



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | № 18

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:

Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Балицкая,
Сергей Палилов, Янина Шаповалова,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

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

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 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. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО «Графика»

Адрес: Москва, ул. Новолесная, д. 5.

Дата выхода в свет 30 ноября 2021 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2021

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 разме-
щается 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 Валентиновна</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:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor in Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Irina Filippova

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko,
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Balitskaya, Sergey Palitov,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

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

TeL/fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://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.ФЦ77-30814 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. Reproduction of materials is allowed
under Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

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

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

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

The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

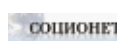
Publication frequency: 21 issues per year

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics <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:

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

Редакционный совет:

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

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

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

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

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (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*)

Вербовой А.Ф., эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*эндокринология*)

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*)

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

Гнусев 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 им. 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*)

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

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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Свечникова Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1; (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

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

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

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

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

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

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*)

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*)

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

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

Editor in Chief of the Journal:

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

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member 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 named after Mkhar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

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

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (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.F. Verbovoy, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*endocrinology*)

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

A.A. Vjalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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*)

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

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

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

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

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*)

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

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

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

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

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. 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. Mkrtumyan, 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.), 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*)

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*)

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

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Outpatients Clinic No. 1 (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

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

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*)

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.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

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*)

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

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

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*)

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

Содержание

Новости. Открытия и события 7

Актуальное в оториноларингологии

Владимирова Т.Ю., Барышевская Л.А., Куренков А.В.
Возможности коррекции поствирусной обонятельной
дисфункции при COVID-19 10

Коркмазов М.Ю., Солодовник А.В., Коркмазов А.М.,
Ленгина М.А.
Перспективы использования растительного препарата
в сочетании с физическими методами при комплексной
терапии хронического аденоидита 19

Анготоева И.Б., Магомедова М.М.
Результаты исследования консервативного
лечения ларингеальных проявлений
ларингофарингеального рефлюкса 28

Владимирова Т.Ю., Мартынова А.Б.
Роль врача первичного звена в ведении
хронической сенсоневральной тугоухости
у лиц старшей возрастной группы 34

Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Панченко П.И.,
Рязанцев С.В.
Возможности топической терапии бактериальных
ЛОП-инфекций 44

Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Золотова А.В., Новцева Е.С.
Возможности фитопрепаратов в лечении пациентов
с острым кашлем 56

Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Хон Е.М.,
Джимшелейшвили Н.П., Симсова В.А., Николаева Ю.О.
От клинических рекомендаций к практике. Клинический
опыт лечения больных аллергическим ринитом 62

Дубинец И.Д., Коркмазов А.М., Ангелович М.С.,
Солодовник А.В., Мирзагалиев Д.М.
Перспективы использования бактериальных лизатов
в комплексной терапии хронического аденоидита 69

Практика

Морозова С.В., Еремеева К.В., Суайфан В.Х.А.
Обоснованность топической медикаментозной терапии
при экссудативном среднем отите 80

Орлова Н.В., Ломайчиков В.В.
Роль этиотропной терапии в лечении и профилактике
осложнений гриппа в условиях пандемии COVID-19 86

Никифорова Г.Н., Артамонова П.С., Шевчик Е.А.
Нарушения функции слизистой оболочки в патогенезе
хронических заболеваний полости носа 94

Преображенская Ю.С., Дроздова М.В., Рязанцев С.В.
Этиологические аспекты хронической патологии
лимфоэпителиального глоточного кольца у детей
на современном этапе 100

Зырянов С.К., Бутранова О.И., Ершов А.В., Манасова З.Ш.
Эффективность азоксимера бромид в терапии
госпитализированных пациентов с внебольничной
пневмонией среднетяжелого и тяжелого течения 106

Школа оториноларинголога

Павлова К.С., Мдинарадзе Д.С.
Новые возможности в терапии аллергического ринита 118

Гуров А.В., Мужичкова А.В.
Современные возможности фитотерапии в лечении
острых воспалительных заболеваний
верхних дыхательных путей 127

Свиштушкин В.М., Еремеева К.В.
Комплексное лечение заболеваний полости носа
и околоносовых пазух в настоящее время 134

