влияния различных топических кортикостероидов (флутиказона пропионата, флутиказона фуруата или мометазона фуруата) на симптомы АР, качество сна и качество жизни [44].

По клиническим данным применения ФП у детей в рекомендованных дозах показатели оценки влияния на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую (ГГА) систему были в пределах физиологической и биологической нормы и терапия не оказывала значительного влияния на скорость роста [45]. Маловероятно, что дети более чувствительны к кортикостероидам, чем взрослые. Исследования, которые изучали изменения показателей гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы на фоне применения интраназальных кортикостероидов, показывают, что в целом препараты данной группы в рекомендованных дозах не оказывают значительного влияния на показатели. Выполнять рутинный мониторинг функции надпочечников у детей, получающих интраназальное лечение кортикостероидами, не рекомендуется [46].

Флутиказона пропионат (Фликсоназе) способствует устранению не только назальных, но и глазных симптомов, таких как слезотечение. 14-дневный курс назального флутиказона пропионата в дозе 200 мкг в день превосходил плацебо в облегчении глазных симптомов, связанных с АР. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании в параллельных группах сравнивались флутиказона пропионат (200 мкг/сут) и плацебо у пациентов с сезонным АР. Флутиказона пропионат был значительно более эффективным в уменьшении глазных симптомов АР, чем плацебо. Флутиказона пропионат (Фликсоназе) заметно улучшал параметры качества жизни и хорошо переносился [47].

В следующем исследовании 304 пациента с подтвержденным сезонным АР были случайным образом распределены на группы и применяли спрей назальный флутиказона

пропионат 200 мкг один раз в день ($n = 77$), флутиказона пропионат 5 мг перорально один раз в день ($n = 73$), флутиказона пропионат 10 мг перорально один раз в день ($n = 77$) или плацебо ($n = 77$) в течение 14 дней. Концентрации флутиказона пропионата в плазме определяли на исходном уровне и через 14 дней лечения (15-й день). Носовые симптомы регистрировались пациентами ежедневно и ежедневно оценивались клиницистами. На 15-й день больше пациентов в группах флутиказона пропионата 5 или 10 мг перорально по сравнению с пациентами в группе назального спрея флутиказона пропионата или группе плацебо имели определяемые концентрации флутиказона пропионата в плазме. Общая и индивидуальная оценка назальных симптомов по оценке клиницистов и пациентов в отношении обструкции, ринореи, чиханья и зуда была значительно лучше в группе назального спрея флутиказона пропионата по сравнению с группой перорального флутиказона пропионата или группой плацебо. За некоторыми исключениями, пероральный прием флутиказона пропионата (5 мг или 10 мг) существенно не отличался от плацебо по любым показателям эффективности. Эти данные показывают, что эффективность назального спрея флутиказона пропионата (200 мкг один раз в день) при лечении АР является результатом прямого местного воздействия, а не косвенно-го воздействия после системного [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрирована эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата Фликсоназе, имеется большой опыт его применения в клинической практике для лечения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита. Данные многочисленных клинических исследований и метаанализов не продемонстрировали клинически значимого влияния интраназальных ГКС при АР ни на глазное давление, ни на глаукому, ни на формирование катаракты [49, 50]. При применении ИнГКС не было установлено риска развития атрофии слизистой оболочки полости носа при длительном использовании [51]. Риски развития носовых кровотечений могут увеличиваться лишь при использовании высоких доз интраназальных ГКС.

Опыт применения интраназального флутиказона пропионата (Фликсоназе) в России и за рубежом свидетельствует об эффективности и благоприятном профиле безопасности данного препарата при лечении сезонного и круглогодичного аллергического ринита в качестве монотерапии.



Поступила / Received 28.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021
Принята в печать / Accepted 15.03.2021

Список литературы

- 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.
- 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(2 Suppl.):1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
- 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.
- Рязанцев С.В., Павлова С.С. Отражение современных концепции терапии при лечении аллергических заболеваний носа и околоносовых пазух. *Медицинский совет.* 2020;(6):78–84. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-78-84.
- Шиленкова В.В., Лопатин А.С. Аллергический ринит и качество жизни. *Российская ринология.* 2019;(27(4)):215–223. doi: 10.17116/rosri-no201927041215.
- Лопатин А.С., Чучуева Н.Д. Эпидемиология аллергического ринита в России и в мире. *Российский аллергологический журнал.* 2013;(2):3–11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19549488>.
- Овчаренко С.И., Опаленова В.А. Аллергический ринит и бронхиальная астма: оценка эффективности Лордестина. *Фарматека.* 2012;(15):84–88. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8594>.
- 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.
- Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med.* 2006;(6 Suppl.):S4. doi: 10.1186/1471-2466-6-S1-S4.
- Трушенко Н.В. Аллергический ринит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение. *Астма и аллергия.* 2014;(1):3–9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25797323>.
- 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.
- Морозова С.В. Аллергический ринит: современный взгляд на проблему диагностики и лечения. *РМЖ.* 2015;23(9):492–495. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23829178>.
- Свиштушкин В.М. Аллергический ринит: современное состояние проблемы. *Справочник палкинического врача.* 2009;(2):57–62. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21809862>.
- Нестерова А.В., Нестеров А.С. Влияние экологии жилых помещений детей с сочетанием аллергического ринита и бронхиальной астмы на состоянии иммунитета. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2015;(2):92–98. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23816425>.
- Мачарадзе Д.Ш. Аллергический ринит: клиника, терапия. *Лечащий врач.* 2017;(10):19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30282675>.
- Гуртовая М.Н., Гребнева Н.Н., Прокопьев Н.Я. Аллергический ринит и бронхиальная астма: частота встречаемости, причины возникновения, клиника и лечение (обзор иностранной литературы). *Молодой ученый.* 2014;(2):318–326. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/61/9005/>.
- Rondón C., Campo P., Toghias A., Fokkens W.J., Durham S.R., Powe D.G., Mullol J., Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(6):1460–1467. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.032.
- Назарова Е.В., Ильина Н.И. Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия.* 2012;(7):18–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21405537>.
- Осипова Г.Л. Дифференциальная диагностика и лечение аллергического ринита. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2004;(2):27–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17298408>.
- Польнер С.А. Диагностика и дифференциальная диагностика аллергического ринита. *Российская ринология.* 2004;(1):40–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9141202>.
- Трофименко С.Л. Специфическая диагностика аллергических ринитов. *Российская ринология.* 2005;(2):59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9141369>.
- Cox L. Overview of serological-specific IgE antibody testing in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(6):447–453. doi: 10.1007/s11882-011-0226-3.
- Jiang X.D., Li G.Y., Dong Z., Zhu D.D. Correlation analysis of two serum-specific immunoglobulin E test systems and skin-prick test in allergic rhinitis

- patients from northeast China. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(2):116–119. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3572.
24. Nevis I.F., Binkley K., Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:20. doi: 10.1186/s13223-016-0126-0.
 25. Белан Э.Б., Садчикова Т.Л. Аллергический ринит: современные подходы к диагностике и лечению. *Лекарственный вестник*. 2017;(3):3–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30095062>.
 26. Hoyte F.C.L., Nelson H.S. Recent advances in allergic rhinitis. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1533. doi: 10.12688/f1000research.15367.1.
 27. Кабакова Т.И., Прокопенко В.В. Лечение аллергического ринита на восстановительном этапе лечения. *Новая наука: современное состояние и пути развития*. 2016;(12–5):31–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27723240>.
 28. Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Хон Е.М. Оптимизация лечения больных аллергическим ринитом. *PMЖ*. 2016;24(4):221–225. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26153578>.
 29. Сидорович О.И., Лусс Л.В. Современные подходы к лечению аллергического ринита. *Астма и аллергия*. 2015;(4):27–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26157433>.
 30. Dykewicz M.S., Wallace D.V., Baroody F., Bernstein J., Craig T., Finegold I. et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(6):489–511. doi: 10.1016/j.anai.2017.08.012.
 31. 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.iacl.2015.12.004.
 32. 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.
 33. 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.2009.09.001.
 34. Church M.K. H1-antihistamines and inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(9):1341–1343. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01195.x.
 35. 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 levocetirizine. *Drug Saf*. 2006;29(10):897–909. doi: 10.2165/00002018-200629100-00007.
 36. 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.
 37. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Интраназальные глюкокортикостероиды в лечении аллергического ринита. *Справочник поликлинического врача*. 2016;(3):33–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26604406>.
 38. Khattiyawittayakun L., Seresirikachorn K., Chitsuthipakorn W., Kanjanawasee D., Snidvongs K. Effects of decongestant addition to intranasal corticosteroid for chronic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(12):1445–1453. doi: 10.1002/alar.22193.
 39. Gilbert C., Mazzotta P., Loebstein R., Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf*. 2005;28(8):707–719. doi: 10.2165/00002018-200528080-00005.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Di Lorenzo G., Pacor M.L., Pellitteri M.E., Morici G., Di Gregoli A., Lo Bianco C., Ditta V. et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(2):259–267. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.01877.x.
 43. Gehanno P., Desougeres J.L. Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with oral loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 1997;52:445–450. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb01027.x.
 44. Small M., Piercy J., Demoly P., Marsden H. Burden of illness and quality of life in patients being treated for seasonal allergic rhinitis: a cohort survey. *Clin and Transl Allergy*. 2013;3(3). doi: 10.1186/2045-7022-3-33.
 45. Allen D.B., Meltzer E.O., Lemanske R.F.Jr., Philpot E.E., Faris M.A., Kral K.M. et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23(6):407–413. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12528607/>.
 46. Boner A.L. Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic – pituitary – adrenal axis in children. *Exp Allergy Clin Immunol*. 2001;108:32–39. doi: 10.1067/mai.2001.115564.
 47. Ratner P., Van Bavel J., Mohar D., Jacobs R.L., Hampel F., Howland W., Karwal R. Efficacy of daily intranasal fluticasone propionate on ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(2):141–147. doi: 10.1016/j.anai.2014.11.012.
 48. Howland W.C. 3rd, Hampel F.C.Jr., Martin B.G., Ratner P.H., van Bavel J.H., Field E.A. The efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray for allergic rhinitis and its relationship to topical effects. *Clin Ther*. 1996;18(6):1106–1117. doi: 10.1016/s0149-2918(96)80065-8.
 49. Valenzuela C.V., Liu J.C., Vila P.M., Simon L., Doering M., Lieu J.E.C. Intranasal Corticosteroids Do Not Lead to Ocular Changes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019;129(1):6–12. doi: 10.1002/lary.27209.
 50. Ahmadi N., Snidvongs K., Kalish L., Sacks R., Tumuluri K., Wilcsek G., Harvey R. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology*. 2015;53(4):290–302. doi: 10.4193/Rhin15.020.
 51. 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 historical assessments. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(1):3–18. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4111.