Клячко Д.С., Быстрова Ю.А., Быстров С.А., Рязанцев С.В.,
Партышко В.В., Донская О.С., Маргиев А.Д., Зайцев Е.А.
Синдром Костена и менингиома мостомозжечкового угла
головного мозга: взгляд врачей трех специальностей 140

Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., Даньшова Е.И.,
Скиричников И.Н., Мокина М.В., Мирзагалиев Д.М.
Окислительный стресс на локальном и системном уровне
при хронических гнойных средних отитах 148

Еремин С.А., Дьяков И.М., Павлова С.С.
Особенности применения топических препаратов
фрамицина сульфата в лечении риносинусита 158

Гусева А.Л., Дербенева М.Л.
Дифференциальная диагностика и эффективная
терапия боли в горле 166

Старостина С.В., Сивохин Д.А.
Системная антибактериальная терапия пациентов
с острым бактериальным риносинуситом
с учетом резистентности 172

Хирургическая оториноларингология

Кривопапов А.А., Шамкина П.А., Степанова Ю.Е.,
Корень Е.Е., Готовыхина Т.В.
Хирургия доброкачественных и опухолеподобных
образований гортани с использованием полупроводникового
лазера 445 нм: послеоперационное ведение 178

Абдуллаев Б.З., Нажмудинов И.И., Давудов Х.Ш.,
Гаращенко Т.И., Гусейнов И.Г., Хоранова М.Ю., Кошель И.В.
Методы щадящего хирургического лечения
хронического отечно-полипозного ларингита
(болезни Рейнке – Гайека) 184

Коркмазов М.Ю., Ангелович М.С., Ленгина М.А.,
Ястремский А.П.
Пятнадцатилетний опыт пластики ликворных свищей
с применением высокоинтенсивного лазерного излучения 192

Дворянчиков В.В., Янов Ю.К., Накатис Я.А., Исаченко В.С.,
Ильясов Д.М., Гофман В.Р., Виниченко К.В.
Ринологическая тактика в комплексном лечении
больных с тяжелой сочетанной черепно-лицевой травмой,
находящихся на ИВЛ 202

Морозова С.В., Еремеева К.В.,
Суайфан В.Х.А., Павлюшина Е.М.
Актуальность эндаурального использования топических
препаратов в отохирургической практике 212

Content

News, discoveries and events 7

Topical issues of otorhinolaryngology

Vladimirova T.Yu., Baryshevskaya L.A., Kurenkov A.V.
 Possibilities of correction of post viral other dysfunction
 in the application of COVID-19 10

Korkmazov M.Yu., Solodovnik A.A., Korkmazov A.M.,
 Lengina M.A.
 Prospects for using herbal preparation in combination
 with physical methods in complex therapy
 of chronic adenoiditis 19

Angotoeva I.B., Magomedova M.M.
 Results of the study of conservative treatment
 of laryngeal manifestations of laryngopharyngeal reflux 28

Vladimirova T.Yu., Martynova A.B.
 General practitioner management for chronic
 sensorineural hearing loss in older adults 34

Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Panchenko P.I., Ryazantsev S.V.
 Possibilities of topical treatment of bacterial ENT infections 44

Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Zolotova A.V., Novtseva E.S.
 Possibilities of phyto preparations in treatment of patients
 with acute cough 56

Ovchinnikov A.Y., Miroshnichenko N.A., Khon E.M.,
 Jimsheleishvili N.P., Simsova V.A., Nikolaeva Y.O.
 From clinical guidelines to practice. Clinical experience
 in treatment of patients with allergic rhinitis 62

Dubnits I.D., Korkmazov A.M., Angelovich M.S., Solodovnik A.V.,
 Mirzagaliev D.M.
 Prospects for the use of bacterial lysates in the complex
 therapy of chronic adenoiditis 69

Practice

Morozova S.V., Ereemeeva K.V., Suaifan W.H.A.
 The validity of topical drug therapy for otitis media
 with effusion 80

Orlova N.V., Lomaychikov V.V.
 Role of etiotropic therapy in the treatment and prevention
 of influenza complications amidst the COVID-19 pandemic 86