References

1. Astafeva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Ilna N.I. et al. *Allergic rhinitis: clinical recommendations*. Moscow; 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(2 Suppl.):1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
3. Palchun 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.
4. Ryazantsev S.V., Pavlova S.S. Modern concepts of therapy in the treatment of allergic diseases of the nose and paranasal sinuses are reflected. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(6):78–84. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-78-84.
5. Shilenkova V.V., Lopatin A.S. Allergic rhinitis and quality of life. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2019;27(4):215–223. (In Russ.) doi: 10.17116/rostrino.201927041215.
6. Lopatin A.S., Chuchueva N.D. Relevance of allergic rhinitis in Russia and all over the world. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2013;(2):3–11. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19549488>.
7. Ovcharenko S.I., OpalenoVA V.A. Allergic rhinitis and bronchial asthma: estimation of efficiency of Lordestin. *Pharmateca*. 2012;248(15):84–88. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8594>.
8. Brožek 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.
9. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med*. 2006;(6 Suppl):S4. doi: 10.1186/1471-2466-6-S1-S4.
10. Trushenko N.V. Allergic rhinitis: a modern view of the pathogenesis, diagnosis and treatment. *Astma i allergiya = Asthma and Allergy*. 2014;(1):3–9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25797523>.
11. 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.iacl.2015.12.004.
12. Morozova S.V. Allergic rhinitis: a modern view of the problem of diagnosis and treatment. *RMZh = RMJ*. 2015;23(9):492–495. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23829178>.
13. Svistushkin V.M. Allergic rhinitis: the current state of the problem. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook for Practitioners Doctors*. 2009;(2):57–62. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21809862>.
14. Nesterova A.V., Nesterov A.S. The impact of living environment on the cellular immunity of children with allergic rhinitis. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2015;(2):92–98. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23816425>.
15. Macharadze D.S. Allergic rhinitis: clinic, therapy. *Lechashchy Vrach Journal*. 2017;(10):19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30282675>.
16. Gurtovaya M.N., Grebneva N.N., Prokopenko N.Ya. Allergic rhinitis and bronchial asthma: frequency of occurrence, causes of occurrence, clinic and treat-

- ment (review of foreign literature). *Moloday uchenyy = Young Scientist*. 2014;(2):318–326. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/61/9005>.
17. Rondón C., Campo P., Toghias A., Fokkens W.J., Durham S.R., Powe D.G. et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1460–1467. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.032.
 18. Nazarova E.V., Il'ina N.I. Allergic rhinitis: current approaches to diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2012;(7):18–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21405537>.
 19. Osipova G.L. Differential diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Atmosfera. Pulmonologiya i allergologiya = Atmosphere. Pulmonology and Allergology*. 2004;(2):27–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17298408>.
 20. Polner S.A. Diagnosis and differential diagnosis of allergic rhinitis. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2004;(1):40–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9141202>.
 21. Trofimenko S.L. Specific diagnosis of allergic rhinitis. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2005;(2):59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9141369>.
 22. Cox L. Overview of serological-specific IgE antibody testing in children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(6):447–453. doi: 10.1007/s11882-011-0226-3.
 23. Jiang X.D., Li G.Y., Dong Z., Zhu D.D. Correlation analysis of two serum-specific immunoglobulin E test systems and skin-prick test in allergic rhinitis patients from northeast China. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(2):116–119. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3572.
 24. Nevis I.F., Binkley K., Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:20. doi: 10.1186/s13223-016-0126-0.
 25. Belan E.B., Sadchikova T.L. Allergic rhinitis: modern approaches to diagnosis and treatment. *Lekarstvennyy vestnik = Medicinal Bulletin*. 2017;(3):3–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30095062>.
 26. 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.
 27. Kabakova T.I., Prokopenko V.V. Treatment of allergic rhinitis at the recovery stage of treatment. *Novaya nauka sovremennoe sostoyanie i puti razvitiya = New Science: Current State and Ways of Development*. 2016;12(5):31–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27723240>.
 28. Ovchinnikov A.Yu., Edzhe V.A., Khon E.M. Optimization of the treatment of patients with allergic rhinitis. *RMZh = RMJ*. 2016;24(4):221–225. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26153578>.
 29. Sidorovich O.I., Luss L.V. Modern approaches to the treatment of allergic rhinitis. *Astma i allergiya = Asthma and Allergy*. 2015;(4):27–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26157433>.
 30. Dykewicz M.S., Wallace D.V., Baroody F., Bernstein J., Craig T., Finegold I. et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(6):489–511.e41. doi: 10.1016/j.anaai.2017.08.012.
 31. 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.jaci.2015.12.004.
 32. 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.
 33. 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.2009.09.001.
 34. Church M.K. H1-antihistamines and inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(9):1341–1343. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01195.x.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. Intranasal glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook for Practitioners Doctors*. 2016;(3):33–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26604406>.
 38. Khattiyawittayakun L., Seresirikachorn K., Chitsuthipakorn W., Kanjanawasee D., Snidvongs K. Effects of decongestant addition to intranasal corticosteroid for chronic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(12):1445–1453. doi: 10.1002/alr.22193.
 39. Gilbert C., Mazzotta P., Loebstein R., Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf*. 2005;28(8):707–719. doi: 10.2165/00002018-200528080-00005.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Di Lorenzo G., Pacor M.L., Pellitteri M.E., Morici G., Di Gregoli A., Lo Bianco C. et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(2):259–267. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.01877.x.
 43. Gehanno P., Desougeres J.L. Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with oral loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 1997;52:445–450. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb01027.x.
 44. Small M., Piercy J., Demoly P., Marsden H. Burden of illness and quality of life in patients being treated for seasonal allergic rhinitis: a cohort survey. *Clin and Translat Allergy*. 2013;3(35). doi: 10.1186/2045-7022-3-33.
 45. Allen D.B., Meltzer E.O., Lemanske R.F.Jr., Philpot E.E., Faris M.A., Kral K.M. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23(6):407–413. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12528607/>.
 46. Boner A.L. Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic – pituitary – adrenal axis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:32–39. doi: 10.1067/mai.2001.115564.
 47. Ratner P., Van Bavel J., Mohar D., Jacobs R.L., Hampel F., Howland W., Karwal R. Efficacy of daily intranasal fluticasone propionate on ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(2):141–147. doi: 10.1016/j.anaai.2014.11.012.
 48. Howland W.C. 3rd, Hampel F.C.Jr., Martin B.G., Ratner P.H., van Bavel J.H., Field E.A. The efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray for allergic rhinitis and its relationship to topical effects. *Clin Ther*. 1996;18(6):1106–1117. doi: 10.1016/s0149-2918(96)80065-8.
 49. Valenzuela C.V., Liu J.C., Vila P.M., Simon L., Doering M., Lieu J.E.C. Intranasal Corticosteroids Do Not Lead to Ocular Changes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019;129(1):6–12. doi: 10.1002/lary.27209.
 50. Ahmadi N., Snidvongs K., Kalish L., Sacks R., Tumuluri K., Witcsek G., Harvey R. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology*. 2015;53(4):290–302. doi: 10.4193/Rhin15.020.
 51. 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.

Информация об авторе:

Мустафаев Джаваншир Мамед-оглы, к.м.н., заведующий отделением оториноларингологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; mjavanshir@mail.ru

Information about the author:

Javanshir M. Mustafaev, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Otorhinolaryngology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; mjavanshir@mail.ru

Применение мукосекретолитиков растительного происхождения в оториноларингологии

И.Ю. Серебрякова^{1✉}, ORCID: 0000-0003-1164-092X, argentira@yandex.ru

Т.И. Гаращенко^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, 9040100@mail.ru

А.О. Кузнецов^{1,2}, ORCID: 0000-0001-6499-7506, aokuznet@yandex.ru

А.О. Ахинян¹, ORCID: 0000-0002-1754-451X, axinian.a.o@yandex.ru

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

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

Резюме

В современной оториноларингологии широкое применение получило использование фитопрепаратов – т. н. клинической гомеопатии как в качестве основной, так и в составе комплексной терапии. Особое место среди данной категории занимают лекарственные средства, обладающие секретолитическими и муколитическими свойствами. Данное обстоятельство обусловлено развитой мукоцилиарной системой слизистых оболочек верхних дыхательных путей, которая в первую очередь страдает при острых и хронических воспалительных заболеваниях.