Nikiforova G.N., Artamonova P.S., Shevchik E.A.
 Dysfunction of the mucous membrane in the pathogenesis
 of chronic diseases of the nasal cavity 94

Preobrazhenskaya Yu.S., Drozdova M.V., Ryazantsev S.V.
 Etiological aspects of chronic pathology of the lymphoepithelial
 pharyngeal ring in children at the present stage 100

Zyryanov S.K., Butranova O.I., Ershov A.V., Manasova Z.Sh.
 Efficacy of azoximer bromide in the treatment of hospitalized
 patients with moderate to severe community-acquired
 pneumonia 106

The school's of otorhinolaryngologist

Pavlova K.S., Mdinaradze D.S.
 New opportunities in the allergic rhinitis therapy 118

Gurov A.V., Muzhichkova A.V.
 Modern possibilities of herbal medicine in the treatment
 of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract 127

Svistushkin V.M., Ereemeeva K.V.
 Complex treatment of diseases of the nasal cavity
 and paranasal sinuses at the present time 134

Klyachko D.S., Bystrova Y.A., Bystrov S.A., Ryazantsev S.V.,
 Partyushko V.V., Donskaya O.S., Margiev A.D., Zaytsev E.A.
 Temporomandibular disorder and cerebellopontine angle
 meningioma: perspectives from three medical specialists 140

Dubnits I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I., Danshova E.I.,
 Skirpichnikov I.N., Mokina M.V., Mirzagaliev D.M.
 Local and systemic oxidative stress in chronic
 suppurative otitis media 148

Eremin S.A., Dyakov I.M., Pavlova S.S.
 Features of the use of topical preparations of framycetin
 sulfate in the treatment of rhinosinusitis 158

Guseva A.L., Derbeneva M.L.
 Differential diagnosis and effective therapy for sore throat 166

Starostina S.V., Sivokhin D.A.
 Systemic antibiotic therapy of patients with acute bacterial
 sinusitis taking into account resistance 172

Surgical otorhinolaryngology

Krivopalov A.A., Shamkina P.A., Stepanova Yu.E., Koren E.E.,
 Gotovyakhina T.V.
 Endolaryngeal surgery of benign vocal fold lesions
 with a 445 nm semiconductor laser:
 postoperative management 178

Abdullaev B.Z., Nazhmudinov I.I., Davudov Kh.Sh.,
 Garashchenko T.I., Guseynov I.Kh., Khoranova M.Yu., Koshel I.V.
 Methods of sparing surgical treatment of chronic
 edematous-polypous laryngitis, edema Reinke 184

Korkmazov M.Yu., Angelovich M.S., Lengina M.A., Yastremsky A.P.
 Fifteen years of experience in plastic liquor fistulas
 using high-intensity laser radiation 192

Dvorianchikov V.V., Yanov Yu.K., Nakatis Ya.A., Isachenko V.S.,
 Iliasov D.M., Gofman V.R., Vinichenko K.V.
 Rhinological tactics in the complex treatment of patients
 with severe combined cranio-facial trauma who are
 on mechanical ventilation 202

Morozova S.V., Ereemeeva K.V., Wisam H.A., Suaifan W.H.A.,
 Pawlushina E.M.
 The relevance of topical drugs endaural use
 in otosurgical practice 212

Возможности коррекции поствирусной обонятельной дисфункции при COVID-19

Т.Ю. Владимирова✉, <https://orcid.org/0000-0003-1221-5589>, t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru

Л.А. Барышевская, <https://orcid.org/0000-0002-6536-8784>, l.a.baryshevskayalydmila@samsmu.ru

А.В. Куренков, <https://orcid.org/0000-0002-8385-6407>, a.v.kurenkov@samsmu.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Особенности течения клинических нарушений после завершения острой фазы COVID-19 могут варьировать с учетом тяжести заболевания, возраста пациента и его коморбидного статуса. Одним из характерных проявлений заболевания являются расстройства обоняния, которые, по данным литературы, встречаются у 61,2–85,6% пациентов с COVID-19. В статье рассмотрены проблемы поствирусной дизосмии у реконвалесцентов COVID-19.

Цель исследования. Оценить обонятельные нарушения у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции и возможность получения дополнительных преимуществ от назначения препаратов биорегуляционной медицины.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное контролируемое пилотное исследование у амбулаторных пациентов с подтвержденным COVID-19 в анамнезе и обонятельной дисфункцией длительностью свыше 1 мес. Проведена оценка выраженности обонятельных нарушений у пациентов с учетом возраста, по данным самооценки, с помощью визуально-аналоговой шкалы, а также объективная оценка идентификации запаха с помощью Sniffin' Sticks Screening 12 Test (SST-12).

Результаты. Процент лиц, восстановивших обонятельную функцию в полном объеме, в основной группе составил 56,5%, в то время как у пациентов группы контроля – 6,6%. Отмечена более быстрая (на 7-е сутки) динамика идентификационного тестирования с помощью SST-12 у пациентов, принимавших комплексные препараты биорегуляционной терапии. Отмечено, что при использовании описанного протокола лечения происходит также уменьшение тревожности. Согласно результатам исследования, на 3-й день терапии тревожность была достоверно ниже у пациентов основной группы, получавших лечение биорегуляционными препаратами, по сравнению с группой контроля.

Обсуждение. Проведенное исследование объективно подтвердило, что нарушение обоняния присутствует у подавляющего большинства больных с ОРС. Назначение биорегуляционной терапии способствует скорейшему восстановлению обонятельной функции.

Выводы. На основании результатов данного исследования можно сделать вывод о целесообразности использования биорегуляционных препаратов.

Ключевые слова: реконвалесценты, SARS-CoV-2, гипосмия, астения, биорегуляционные препараты

Для цитирования: Владимирова Т.Ю., Барышевская Л.А., Куренков А.В. Возможности коррекции поствирусной обонятельной дисфункции при COVID-19. *Медицинский совет.* 2021;(18):10–17. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-10-17>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of correction of post viral other dysfunction in the application of COVID-19

Tatyana Yu. Vladimirova✉, <https://orcid.org/0000-0003-1221-5589>, vladimirovalor@yandex.ru

Ludmila A. Baryshevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-6536-8784>, baryshevskayalydmila@gmail.com

Alexandr V. Kurenkov, <https://orcid.org/0000-0002-8385-6407>, alexvalkurenkov@gmail.com

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. One of the characteristic manifestations of COVID-19 is a disorder of smell, which, according to the literature, occurs in 61.2% – 85.6% of patients with COVID-19. The article discusses the problems of post-viral dysosmia in COVID-19 convalescents.

Purpose of the study. Evaluation of olfactory disorders in patients after coronavirus infection and the possibility of obtaining additional benefits from prescribing bioregulatory medicine drugs.

Materials and methods. The assessment of the severity of olfactory disorders in patients, taking into account the age according to self-assessment data using a visual analogue scale, as well as an objective assessment of odor identification using the Sniffin' Sticks Screening 12 Test. The possibility of increasing the efficiency of recovery of olfactory disorders by prescribing complex preparations of bioregulatory therapy (main group) was studied.

Results. The percentage of persons who fully restored the olfactory function in the main group was 56.5%, while in the patients of the control group only in 6.6%. Faster (on the 7th day) dynamics of identification testing using SST-12 in patients taking complex preparations of bioregulation therapy was noted. On the 3rd day of therapy, there was a significant decrease in anxiety in patients treated with bioregulatory drugs.

Discussion. The conducted study objectively confirmed that the olfactory disorder is present in the vast majority of patients with ARS. The appointment of bioregulatory therapy contributes to the early restoration of the olfactory function.

Conclusions. Based on the results of this study, it can be concluded that it is advisable to use bioregulatory drugs.