Большинство химических мукоактивных препаратов обладает только одним из трех мукосекретолитических эффектов и имеет большое количество противопоказаний. Препараты растительного происхождения, например, содержащие миртол стандартизированный, обладают секретолитическими и муколитическими свойствами одновременно.

Фитопрепараты заслуженно заняли ведущее место в терапии оториноларингологических заболеваний, так как практически не имея противопоказаний, успешно применяются у больных с коморбидной патологией, детей всех возрастных групп и беременных.

Эффективность применения препаратов, содержащих миртол стандартизированный, в лечении острых и хронических воспалительных заболеваний лор-органов и хронических атрофических заболеваний респираторного тракта верхних дыхательных путей изучалась в ряде рандомизированных клинических исследований. Авторами проанализирован 21 литературный источник, отражающий результаты применения мукосекретолитических препаратов в оториноларингологии. В комплексном лечении острых риносинуситов и ринофарингитов применение природных мукосекретолитиков значительно сокращает сроки нетрудоспособности и позволяет избежать бактериальных осложнений как во взрослой, так и педиатрической практике. Муколитические и антиоксидантные свойства препаратов, содержащих миртол, позволяют длительное время эффективно проводить терапию субатрофических и атрофических процессов слизистой оболочки глотки и гортани у пожилых пациентов с коморбидной патологией.

Анализ рандомизированных исследований доказал эффективность применения мукосекретолитиков растительного происхождения в лечении не только острых, но и хронических заболеваний респираторного тракта верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: фитопрепараты, острые заболевания лор-органов, хронический фарингит, атрофический ларингит, миртол

Для цитирования: Серебрякова И.Ю., Гаращенко Т.И., Кузнецов А.О., Ахинян А.О. Применение мукосекретолитиков растительного происхождения в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2021;(6):133–137. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-133-137.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Application of mucosecretolytics of plant origin in otorinolaryngology

Irina Yu. Serebryakova^{1✉}, ORCID: 0000-0003-1164-092X, argentira@yandex.ru

Tatiana I. Garashchenko^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, 9040100@mail.ru

Aleksandr O. Kuznetsov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-6499-7506, aokuznet@yandex.ru

Anzhela O. Akhinyan¹, ORCID: 0000-0002-1754-451X, axinian.a.o@yandex.ru

¹ National Medical Research 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

In modern otorhinolaryngology the use of herbal remedies, so-called clinical homeopathy, is widely used both as a basic and as part of complex therapy. A special place among this category belongs to medicines with secretolytic and mucolytic properties. This is due to the developed mucociliary system of the mucous membranes of the upper respiratory tract, which primarily suffers in acute and chronic inflammatory diseases.

Most chemical mucoactive preparations have only one of the three mucosecretolytic effects and have a large number of contraindications. Herbal preparations, such as those containing Myrtol standardized, have secretolytic and mucolytic properties at the same time.

Phytopreparations have deservedly occupied a leading place in the treatment of otorhinolaryngological diseases, as they have practically no contraindications and are successfully used in patients with comorbid pathology, children of all age groups and pregnant women.

The efficacy of using preparations containing Myrtol standardized in the treatment of acute and chronic inflammatory diseases of the ENT organs and chronic atrophic diseases of the upper respiratory tract has been studied in a number of randomized clinical trials. The authors analysed 21 literature sources, reflecting the results of using mucosecretolytic drugs in otorhinolaryngology. In the complex treatment of acute rhinosinusitis and rhinopharyngitis the use of natural mucosecretolytic drugs significantly reduces the period of disability and avoids bacterial complications in both adult and paediatric practice. Mucolytic and antioxidant properties of preparations containing Myrtol allow for long-term effective therapy of subatrophic and atrophic processes of pharyngeal and laryngeal mucosa in elderly patients with comorbid pathology.

An analysis of randomised trials has proven the efficacy of plant-based mucosecretolytics in the treatment of not only acute but also chronic upper respiratory tract diseases.

Keywords: phytopreparations, acute viral rhinosinusitis, chronic pharyngitis, atrophic laryngitis, myrtol

For citation: Serebryakova I.Yu., Garashchenko T.I., Kuznetsov A.O., Akhinyan A.O. Application of mucosecretolytics of plant origin in otorhinolaryngology. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(6):133–137. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-133-137.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные средства растительного происхождения прочно занимают достойное место в оториноларингологии на протяжении полувека. Ведущую роль в данной категории препаратов практические оториноларингологи отводят лекарственным средствам растительного происхождения, влияющим на мукоцилиарный клиренс [1–12].

В терапии заболеваний респираторного тракта, сопровождающихся трудноотделяемым вязким секретом, ведущую роль играют препараты, стимулирующие его отхождение, объединенные общим названием «секретомоторные». Все препараты данной категории усиливают секрецию бокаловидных клеток мерцательного эпителия респираторного тракта и делятся на две группы в зависимости от механизма действия. К первой группе относят лекарственные средства, оказывающие раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка и рефлекторно, через продолговатый мозг стимулирующие бокаловидные клетки мерцательного эпителия и слюнные железы. Таким действием обладают термопсиса ланцетного трава + [Натрия гидрокарбонат] (*Herba Thermopsis lanceolatae*+ [Natrii hydrocarbonas]), алтея лекарственного травы экстракт (*Extractum herbae Althaeae officinalis*) и многие другие препараты лекарственных растений. Вторая группа оказывает секреторное и муколитическое действия на мерцательный эпителий гуморально [13].

В практической оториноларингологии нашли широкое применение муколитики, которые влияют на реологические свойства отделяемого: его вязкость, адгезивность, эластичность. К препаратам, снижающим вязкость отделяемого относят производные алкалоида визицина (багульника болотного побеги (*Cornus Ledi palustris*)), которые восстанавливают дисульфидные связи мукополисахаридов за счет окисления свободных сульфгидрильных групп [12, 14].

Все действующие компоненты: муколитический, секретомоторный и секретолитический – сочетают в себе препараты миртола (*myrtolum*) [1, 15].

Препараты миртола, помимо мукосекретологического воздействия, доказано обладают противовоспалительными, антиоксидантными и антибактериальными свойствами. Именно антиоксидантные свойства объясняют эффективность препарата при хронических формах течения заболеваний респираторного тракта.

Клиническая эффективность миртола при лечении лор-заболеваний доказана многими рандомизированными плацебо-контролируемыми мультицентровыми исследованиями, спланированными, проведенными и опубликованными в соответствии с рекомендациями Good Clinical Practice (ICH GCP). Этот препарат представляет собой стандартизированный продукт растительного происхождения, основным действующим веществом которого является запатентованный комплекс натуральных масел, полученный в результате многоступенчатой дистилляции, – миртол стандартизированный [15–17].

ОСТРЫЙ РИНОСИНУСИТ

Распространенность острого риносинусита (ОРС) с каждым годом неуклонно растет. В среднем от 5 до 15% взрослого населения и 5% детей ежегодно страдают ОРС. За последнее десятилетие заболеваемость ОРС выросла в 3 раза. По данным Бюро медицинской статистики департамента здравоохранения г. Москвы, распространенность синуситов составляет 1 420 случаев на 100 000 взрослого населения [18].

Информация о распространенности хронической формы риносинусита значительно варьирует из-за четких критериев дифференциальной диагностики данной патологии. Распространенность хронических риносинуситов в странах Евразии и США по критериям EPOS составляет от 6,9 до 27,1%, в Восточной

- **Таблица.** Динамика мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки полости носа в группах сравнения больных с обострением хронического гнойного гайморита (n = 40)
- **Table.** Dynamics of mucociliary clearance of nasal mucosa in comparison groups of patients with exacerbation of chronic purulent maxillary sinusitis (n = 40)

Сутки заболевания	Основная группа (больные, получающие препарат на основе миртола, n = 20)	Группа сравнения (больные, получающие стандартную терапию, n = 20)
1-е	33,74 ± 0,9 мин.	34,1 ± 1,29 мин.
3-е	31,26 ± 0,9 мин.	32,5 ± 1,3 мин.
7-е	24,48 ± 0,8 мин.	28,6 ± 1,34 мин.

Европе – до 7% [6]. Важным аспектом характеристики риносинуситов является отрицательное влияние этого заболевания на качество жизни пациентов в первую очередь из-за ухудшения самочувствия, ограничения повседневной активности больных. Риносинуситы остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения с большими социально-экономическими затратами. Снижение сроков нетрудоспособности при данной патологии является приоритетной проблемой современной оториноларингологии [1, 6, 9, 12–15, 17, 19, 20].

В 2015 г. было проведено рандомизированное сравнительное исследование эффективности препарата, содержащего миртол стандартизированный при остром гнойном риносинусите. Основным показателем эффективности явилась оценка мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки полости носа в группах сравнения, в т.ч. оценивались вязкость и качественный состав назального секрета. В результате исследования была достоверно доказана эффективность применения препарата на основе миртола в составе комплексной терапии обострения хронического гнойного синусита, сделан вывод о достоверном уменьшении гнойного экссудата, на фоне приема препарата Миртол положительный эффект возникал быстрее и у большего числа больных основной группы в отличие от контрольной (табл.) [12].

Ряд исследований показал, что при отсутствии бактериальных осложнений лекарственные средства растительного происхождения достоверно эффективны при ОРС в качестве монотерапии.