Keywords: convalescents, SARS-CoV-2, hyposmia, asthenia, bioregulatory drugs

For citation: Vladimirova T.Yu., Baryshevskaya L.A., Kurenkov A.V. Possibilities of correction of post viral other dysfunction in the application of COVID-19. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(18):10–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-10-17>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Учитывая растущую популяцию лиц, перенесших инфекцию COVID-19, особого внимания в плане диагностики, мониторинга и лечения будут представлять пациенты с длительно сохраняющимися проблемами здоровья. В последних публикациях акцентируется внимание, что вирус SARS-CoV-2 является новым, а вопросы, касающиеся особенностей долгосрочных последствий перенесенной COVID-19, мало изучены и, вероятно, станут одной из актуальных проблем медицинского сообщества в ближайшее время [1, 2].

Особенности течения клинических нарушений после завершения острой фазы COVID-19 могут варьировать с учетом тяжести заболевания, возраста пациента и его коморбидного статуса. Одним из характерных проявлений заболевания являются расстройства обоняния, которые, по данным литературы, встречаются у 61,2–85,6% пациентов с COVID-19 [3, 4], могут возникнуть в любое время и почти всегда связаны с сопутствующей субъективной дисфункцией вкуса/потерей вкуса [5].

Хотя обонятельная функция при COVID-19 в основном улучшается в течение 7–20 дней после появления симптомов, у значительной части пациентов (12–65%) сохраняется длительная слабость [6, 7], головная боль, головокружение, потеря обоняния и вкусовых ощущений (аносмия и агевзия), вместе именуемые «нейро-COVID» или «пост-COVID-19-неврологический синдром» [8, 9]. Поскольку популяция лиц, инфицированных SARS-CoV-2, растет, следует ожидать увеличения доли амбулаторных пациентов с поствирусными обонятельными расстройствами, которые относят к хроническому COVID-синдрому (CCS) [10] или подострым последствиям инфекции SARS-CoV-2 (PASC) [11]. Также возможен прирост лиц с обонятельными нарушениями вследствие применения вакцин от COVID-19 [12] за счет снижения тяжести заболевания до форм, которые имеют более высокую распространенность обонятельной дисфункции.

Лечение поствирусной обонятельной дисфункции будет одной из главных стратегий ведения пациентов в отдаленном периоде после перенесенного заболевания, поскольку существенные изменения качества жизни пациента, его неспособность идентифицировать запахи и нарушение питания за счет вкусовых нарушений могут привести к инвалидности и быть потенциально опасными для жизни [3]. Таким образом, любые инструменты для

диагностики и доступные варианты лечения крайне важны для врачей.

Патогенетические механизмы развития обонятельной дисфункции при COVID-19 продолжают изучаться [13–15]. На данный момент известно, что инфекция SARS-CoV-2 связана с воспалительными изменениями обонятельного рецептора периферического и центрального характера, обусловленными в т. ч. и нейротропностью вируса.

В качестве основных методик коррекции нарушения обоняния у реконвалесцентов COVID-19 рассматривают использование интраназальных и системных глюкокортикоидов (ГКС), элиминационную терапию и обонятельные тренировки¹ [16]. В то же время варианты лечения поствирусной обонятельной дисфункции как проявления хронического COVID-синдрома (CCS) или подострого последствия инфекции SARS-CoV-2 (PASC) на амбулаторном этапе наблюдения пациента немногочисленны. Учитывая данные литературы о длительной персистенции вируса SARS-CoV-2 и повреждение им рецепторных клеток обонятельного нейроэпителия [17], в выборе симптоматической терапии обонятельных расстройств у реконвалесцентов COVID-19 мы руководствовались и проведенными исследованиями, подтверждающими детоксикационную, иммунокорректирующую, энерготропную и регенерирующую активность комплексных препаратов биорегуляторной терапии [18–20]. Немаловажным моментом стали публикации, подтверждающие безопасность применения и хорошую переносимость препаратов [21, 22].

В качестве препаратов биорегуляторной терапии нами для улучшения/восстановления обоняния у реконвалесцентов COVID-19 выбраны Эуфорбиум Композитум® Назентропфен С (Euphorbium Compositum Nasentropfen S®, Biologische Heilmittel Heel GmbH, Германия), Коэнзим Композитум (Coenzyme Compositum, Biologische Heilmittel Heel GmbH, Германия) и Траумель® С (Traumeel S®, Biologische Heilmittel Heel GmbH, Германия). Выбор указанных препаратов был обусловлен возможными патогенетическими механизмами в отношении обонятельных расстройств.

Цель исследования – оценить обонятельные нарушения у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции и возможность получения дополнительных преимуществ от назначения препаратов биорегуляторной медицины.

¹ Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.20). Министерство здравоохранения Российской Федерации. С-122. Режим доступа: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_0D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено в соответствии с комплексной темой кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Оптимизация диагностики, лечения и реабилитации больных с патологией ЛОР-органов) и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Пациенты были набраны на амбулаторном приеме в СКДЦ Клиник СамГМУ в период с 22 мая 2021 года по 25 июня 2021 года. Формы информированного согласия были получены от всех пациентов.

Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет, наличие связанной с SARS-CoV-2 обонятельной дисфункции длительностью не менее 1 мес. Для подтверждения нарушения обонятельной функции проводилась объективная оценка идентификации запаха с помощью Sniffin' Sticks Screening 12 Test (SST-12).

Критерии исключения: нормосмия (оценка по визуальной шкале >7 балла), пациенты с обонятельной дисфункцией до эпидемии, пациенты с неврологическими заболеваниями, перенесшие хирургические операции полости носа или околоносовых пазух, травму головы, лучевая или химиотерапия в анамнезе, другие причины обонятельной дисфункции (хронический риносинусит, полипоз носа, аллергический или идиопатический ринит, посттравматическая потеря обоняния, другие острые и хронические заболевания носа и околоносовых пазух).

Для оценки проходимости обонятельной расщелины и исключения механической обструкции в качестве причины обонятельной дисфункции всем исследуемым непосредственно перед проведением SST-12 была выполнена эндоскопия носа (жесткий эндоскоп 4 мм, 0° и 30°). При эндоскопии носа у всех пациентов была свободная обонятельная расщелина и отсутствовали признаки риносинусита. В ходе исследования определялись назальный объемный поток – НОП (мл/с) и назальное сопротивление – НС (Па, мл/с) с помощью передней активной риноманометрии (Atmos-300, Германия) для каждого носового хода; эти показатели использовались нами как метод оценки респираторной функции носа.

Врачом оценивались и учитывались в процессе лечения следующие параметры: цвет слизистой оболочки полости носа, ее влажность, наличие/отсутствие отделяемого в полости носа. Объективные симптомы оценивались по 10-балльной системе.

Нарушение обоняния оценивалось пациентами самостоятельно при помощи 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). При этом ответы пациентов характеризовались следующим образом: 0 баллов – отсутствие обоняния; 1–5 баллов – обоняние нарушено в значительной степени; 6–9 баллов – обоняние нарушено в незначительной степени; 10 баллов – обоняние нормальное (не нарушено).

Объективная обонятельная оценка проводилась с помощью идентификационного компонента SST-12, который представляет собой подтвержденный психофизический обонятельный тест с использованием 12 пробирок с различными ароматами [23–25]. Окончательная оценка варьирует от 0 (правильно не определено)

до 12 (все правильно определены). Нормативные значения устанавливают нормосмию как оценку в диапазоне от 10 до 12, гипосмию – от 8 до 10 и anosмию – от 0 до 8. В SST-12 запахи предлагаются в виде флажков, в которых пахучее вещество занимает место красящего. Также возможна версия с 16 запахами из расширенного теста или с 12 запахами [26]. Тест хорошо валидизирован, может, в отличие от CCSIT, применяться многократно, срок хранения составляет 0,5–1 год в зависимости от интенсивности использования. SST-12 также может быть применен больными самостоятельно [27, 28].

Исходные клинические и обонятельные оценки были выполнены на первичном приеме и повторены на 3, 7, 14-й день лечения.

Участники этого исследования были случайным образом распределены по двум группам (простая рандомизация 1:1). В основную группу были рандомизированы 48 человек, исследование закончили 46 пациентов, по различным причинам 2 человека выбыли. В контрольную группу рандомизировано 50 человек, до конца исследования дошли 45 человек. Таким образом, оценка результатов проведенного лечения нами выполнена у 91 реконвалесцента COVID-19 с поствирусной гипосмией длительностью более 1 мес.