В нескольких исследованиях было доказано наличие противовоспалительных и антиоксидантных свойств миртола за счет нейтрализации агрессивных свободных радикалов кислорода и снижения концентрации лейкотриенов (LTC4, D4, E4), а также простагландина E2. Миртол стандартизированный также обладает антимикробным действием, не вызывая при этом бактериальной резистенции к *St. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [10, 12].

ХРОНИЧЕСКИЙ АТРОФИЧЕСКИЙ ФАРИНГИТ

Хронические фарингиты, по данным ряда авторов, встречаются у 3–5% взрослого населения и занимают

одно из ведущих мест в амбулаторной практике врача-оториноларинголога [21]. Патогенез атрофического фарингита напрямую связан со степенью нарушения биохимических процессов слизистой оболочки задней стенки глотки и истощении ее защитных механизмов. Как правило, изменение слизистой оболочки задней стенки глотки не изолировано: в патологический процесс вовлекаются в той или иной степени все слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Такие пациенты страдают от обилия образующихся корок в рото- и гортаноглотке, вязкой, плохо отходящей слизи как в носоглотке, так и во всем дыхательном тракте.

Многообразие субъективных ощущений пациентов, скудность объективных признаков, а также отсутствие четких критериев оценки макро- и микроскопических изменений в тканях задней стенки глотки не позволяют достоверно оценить характер и степень нарушения ее функций. Таким образом, основной задачей оториноларинголога является улучшение качества жизни пациентов, страдающих хроническими атрофическими заболеваниями слизистых оболочек верхних дыхательных путей [13–15, 17, 19, 20].

Для решения поставленной задачи путем случайной выборки мы провели рандомизированное исследование 52 пациентов в возрасте от 45 до 87 лет, страдающих хроническим атрофическим фаринголарингитом. Основную группу исследования составили пациенты, получающие в качестве монотерапии препарат на основе миртола стандартизированного, контрольную – получающие стандартную комплексную терапию. Изменение качества жизни оценивали по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

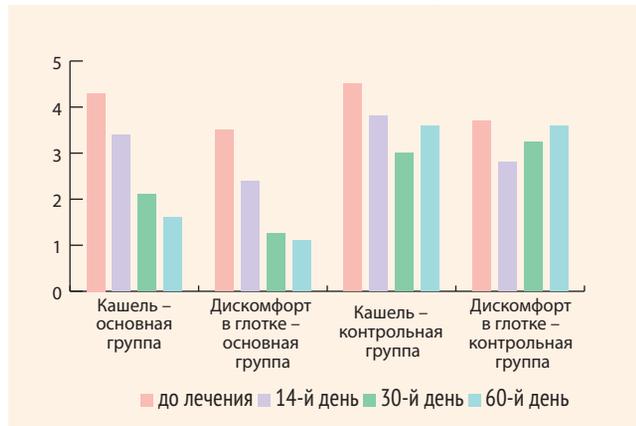
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты жаловались на дискомфорт в глотке, сухость, образование корочек, покашливание или непродуктивный кашель. В контрольной группе выраженность симптома дискомфорта составила $3,5 \pm 0,14$ балла. Кашель или покашливание до лечения были выражены у всех пациентов и составляли от 1 до 4 баллов. Пациенты в среднем оценили симптом непродуктивного кашля в $4,35 \pm 0,28$ балла. Динамика кашля в группах в процессе лечения отличалась от обратной динамики дискомфорта в глотке, хотя общая тенденция уменьшения выраженности симптомов от первого исследования к третьему сохранилась ($2,075 \pm 0,26$ балла) (рис.).

Также на этапе третьего исследования наблюдалось достоверное отличие в распространенности и степени выраженности симптома непродуктивного кашля ($p < 0,05$). При втором исследовании (14-е сутки) в контрольной группе оценка симптома больными в среднем оказалась меньше, чем в основной группе исследования, симптом сохранился у большего числа больных. Так, в группе исследования на 14-й день кашель/покашливание отметили 14 больных, а в группе контроля – 20, усредненные значения оценки симптома при его наличии соответственно составили $3,4 \pm 0,04$ и $3,8 \pm 0,06$.

● **Рисунок.** Сравнительная характеристика симптомов дискомфорта в глотке и кашля в группах сравнения до лечения, на 14-й, 30-й, 60-й день лечения

● **Figure.** Comparative characteristics of the symptoms of discomfort in the throat and cough in comparison groups before treatment, at the 14th, 30th, 60th day of treatment



На этапе 14–30-го дня наблюдения у пациентов основной группы исследования сохранилась общая тенденция уменьшения симптоматики. На 30-е сутки симптом имел место у 16 пациентов основной группы, которые в среднем оценили его в $1,25 \pm 0,03$ балла. Среди больных два пациента отметили усиление симптоматики с 0 до 3 баллов и с 0 до 2 баллов, что однако было ниже исходного уровня выраженности симптома при первом исследовании. У пяти больных выраженность симптома увеличилась с 0 до 1 балла. В остальных случаях при втором и третьем

исследованиях выраженность симптома не изменилась и была оценена больными в 1 балл. В контрольной группе на 30-е сутки количество пациентов, испытывающих кашель/покашливание, увеличилось по сравнению со вторым исследованием в два раза – до 22 пациентов. В среднем испытывающие указанный дискомфорт оценили его интенсивность в $2,34 \pm 0,04$ балла. Трое больных оценили симптом в 4 балла, пять – в 3 балла, остальные – в 2 балла. Таким образом, среди пациентов, сохранивших симптоматику кашля к третьему исследованию, в основной группе наблюдалось уменьшение выраженности симптома в 2,2 раза, тогда как в контрольной группе в 1,6 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препаратов растительного происхождения, обладающих муколитической, секретомоторной и секретолитической активностью, достоверно эффективно в лечении не только острых, но и хронических заболеваний респираторного тракта верхних дыхательных путей.

Достоверно улучшение качества жизни пациентов с хроническими атрофическими фаринголарингитами при продолжительном применении препаратов на основе миртола стандартизированного в качестве монотерапии.

Поступила / Received 28.01.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2021
 Принята в печать / Accepted 22.02.2021

Список литературы

1. Громаков В.А. Миртол стандартизированный при остром риносинусите. *Вестник оториноларингологии*. 2012;(1):57–58. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/1/downloads/gr/030042-46682012117>.
2. Орлова Н.В. Комплексная терапия острых респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):91–97. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-91-97.
3. Шаллер М. Препарат геломиртол® форте. *Рецепт*. 2008;(1):107–108. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19549334>.
4. Короткова Т.В., Демченко Е.В. Новый подход к лечению хронического гипертрофического фарингита. *Голос и речь*. 2013;(2):11–17. Режим просмотра: http://www.golosrech.ru/download/golos_i_rech-2013-2.pdf.
5. Делягин В.М. Препараты 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.
6. Prall S., Bowles E.J., Bennett K., Cooke C.G., Agnew T., Steel A., Hauser T. Effects of Essential Oils on Symptoms and Course (Duration and Severity) of Viral Respiratory Infections in Humans: A Rapid Review. *Adv Integr Med*. 2020;7(4):218–221. doi: 10.1016/j.aimed.2020.07.005.
7. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Емельянова М.П. Использование миртола стандартизированного для лечения детей с острым риносинуситом. *Вестник оториноларингологии*. 2016;(1):47–50. doi: 10.17116/otorino201681147-50.
8. Paparoupa M., Gillissen A. Is Myrtol® Standardized a New Alternative toward Antibiotics? *Pharmacogn Rev*. 2016;10(20):143–146. doi: 10.4103/0973-7847.194045.
9. Li Y.Y., Liu J., Li C.W., Subramaniam S., Chao S.S., Yu F.G. et al. Myrtol Standardized Affects Mucociliary Clearance. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(3):304–311. doi: 10.1002/alr.21878.
10. Рязанцев С.В., Коноплев О.И., Сапова К.И. Муколитическая терапия синусита. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(6):61–63. doi: 10.17116/otorino2014661-63.
11. Koch A.K., Klose P., Lauche R., Cramer H., Baasch J., Dobos G.J., Langhorst J. A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2016;23(3):165–169. doi: 10.1159/000447467.
12. Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and Sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S103–S115. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.989.
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. Евдокимова О.В. Синуситы и гомеопатические препараты. *Медицинский алфавит*. 2016;(32-2):20–23. Режим доступа: https://queisser.ru/specialists/med_abs_32_2016.pdf.
15. Cwientzek U., Ottillinger B., Arenberger P. Acute Bronchitis Therapy with Ivy Leaves Extracts in a Two-Arm Study. A Double-Blind, Randomised Study vs. an Other Ivy Leaves Extract. *Phytotherapy*. 2011;18(13):1105–1109. doi: 10.1016/j.phymed.2011.06.014.
16. Han D., Wang N., Zhang L. The Effect of Myrtol Standardized on Human Nasal Ciliary Beat Frequency and Mucociliary Transport Time. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(6):610–614. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3401.
17. 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. *Phytotherapy*. 2014;21(10):1216–1220. doi: 10.1016/j.phymed.2014.05.006.
18. Крюков А.И., Студеный М.Е., Артемьев М.Е., Чумаков П.Л., Рынков Д.А., Горин Д.С. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия. *Медицинский совет*.