Пациенты основной группы получали комплексное лечение, включавшее Эуфорбиум Композитум® Назентропфен С спрей назальный 3 раза в день в течение 14 дней; Коэнзим Композитум раствор для внутримышечного введения (2,2 мл) 3 раза в неделю в течение 14 дней; Траумель® С перорально по 1 табл. 3 раза в день в течение 14 дней и элиминационную терапию препаратами на основе 0,9%-ного раствора натрия хлорида в форме назального спрея для орошения носовых ходов 3 раза в день в течение 14 дней. Пациенты контрольной группы проводили только элиминационную терапию препаратами на основе 0,9%-ного раствора натрия хлорида в форме назального спрея для орошения носовых ходов 3 раза в день в течение 14 дней. Эффективность проводимого лечения в группах оценивалась на 3, 7, 14-й день и определялась по динамике субъективных и объективных симптомов по сравнению с днем обращения в клинику.

Для статистического анализа фактического материала использовался пакет прикладных программ обработки данных Statistica 10.0 (StatSoft, Inc). Анализ включал стандартные методы описательной и аналитической статистики. Непрерывные переменные рассчитывались как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$); категориальные переменные рассчитывались как частота (n) и процент (%). Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимался за 0,05 (уровень статистической значимости различий $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в группу исследования вошел 91 пациент, из них 38 мужчин (41,8%) и 53 женщины (58,2%). Возраст пациентов варьировал от 18 до 69 лет, средний возраст составил 39,0 лет (IQR 21–69). В группе контроля средний возраст

- **Таблица 1.** Выраженность нарушения обоняния по ВАШ в возрастных группах
- **Table 1.** The severity of impaired smell according to VAS in age groups

Возрастная группа	Незначительные нарушения обоняния (средний балл)		Значительные нарушения обоняния (средний балл)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
20–40 лет (n = 30)	7,9 ± 1,1	8,8 ± 0,4	4,2 ± 0,9	4,8 ± 1,2
40–60 лет (n = 31)	7,6 ± 0,2	8,2 ± 0,5	4,5 ± 0,6	4,7 ± 0,7
Старше 60 лет (n = 30)	7,4 ± 0,8	7,7 ± 0,9	4,4 ± 0,7	4,5 ± 1,2

- **Таблица 2.** Эффективность лечения обонятельной дисфункции по данным ВАШ у пациентов с незначительными нарушениями обоняния
- **Table 2.** The efficiency of treatment of olfactory dysfunction according to VAS data in patients with minor impairments of smell

Показатель	Основная группа (средний балл)	Контрольная группа (средний балл)
Начальная оценка обоняния	7,5 ± 0,7	7,2 ± 0,2
Оценка обоняния через 3 дня	8,1 ± 0,6	7,4 ± 0,3
Оценка обоняния через 7 дней	8,5 ± 0,6	7,8 ± 0,3
Оценка обоняния через 14 дней	9,0 ± 0,7	8,1 ± 0,2
Полное восстановление обоняния через 3 недели, n (%)	Да	17 (70,8%)
	Нет	2 (9,5%)
		7 (29,2%)
		19 (90,5%)

составил 38,5 ± 10,5 лет (16–56), 39,2 ± 11,3 лет (18–61) в основной группе. Группы были сопоставимы по гендерному соотношению ($p = 0,612$) и возрасту ($p = 0,236$).

Длительность обонятельной дисфункции в контрольной группе составила 43,2 ± 2,3 (30–69) дней, в основной группе: 45,1 ± 2,5 (30–65) дней. При статистическом сравнении группы не имели существенных различий по продолжительности нарушения обоняния ($p = 0,54$).

При самостоятельной оценке обоняния по ВАШ были выявлены незначительные нарушения: в основной группе составили 7,5 ± 0,7 балла ($n = 24$), в контрольной группе – 7,2 ± 0,2 балла ($n = 21$). Выраженность значительных нарушений обоняния по ВАШ в основной группе составила 4,5 ± 1,1 балла ($n = 22$), в контрольной группе – 4,7 ± 0,9 балла ($n = 24$). Всего из 45 человек с незначительными нарушениями 18 человек были от 20 до 40 лет, 15 человек от 40 до 60 лет, 12 человек старше 60 лет. В группе лиц со значительными нарушениями ($n = 46$) 12 человек были от 20 до 40 лет, 16 человек от 40 до 60 лет, 18 человек старше 60 лет. Выраженность нарушения обоняния по шкале ВАШ в различных возрастных группах представлена в *табл. 1*.