- 2012;(11):92–96. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/techenie-patsientov-s-rinosinitami-vozmozhnosti-konservativnogo-i-operativnogo-vozdeystviya>.
19. Zhao Y.L., Miao F.F., Yang J.H. [Individualized Treatment of Chronic Pharyngitis and Its Clinical Significance. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(13):1006–1008. (In Chinese) doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.13.011.
20. Li Z., Huang J., Hu Z. Screening and Diagnosis of Chronic Pharyngitis Based on Deep Learning. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(10):1688. doi: 10.3390/ijerph16101688.
21. Rantzsch U., Vacca G., Dück R., Gillissen A. Anti-Inflammatory Effects of Myrtol Standardized and Other Essential Oils on Alveolar Macrophages from Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur J Med Res*. 2009;14(4 Suppl.):205–209. doi: 10.1186/2047-783x-14-s4-205.

References

- Gromakov VA. Myrtol Standardized in Treatment of Acute Rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2012;(1):57–58. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/1/downloads/ru/030042-46682012117>.
- 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.
- Shaller M. Gelomyrtol® Forte. *Retsept = The Recipe*. 2008;(1):107–108. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19549334>.
- Korotkova T.V., Demchenko E.V. New Approach to Hypertrophic Pharyngitis Treatment. *Golos i rech' = Voice and Speech*. 2013;(2):11–17. (In Russ.) Available at: http://www.golosrech.ru/download/golos_i_rech-2013-2.pdf.
- Deliajin 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.
- Prall S., Bowles E.J., Bennett K., Cooke C.G., Agnew T., Steel A., Hausser T. Effects of Essential Oils on Symptoms and Course (Duration and Severity) of Viral Respiratory Infections in Humans: A Rapid Review. *Adv Integr Med*. 2020;7(4):218–221. doi: 10.1016/j.aimed.2020.07.005.
- Karpova E.P., Tulupov D.A., Emel'yanova M.P. Use of Myrtol Standardized in the Treatment of Children with Acute Rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;(1):47–50. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201681147-50.
- Paparoupa M., Gillissen A. Is Myrtol® Standardized a New Alternative toward Antibiotics? *Pharmacogn Rev*. 2016;10(20):143–146. doi: 10.4103/0973-7847.194045.
- Li Y.Y., Liu J., Li C.W., Subramaniam S., Chao S.S., Yu F.G. et al. Myrtol Standardized Affects Mucociliary Clearance. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;(7):304–311. doi: 10.1002/alr.21878.
- Ryazantsev S.V., Konoplev O.I., Sapova K.I. Mycolytic Therapy of Sinusitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2014;(6):61–63. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino2014661-63.
- Koch A.K., Klose P., Lauche R., Cramer H., Baasch J., Dobos G.J., Langhorst J. A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2016;23(3):165–169. doi: 10.1159/000447467.
- Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and Sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S103–S115. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.989.
- 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.
- Evdokimova O.V. Sinusitis and homeopathic medicines. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2016;(32-2):20–23. (In Russ.) Available at: https://queisser.ru/specialists/med_abs_32_2016.pdf.
- Cwientzek U., Ottlinger B., Arenberger P. Acute Bronchitis Therapy with Ivy Leaves Extracts in a Two-Arm Study. A Double-Blind, Randomised Study vs. an Other Ivy Leaves Extract. *Phytomedicine*. 2011;18(13):1105–1109. doi: 10.1016/j.phymed.2011.06.014.
- Han D., Wang N., Zhang L. The Effect of Myrtol Standardized on Human Nasal Ciliary Beat Frequency and Mucociliary Transport Time. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(6):610–614. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3401.
- 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.
- Kryukov A.I., Studenyy M.Ye., Artemyev M.Ye., Chumakov P.L., Rynkov D.A., Gorin D.S. Treatment of Patients with Rhinosinusitis: The Possibilities of Conservative and Surgical Intervention. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2012;(11):92–96. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/techenie-patsientov-s-rinosinitami-vozmozhnosti-konservativnogo-i-operativnogo-vozdeystviya>.
- Zhao Y.L., Miao F.F., Yang J.H. Individualized Treatment of Chronic Pharyngitis and Its Clinical Significance. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(13):1006–1008. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.13.011.
- Li Z., Huang J., Hu Z. Screening and Diagnosis of Chronic Pharyngitis Based on Deep Learning. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(10):1688. doi: 10.3390/ijerph16101688.
- Rantzsch U., Vacca G., Dück R., Gillissen A. Anti-Inflammatory Effects of Myrtol Standardized and Other Essential Oils on Alveolar Macrophages from Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur J Med Res*. 2009;14(4 Suppl.):205–209. doi: 10.1186/2047-783x-14-s4-205.

Информация об авторах:

Серебрякова Ирина Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела ученого секретаря, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; argentira@yandex.ru

Гарщенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; 9040100@mail.ru

Кузнецов Александр Олегович, д.м.н., главный врач, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; доцент кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; aokuznet@yandex.ru

Ахияня Агнеша Олеговна, младший научный сотрудник отдела ученого секретаря, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; axinian.a.o@yandex.ru

Information about the authors:

Irina Yu. Serebryakova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific Secretary's Department, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; argentira@yandex.ru

Tatiana I. Garshchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology of the Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; 9040100@mail.ru

Aleksandr O. Kuznetsov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; aokuznet@yandex.ru

Anzhela O. Akhinyan, Junior Researcher of the Scientific Secretary's Department, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; axinian.a.o@yandex.ru

Возможности фитопрепаратов в современной стратегии терапии хронического полипозного риносинусита

С.В. Рязанцев, ORCID: 0000-0001-1710-3092, professor.ryazantsev@mail.ru

С.С. Павлова✉, ORCID: 0000-0001-9976-3830, s-ultraviolet@mail.ru

Е.В. Тырнова, ORCID: 0000-0002-8421-0499, tyrnovaev@mail.ru

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

Резюме

Введение. Проблема хронического полипозного риносинусита на сегодняшний день остается одной из актуальных в оториноларингологии. Согласно анализу медицинской документации, заболевания, сопровождающиеся данной симптоматикой, являются одной из наиболее частых причин обращения к оториноларингологу. Несмотря на множество предложенных схем лечения полипозного риносинусита, частота рецидивирования заболевания остается высокой. Лечение больных полипозным риносинуситом является одной из сложнейших проблем клинической ринологии. Проведенные исследования экзокринных секретов больных хроническим риносинуситом позволили уточнить отдельные звенья патогенеза этого заболевания, выявить дифференциально-диагностические признаки и патогенетическое сходство различных форм риносинусита и предложить новый метод лечения.

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффективности коррекции иммунопатологических состояний, встречающихся при хроническом полипозном риносинусите, при использовании в комплексной терапии препарата растительного происхождения, содержащего экстракт пеларгонии сидовидной, обладающего противовоспалительным, иммуномодулирующим и антибактериальным действиями.

Материалы и методы. Проведены клинико-лабораторное обследование и лечение 54 пациентов с диагнозом «хронический полипозный риносинусит». Среди них 38 человек составили пациенты со сроком заболевания свыше 10 лет.

Результаты и обсуждение. Показано, что использование фитопрепарата, содержащего экстракт пеларгонии сидовидной, в комплексном лечении больных хроническим полипозным риносинуситом позволяет добиться стойкой ремиссии и снижения числа рецидивов полипозного процесса.

Выводы. С целью предупреждения рецидивов хронического полипозного риносинусита наш клинический опыт позволяет рекомендовать проведение хирургического вмешательства в сочетании с пероральным введением препарата, содержащего экстракт пеларгонии сидовидной.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, фитотерапия, местные противовоспалительные средства, пеларгония сидовидная, EPs 7630

Для цитирования: Рязанцев С.В., Павлова С.С., Тырнова Е.В. Возможности фитопрепаратов в современной стратегии терапии хронического полипозного риносинусита. *Медицинский совет.* 2021;(6):138–144. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-138-144.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of using combined drugs in the treatment of nasal obstruction syndrome

Sergei V. Ryazantsev, ORCID: 0000-0001-1710-3092, professor.ryazantsev@mail.ru

Svetlana S. Pavlova✉, ORCID: 0000-0001-9976-3830, s-ultraviolet@mail.ru

Elena V. Tyrnova, ORCID: 0000-0002-8421-0499, tyrnovaev@mail.ru

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

Abstract

Introduction. The problem of chronic polypous rhinosinusitis today remains one of the most urgent in otorhinolaryngology. According to the analysis of medical documentation, diseases accompanied by this symptomatology are one of the most common reasons for contacting an otorhinolaryngologist. Despite the many proposed treatment regimens for polyposis rhinosinusitis, the recurrence rate of the disease remains high. Treatment of patients with polyposis rhinosinusitis is one of the most difficult problems of clinical rhinology. Studies of exocrine secretions of patients with chronic rhinosinusitis made it possible to clarify individual links in the pathogenesis of this disease, to identify differential diagnostic signs and pathogenetic similarities of various forms of rhinosinusitis, and to propose a new method of treatment.

The purpose of our present study was to assess the effectiveness of the correction of immunopathological conditions occurring in chronic ORS by using a herbal preparation containing in its composition *Pelargonium sidophyta* extract, which has anti-inflammatory, immunomodulatory and antibacterial effects, in complex therapy.

Materials and methods. Clinical and laboratory examination and treatment of 54 patients with a diagnosis of chronic polyposis rhinosinusitis were carried out. Among them, 38 were patients with a disease duration of more than 10 years.

Results and discussion. It has been shown that the use of a phytopreparation containing in its composition an extract of *pelargonium* sieve in the complex treatment of patients with chronic polyposis rhinosinusitis allows achieving stable remission and reducing the number of recurrences of the polyposis process.

Conclusions. Our clinical experience allows us to recommend in order to prevent recurrences of chronic polypoid rhinosinusitis to carry out surgical intervention in combination with oral administration of the drug containing extract of *pelargonium sideoideus*.

Keywords: chronic polypous rhinosinusitis, phytotherapy, anti-inflammatory agents *pelargonium*, EPs 7630

For citation: Ryazantsev S.V., Pavlova S.S., Tyrnova E.V. Possibilities of using combined drugs in the treatment of nasal obstruction syndrome. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):138–144. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-138-144.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронические воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух по частоте распространения занимают второе место в структуре заболеваний лор-органов, составляя до 30% от всех обращений. Несмотря на интенсивные исследования, проводимые как за рубежом, так и как в России, этиопатогенез полипозных риносинуситов (ПРС) во многом еще остается неясным и недостаточно изученным.

Так, распространенность хронического ПРС в общей популяции взрослого населения, по данным зарубежных исследований, составляет от 0,2 до 4,3% [1]. По данным отечественных исследований, было установлено, что полипы в полости носа выявляются у 1,02% обследованных [2]. Также, согласно имеющимся данным, пик первичной диагностики ПРС приходится на людей в возрасте 50–59 лет [3], в т.ч., согласно данным зарубежной литературы, около 37% взрослых пациентов с муковисцидозом имеют назальные полипы [4, 5]. Выявляемость ПРС в группе пациентов с аллергическим ринитом также имеет достаточно широкий разброс значений: от 0,5 до 25,6% [4].

Некоторые авторы рассматривают хронический ПРС как иммунный процесс, в возникновении которого играет роль вялотекущее воспаление в решетчатой кости, приводящее к изменению антигенной структуры слизистой оболочки на фоне сниженной местной иммунологической реактивности организма [6–9].

Рассматривается теория, что в патогенезе хронического риносинусита (РС) лежит постоянное привлечение нейтрофилов и других иммунокомпетентных клеток в слизистую оболочку околоносовых пазух (ОНП), а иммунный ответ реализуется благодаря синтезу провоспалительных цитокинов, от уровня продукции которых напрямую зависит активность воспалительного процесса. Воспалительный клеточный инфильтрат при банальных формах хронического РС, как и при остром процессе, преимущественно представлен нейтрофилами. При ПРС количество эозинофилов достигает 50% и более, а при хроническом РС, не сопровождающимся образова-

нием полипов, – порядка 2%. В последние годы особое место уделяется теории влияния суперантигенов *Staphylococcus aureus* на регуляцию поведения субпопуляций лимфоцитов и локальную выработку IgE, следствием чего является воспалительный процесс, приводящий к развитию полипоза [10].

Согласной другой теории, наличие колоний микроорганизмов на поверхности слизистой в виде биопленок приводит к сенсibilизации к TNF- α (рецепторы фактора некроза опухоли альфа) и деструкции эпителия, перестройке его морфологической структуры и образованию полипов. При ПРС отмечается изменение микроциркуляции в зоне среднего носового хода в виде вазомоторных реакций, сужений артериол и уменьшения числа функционирующих капилляров, что приводит к накоплению продуктов метаболизма, задержке в указанной области тканевой жидкости и развитию отека. При ПРС воспаление носит Th2-поляризованный характер с доминированием IL-5, IL-13 и IgE. Тканевая эозинофилия при полипозном процессе опосредована в первую очередь IL-5, ECP (эозинофильный катионный белок), в то же время наличие sICAM-1 (молекула межклеточной адгезии) приводит к развитию нейтрофильного компонента. Грибки рода *Aspergillus* также приводят к сенсibilизации и гиперпродукции IgE с развитием т.н. аллергического грибкового полипозного синусита [10].

В целом клинический профиль заболевания остается относительно стабильным и включает четыре симптома: затруднение носового дыхания (или ощущение заложенности носа), непрозрачные, а в ряде случаев гнойные выделения из носа, лицевые и/или головные боли в области проекции придаточных пазух носа, боль и расстройство обоняния вплоть до полной anosмии [11, 12].

Основная трудность в ведении пациентов с ПРС заключается в том, что существующие подходы комплексного лечения не позволяют добиться приемлемой частоты рецидивов данного заболевания, поэтому актуальной проблемой оториноларингологии является разработка патогенетически обоснованного лечения хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей [7, 8], для установления отдельных звеньев генеза

которых необходимо расширение иммунологических, биохимических и морфологических исследований.

Состав носового секрета и содержимого околоносовых пазух рассматривают как фактор патогенеза и индикатор патологического процесса в дыхательных путях. Оценка состояния верхних дыхательных путей, основанная на исследовании функций слизистой оболочки, позволяет оценить функциональные резервы этого важнейшего биологического барьера организма – достаточно достоверно выявить ту или иную патологию, проводить патогенетическое лечение и профилактику различных заболеваний [8, 9].

Патология, обусловленная IgE- и IgG-иммунными комплексами, опосредуется преимущественно нейтрофилами. Об участии медиаторов нейтрофилов в реакциях гиперчувствительности замедленного типа свидетельствуют факты успешной гипосенсибилизации больных аллергическим ринитом путем проведения иммунотерапии, снижающей хемотаксическую активность нейтрофилов [13, 14].

Экспериментально обнаружено, что повреждение эпителия является главной предпосылкой для начала образования полипов слизистой [14]. Имеются наблюдения, что тяжелые и обширные повреждения эпителия при острой бактериальной инфекции, в частности *Streptococcus pneumoniae*, провоцируют развитие полипозного синусита, тогда как другие бактерии склонны вызывать фиброз и остейт [15].

В Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте уха, горла, носа и речи на статистически репрезентативной выборке проведены комплексное исследование и оценка диагностически-прогностической значимости определения показателей врожденного (индивидуальных белков кислород-зависимой (миелопероксидаза) (МПО) и кислород-независимой (лактоферрин) (ЛФ) антимикробных систем нейтрофилов; лизоцима, тромбоцитарного катионного белка бетализина, компонента альтернативного пути активации комплемента пропердина, сывороточной супероксиддисмутазы церулоплазмينا) и приобретенного (иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM, секреторного SIgA, общего IgE, циркулирующих иммунных комплексов) иммунитета в этиопатогенезе хронического РС (полипозный РС, гнойный РС, вазомоторный ринит).

Анализ полученных результатов показал, что при хронических воспалительных заболеваниях слизистой оболочки носа и околоносовых пазух наблюдается угнетение специфических иммунных защитных механизмов, выражающееся в общем или избирательном дефиците иммуноглобулинов в смывах со слизистой оболочки носа. Существенная роль в антимикробной защите организма при хроническом РС принадлежит медиаторам нейтрофильных гранулоцитов. Хронический РС сопровождается развитием значительной синергии между секреторным эпителием слизистой оболочки носа, ротовой полости и экстравазальными нейтрофильными гранулоцитами. Одновременное усиление защитных функций нейтрофилов и секреторного эпителия представляется компенсаторной реакцией, направленной на снижение инфициру-

емости верхних и нижних отделов дыхательных путей при хроническом РС.

Полученные нами данные свидетельствуют о разных патофизиологических механизмах нарушений в слизистой оболочке носа при различных формах РС: гнойный РС сопровождается преобладанием нейтрофильного воспаления, усилением железистой секреции и сосудистой экссудации; ПРС характеризуется также нейтрофил-зависимым воспалением на фоне общего дефицита иммуноглобулинов, особенно секреторного IgA, что характерно для атопических реакций; вазомоторный ринит сопровождается усиленным железистым ответом секреторного, а не сосудистого происхождения.

При всех формах РС в слизистой оболочке ротовой полости наблюдается активация «иммунного исключения» и железистой секреции, повышение содержания белков кислород-зависимой и кислород-независимой антимикробных систем нейтрофильных гранулоцитов.

Проведенные исследования экзокринных секретов больных хроническим РС позволили уточнить отдельные звенья патогенеза этих заболеваний, выявить дифференциально-диагностические признаки и патогенетическое сходство различных форм хронического РС. Так, активность воспалительного процесса, проявляющаяся нейтрофил-зависимым воспалением, практически одинакова у больных гнойным РС и ПРС, в то время как у больных вазомоторным ринитом признаки нейтрофил-зависимого воспаления отсутствуют [16].

Согласно международному соглашению EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), на основании современного понимания воспалительной природы этого заболевания рекомендуется проводить лечение хронического полипозного риносинусита 1–2-й стадии курсами интраназальных кортикостероидов, 3-й стадии – коротким курсом пероральной кортикостероидной терапии и интраназальными кортикостероидами. При неэффективности терапии проводится хирургическое лечение [17].

Однако известно, что каждый рецидив полипов и каждое последующее хирургическое вмешательство нарушают метаболизм арахидоновой кислоты и увеличивают количество дегранулировавших эозинофилов, формируя тем самым порочный круг ПРС [6].

Известно, что местные кортикостероидные препараты замедляют рост полипов в результате ингибирования воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах, оказывают терапевтическое действие на симптомы сопутствующего ринита и, улучшая проходимость полости носа и соустьев околоносовых пазух, предупреждают обострения воспалительного процесса в пазухах. Механизм противовоспалительного действия кортикостероидных препаратов связывают с ингибированием синтеза лейкотриенов клетками слизистой оболочки и тучными клетками [1], кортикостероиды уменьшают количество тучных клеток и их медиаторов, количество эозинофилов и базофилов в собственной пластинке и в секрете, снижают продукцию IgE клетками слизистой оболочки, уменьшая тем самым концентрацию IgE и аль-

бумина в носовом секрете. Кортикостероиды опосредованно сокращают количество бокаловидных клеток и серозных желез и, соответственно, количество выделяемого ими секрета, снижают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям.

Применение кортикостероидов имеет целый ряд очень серьезных ограничений. Так, их применение противопоказано больным заболеваниями желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), а также эндокринными заболеваниями (сахарный диабет) и при нарушениях толерантности к углеводам. Кроме того, известно, что кортикостероиды, снижая остроту воспалительной реакции, одновременно снижают резистентность респираторного тракта и организма в целом к бактериальным, вирусным, грибковым инфекциям, что весьма неблагоприятно влияет на выполнение слизистой оболочкой верхних дыхательных путей функции наружного барьера между внутренней средой организма и потенциально патогенной окружающей средой.

Однако несмотря на множество предложенных схем лечения ПРС, частота рецидивирования заболевания остается высокой. Лечение больных ПРС является одной из сложнейших проблем клинической ринологии.

Ранее считалось, что ХРС чаще всего требует хирургического лечения. Применяемые в практике хирургические методы санации (полипотомия, радикальные операции на околоносовых пазухах) часто не давали стойкого лечебного эффекта. Сейчас мнение ринологов изменилось на диаметрально противоположное. В одном из серьезных зарубежных контролируемых исследований было показано, что проведение медикаментозного лечения (в исследовании использовались интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС)) оказывает такой же эффект, как и оперативные вмешательства на ОНП [18]. В настоящее время предпочтение в большей степени отдается консервативной терапии РС. При этом спектр рекомендуемых препаратов включает системные антибиотики, ИнГКС, антилейкотриеновые препараты и моноклональные антитела [19–21].

Также в литературе имеются сообщения о применении антибиотиков в лечении ПРС. Противовоспалительное и антимикробное действия антибактериальных средств, по данным исследований, в предоперационном периоде уменьшали носовую обструкцию и насморк, а в послеоперационном периоде приводили к раннему восстановлению носовой проходимости и обонятельной функции [22].

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффективности коррекции иммунопатологических состояний, встречающихся при хроническом ПРС, при использовании в комплексной терапии препарата растительного происхождения, содержащего экстракт пеларгонии сидовидной, обладающего противовоспалительным, иммуномодулирующим и антибактериальным действиями.

Противомикробное средство растительного происхождения Умкалор (Umckalor, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co) рекомендован для лечения острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей и лор-органов (синусита, ринофарингита, тонзиллита, бронхита) и не имеет выраженных побочных действий. Производители рассматривают Умкалор как ценную терапевтическую альтернативу обычным антимикробным препаратам.

Активные вещества экстракта южноафриканского растения *Pelargonium sidoides* – кумарины (умкалин, умкалин-7-О-моногликозид, умкалин-7-О-дигликозид, 7-О-метилумкалин, скополетин, скополин), флавоноиды (кверцетин, кемферол), кислоты (кофейная, умкалиновая, хлорогеновая, кремниевая):

- обладают антимикробной активностью в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательных бактерий (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Mycobacterium tuberculosis*) [23–25];

- стимулируют иммунные реакции путем повышения кислород-зависимой фагоцитарной активности макрофагов, а также индукции выработки цитокинов: интерферона и фактора некроза опухоли альфа, активирующего иммунокомпетентные клетки и регулирующего взаимодействие других цитокинов [23–25];

- оказывают цитопротективное действие [23–25].

Действие активных веществ растения *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) задокументировано в научных исследованиях зарубежных коллег. Экстракты и изолированные компоненты *P. sidoides* группой ученых были оценены на предмет антибактериальной активности, а также их влияния на неспецифические иммунные функции. Образцы продемонстрировали умеренные антибактериальные свойства в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Также было установлено, что экстракт EPs 7630 активирует противовирусные защитные механизмы организма, оказывая положительное влияние на неспецифическую иммунную реакцию посредством стимуляции фагоцитоза, опосредованно регулируя активность специфических субстанций хемотаксиса, в т. ч. являясь индуктором продукции интерферона, тем самым подтверждая значительные иммуномодулирующие свойства.

Эти данные убедительно показывают улучшение иммунных функций на различных уровнях, таким образом подтверждая возможность медицинского применения *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) [26].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведены клинико-лабораторное обследование и лечение 54 пациентов с диагнозом «хронический ПРС». Среди них 38 человек составили пациенты со сроком заболевания свыше 10 лет, половина из которых была прооперирована ранее, однако развитие рецидива данные пациенты отмечали в течение 2–4 лет после про-

изведенного хирургического вмешательства. Из них 8 пациентам полипотомия и курсы топических кортикостероидов ранее производились неоднократно. У 16 человек отмечались сопутствующие заболевания: бронхиальная астма легкой и средней степени тяжести.

Группе сравнения (32 чел.) назначалась традиционная схема: хирургическое лечение дополнялось назначением топических стероидов.

В опытной группе (22 чел.) в течение двух недель перед планируемым хирургическим вмешательством проводился пероральный прием препарата Умкалор по 30 капель 3 р/день. Препарат принимали до еды с небольшим количеством кипяченой воды. Операция производилась эндоназальным микрохирургическим методом с использованием эндоскопической аппаратуры и видеотехники. Объем хирургического вмешательства зависел от степени распространенности полипозного процесса. Во всех случаях вмешательство имело щадящий характер и было направлено на восстановление естественной функции носа и околоносовых пазух. В послеоперационном периоде в течение 4 нед. с целью профилактики рецидивов полипозного процесса назначались пероральный прием препарата Умкалор по 30 капель 3 р/день и топическая глюкокортикостероидная терапия по 2 впрыскивания в каждую половину носа 2 р/день.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности лечения проводилась с учетом динамики клинических (риноскопических, риноманометрических, компьютерно-томографических методов), лабораторных (эозинофилия носового секрета), гистологических (морфологическое исследование удаленных полипов), иммунобиохимических проявлений заболевания.

На момент выписки (4–6-й день после операции) пациенты отмечали, что носовое дыхание было свободным, реактивные явления со стороны слизистой оболочки полости носа и мягких тканей лица практически отсутствовали.

Восстановление носового дыхания у пациентов опытной группы в полном объеме наблюдалось через 20 дней после операции.

По результатам эндоскопического осмотра полости носа с помощью видеотехники после проведенного нами курса лечения с использованием Умкалора не обнаружено полипозных образований через полгода после операции у 82%, у 18% больных наблюдалось умеренное поли-

позное изменение слизистой оболочки в виде единичных полипозных образований среднего носового хода, невидимых при обычной эндоскопии. У всех пролеченных с использованием Умкалора пациентов через полгода после операции носовое дыхание было свободным. Осложнений и рецидивов хронического полипозного процесса и сопутствующей бронхиальной астмы не наблюдалось.

Наблюдение за больными после проведенного нами курса лечения в отдаленные сроки (через год) свидетельствует о клиническом улучшении, все пролеченные больные хроническим ПРС находятся в стадии ремиссии и продолжают наблюдаться.

В группе сравнения через полгода после операции количество рецидивирования составило 40%, у больных наблюдались единичные полипозные образования, затрудняющие носовое дыхание в той или иной степени.

По сравнению с известными способами предлагаемая терапия имеет значительные преимущества, основным из которых является обеспечение стойкой ремиссии, составляющей в настоящее время более полугодия, причем больные продолжают наблюдаться без рецидивов заболевания.

После проведенного лечения хронического полипозного риносинусита с использованием Умкалора выраженное клиническое улучшение подтверждено результатами развернутого лабораторного исследования.

При использовании препарата Умкалор не зарегистрировано случаев обострения аллергических заболеваний, а также нежелательных побочных реакций.

ВЫВОДЫ

Таким образом, медикаментозная терапия риносинуситов требует особого внимания и персонализированного подхода в каждом конкретном случае с учетом формы заболевания, клиники, тяжести течения и наличия сопутствующей патологии.

С целью предупреждения рецидивов хронического полипозного риносинусита наш клинический опыт позволяет рекомендовать проведение хирургического вмешательства, выполняемого посредством эндоназальной микрохирургии носа и околоносовых пазух, в сочетании с пероральным введением Умкалора до и после оперативного вмешательства с поддержкой топического глюкокортикостероида.



Поступила / Received 28.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2021
Принята в печать / Accepted 15.02.2021

Список литературы

1. 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(S29 Suppl.):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
2. Лопатин А.С. Медикаментозное лечение полипозного риносинусита. *Consilium Medicum*. 2002;(9):461–468.
3. Hadfield P.J., Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. The Prevalence of Nasal Polyps in Adults with Cystic Fibrosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000;25(1):19–22. doi: 10.1046/j.1365-2273.2000.00241.x.
4. Карпова Е. П., Емельянова М. П., Тулупов Д. А. Эпидемиология и вероятные причины полипозного риносинусита у детей. *Российская ринология*. 2016;24(2):61–63. doi: 10.17116/rosrino201624261-63.

- Weber S.A.T., Iyomasa R.M., Corrêa C.C., Florentino W.N.M., Ferrari G.F. Nasal Polyposis in Cystic Fibrosis: Follow-Up of Children and Adolescents for a 3-Year Period. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;83(6):677–682. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.09.005.
- Арефьева Н.А. (ред.). *Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии в ринолгии*. Уфа: БГМУ; 1997. 120 с.
- Рязанцев С.В., Будковская М.А. Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология.* 2017;25(1):54–59. doi: 10.17116/rosrino201725154-59.
- Пискунов С.З., Пискунов Г.З. *Диагностика и лечение воспалительных процессов слизистой оболочки носа и околоносовых пазух*. Воронеж: Воронежский университет; 1991. 184 с.
- Плужников М.С., Лавренова Г.В. *Воспалительные и аллергические заболевания носа и околоносовых пазух*. Киев: Здоровья; 1990. 144 с.
- Шахов А.В., Ларин Р.А., Рылкин Ю.А. Полипозный риносинусит: взгляд на патогенез и современные технологии лечения. *Ремедиум Приволжье.* 2014;(4):34–38. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/polipoznyy-rinosinit-vzglyad-na-patogenez-i-sovremennyye-tehnologii-lecheniya>.
- Егоров В.И., Лопатин А.С., Пискунов Г.З., Рязанцев С.В. *Полипозный риносинусит: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. 29 с. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2019/KP316%20Полипозный%20риносинусит.pdf>.
- 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):e72–e112. doi: 10.1093/cid/cir1043.
- Fransson M., Benson M., Wennergren G., Cardell L.O. A Role for Neutrophils in Intermittent Allergic Rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2004;124(5):616–620. doi: 10.1080/00016480310015173.
- McHugh S.M., Ewan P.W. Reduction of Increased Serum Neutrophil Chemotactic Activity Following Effective Hyposensitization in House Dust Mite Allergy. *Clin Exp Allergy.* 1989;19(3):327–334. doi: 10.1111/j.1365-2222.1989.tb02391.x.
- Norlander T., Westrin K.M., Fukami M., Stierna P., Carlsöö B. Experimentally Induced Polyps in the Sinus Mucosa: A Structural Analysis of the Initial Stages. *Laryngoscope.* 1996;106(2 Pt 1):196–203. doi: 10.1097/00005537-199602000-00017.
- Mainz J.G., Koitschev A. Pathogenesis and Management of Nasal Polyposis in Cystic Fibrosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(2):163–174. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23520643/>.
- Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., Alt J.A. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352. doi: 10.1002/alr.22073.
- Емельянов А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., Карпищенко С.А., Ким И.А., Курбачева О.М. и др. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. Возможности анти-IgE терапии. *Российская оториноларингология.* 2020;19(3):88–99. doi: 10.18692/1810-4800-2020-3-88-99.
- Рязанцев С.В., Будковская М.А. Комбинированная кортикостероидная терапия полипозного риносинусита. *Consilium Medicum.* 2017;19(11):16–20. doi: 10.26442/2075-1753_19.11.16-20.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Товмасын А.С., Панасов С.А. Интраназальные глюкокортикостероиды – препараты выбора при лечении воспалительной патологии полости носа и околоносовых пазух *РМЖ.* 2016;(21):1403–1406. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Intranazalynye_glyukokortikosteroidy_preparaty_vybora_pri_lechenii_vospalitelnoy_patologii_polosti_nosa_i_okolonosovyh_pazuh/.
- Шиленкова В.В. Терапия риносинусита: настоящее и будущее. *Медицинский совет.* 2017;(16):96–100. doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-96-100.
- Ragab S.M., Lund V.J., Scadding G. Evaluation of the Medical and Surgical Treatment of Chronic Rhinosinusitis: A Prospective, Randomised, Controlled Trial. *Laryngoscope.* 2004;114(5):923–930. doi: 10.1097/00005537-200405000-00027.
- Kolodziel H., Kayser O., Gutmann M. Arzneilich verwendete Pelargonien aus Südafrika. *Deutsche Apotheker Zeitung.* 1995;135:853–864. (In German).
- Kayser O., Kolodziel H. Highly Oxygenated Coumarins from *Pelargonium sidoides*. *Phytochemistry.* 1995;39(5):176–179. doi: 10.1016/0031-9422(95)00166-5.
- Brendler T., van Wyk B.E. A Historical, Scientific and Commercial Perspective on the Medicinal Use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol.* 2008;119(3):420–433. doi: 10.1016/j.jep.2008.07.037.
- Kolodziel H., Kiderlen A.F. In vitro Evaluation of Antibacterial and Immunomodulatory Activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and the Related Herbal Drug Preparation EPs 7630. *Phytomedicine.* 2007;14(6 Suppl.):18–26. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.020.

References

- 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(S29 Suppl.):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
- Lopatin A.S. Medical treatment of polypoid rhinosinusitis. *Consilium medicum.* 2002;(9):461–468. (In Russ.).
- Hadfield P.J., Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000;25(1):19–22. doi: 10.1046/j.1365-2273.2000.00241.x.
- Karpova E.P., Emel'yanova M.P., Tulupov D.A. The epidemiology and probable causes of polypoid rhinosinusitis in children. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology.* 2016;24(2):61–63. (In Russ.) doi: 10.17116/rosrino201624261-63.
- Weber S.A.T., Iyomasa R.M., Corrêa C.C., Florentino W.N.M., Ferrari G.F. Nasal polyposis in cystic fibrosis: follow-up of children and adolescents for a 3-year period. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;83(6):677–682. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.09.005.
- Арефьева Н.А. (ed.). *Immunology, immunopathology and problems of immunotherapy in rhinology*. Ufa: BSMTU; 1997. 120 p. (In Russ.).
- Riazantsev S.V., Budkovaya M.A. Current view of the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology.* 2017;25(1):54–59. (In Russ.) doi: 10.17116/rosrino201725154-59.
- Piskunov S.Z., Piskunov G.Z. *Diagnosis and treatment of inflammatory processes of the nasal mucosa and paranasal sinuses*. Voronezh: Publishing house of the Voronezh University; 1991. 184 p. (In Russ.).
- Pluzhnikov M.S., Lavrenova G.V. *Inflammatory and allergic diseases of the nose and paranasal sinuses*. Kiev: Zdorov'ya; 1990. 144 p. (In Russ.).
- Shakhov A.V., Larin R.A., Rylkin YU.A. Polypoid rhinosinusitis: a look at the pathogenesis and modern treatment technologies. *Remedium Volga Region.* 2014;(4):34–38. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/polipoznyy-rinosinit-vzglyad-na-patogenez-i-sovremennyye-tehnologii-lecheniya>.
- Yegorov V.I., Lopatin A.S., Piskunov G.Z., Ryzantsev S.V. *Polypoid rhinosinusitis: clinical guidelines*. M.; 2016. 29 p. Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2019/KP316%20Полипозный%20риносинусит.pdf>.
- 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):e72–e112. doi: 10.1093/cid/cir1043.
- Fransson M., Benson M., Wennergren G., Cardell L.O. A role for neutrophils in intermittent allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2004;124(5):616–620. doi: 10.1080/00016480310015173.
- McHugh S.M., Ewan P.W. Reduction of increased serum neutrophil chemotactic activity following effective hyposensitization in house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy.* 1989;19(3):327–334. doi: 10.1111/j.1365-2222.1989.tb02391.x.
- Norlander T., Westrin K.M., Fukami M., Stierna P., Carlsöö B. Experimentally induced polyps in the sinus mucosa: a structural analysis of the initial stages. *Laryngoscope.* 1996;106(2 Pt 1):196–203. doi: 10.1097/00005537-199602000-00017.
- Mainz J.G., Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(2):163–174. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23520643/>.
- Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., Alt J.A. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352. doi: 10.1002/alr.22073.
- Emel'yanov A.V., Il'ina N.I., Karneeva O.V., Karpishchenko S.A., Kim I.A., Kurbacheva O.M. et al. The experience of using Frinosole in the early postoperative period in patients after endonasal endoscopic operations. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2020;19(3):88–99. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2020-3-88-99.
- Ryzantsev S.V., Budkovaya M.A. Combined corticosteroid use in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis therapy. *Consilium Medicum.* 2017;19(11):16–20. doi: 10.26442/2075-1753_19.11.16-20.

20. Kryukov A.I., Kunel'skaya N.L., Tsarapkin G.Yu. et al. Intranasal corticosteroids are a first-line treatment for inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *RMGH = RMJ*. 2016;(21):1403–1406. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Intranazalnye_glyukokortikosteroidy_preparaty_vybora_pri_lechenii_vospalitel'noy_patologii_polosti_nosa_i_okolonosovyh_pazuh.
21. Shilenkova V.V. Rhinosinuitis therapy: present and future. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(16):96–100. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-96-100.
22. Ragab S.M., Lund V.J., Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope*. 2004;114(5):923–930. doi: 10.1097/00005537-200405000-00027.
23. Kolodziej H., Kayser O., Gutmann M. Arzneilich verwendete Pelargonien aus Sudafrica. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 1995;135:853–864.
24. Kayser O., Kolodziej H. Highly oxygenated Coumarins from *Pelargonium sidoides*. *Phytochemistry*. 1995;39(5):176–179. doi: 10.1016/0031-9422(95)00166-5.
25. Brendler T., van Wyk B.E. A historical, scientific and commercial perspective on the medicinal use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol*. 2008;119(3):420–433. doi: 10.1016/j.jep.2008.07.037.
26. Kolodziej H., Kiderlen A.F. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and the related herbal drug preparation EPs 7630. *Phytomedicine*. 2007;14(6 Suppl.):18–26. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.020.

Информация об авторах:

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

Павлова Светлана Сергеевна, младший научный сотрудник организационно-методического отдела, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; s-ultraviolet@mail.ru

Тырнова Елена Валентиновна, старший научный сотрудник лабораторно-диагностического отдела, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; tyrnovaev@mail.ru

Information about the authors:

Sergei V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Coordination Work with the Regions, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; professor.ryazantsev@mail.ru

Svetlana S. Pavlova, Junior Researcher of the Organizational and Methodical Department, Research Associate, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; s-ultraviolet@mail.ru

Elena V. Tyrnova, Senior Researcher of the Organizational and Methodical Department, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; tyrnovaev@mail.ru