Оценка эффективности лечения обонятельной дисфункции по данным ВАШ в динамике у пациентов с незначительными и значительными нарушениями обоняния отражена в *табл. 2 и 3*. При сравнении групп пациентов с незначительными и значительными нарушениями обоняния с точки зрения субъективной оценки обоня-

- **Таблица 3.** Эффективность лечения обонятельной дисфункции по данным ВАШ у пациентов со значительным нарушением обоняния
- **Table 3.** The efficiency of treatment of olfactory dysfunction according to VAS data in patients with significant impairment of smell

Показатель	Основная группа (средний балл)	Контрольная группа (средний балл)
Начальная оценка обоняния	4,5 ± 1,1	4,7 ± 0,9
Оценка обоняния через 3 дня	5,5 ± 0,4	5,0 ± 0,3
Оценка обоняния через 7 дней	6,4 ± 0,5	5,8 ± 0,4
Оценка обоняния через 14 дней	8,7 ± 0,8	6,8 ± 0,5
Полное восстановление обоняния через 3 недели, n (%)	Да	9 (40,9%)
	Нет	1 (4,2%)
		13 (59,1%)
		23 (95,8%)

тельной функции на 14-й день были обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,018$ и $p = 0,011$ соответственно). О побочных эффектах, связанных с приемом препаратов, не сообщалось.

При исследовании объективного состояния обонятельной функции с помощью идентификационного компонента SST-12 были получены следующие данные: средняя оценка SST-12 до лечения составляла 7 в обеих группах исследования. Достоверных различий между группами относительно исходных значений SST-12 выявлено не было ($p = 0,081$). На 3-й день лечения показатели SST-12 не изменились. На 7-й день лечения значение SST-12 составило 9 и 8 ($p = 0,04$, $p < 0,05$) в основной и контрольной группе соответственно. На 14-й день оно составило 11 в основной группе и 9 в контрольной группе ($p = 0,033$, $p < 0,05$).

Среди пациентов основной и контрольной групп наблюдался ряд дополнительных симптомов, сопровождающих потерю обоняния (*табл. 4*).

- **Таблица 4.** Частота дополнительных симптомов в группах
- **Table 4.** The frequency of additional symptoms in groups

Название симптома	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)
Сухость в полости носа	15 (31,5%)	12 (26,5%)
Общая астения	22 (48,6%)	21 (47,04%)
Тревожность	15 (33,3%)	25 (50,5%)

В процессе исследования нами также проанализирована динамика вышеперечисленных симптомов в контрольной и основной группах на разных этапах лечения. Эффективность терапии оценивалась пациентами на основании уменьшения выраженности таких симптомов, как общая астения, тревожность, сухость в полости носа, по 10-балльной ВАШ. При этом ответы пациентов характеризовались следующим образом: 0 баллов – нет симптома; 1–5 баллов – симптом выражен в незначительной степени; 6–9 баллов симптом выражен, но не является главным; 10 баллов – данный симптом ведущий. Результаты исследования представлены на рис. 1–3. Согласно результатам исследования, на 3-й день терапии тревожность была достоверно ниже у пациентов основной группы, получавших лечение биорегуляционными препаратами, и составила $3,5 \pm 1,17$ балла по сравнению с $4,9 \pm 1,16$ балла в контрольной группе ($p < 0,05$).

● **Рисунок 1.** Динамика тревожности в основной и контрольной группах по данным ВАШ

● **Figure 1.** The dynamics of anxiety in the main and control groups according to VAS data



● **Рисунок 3.** Динамика сухости полости носа в основной и контрольной группах по данным ВАШ

● **Figure 3.** The dynamics of dryness of the nasal cavity in the main and control groups according to VAS data

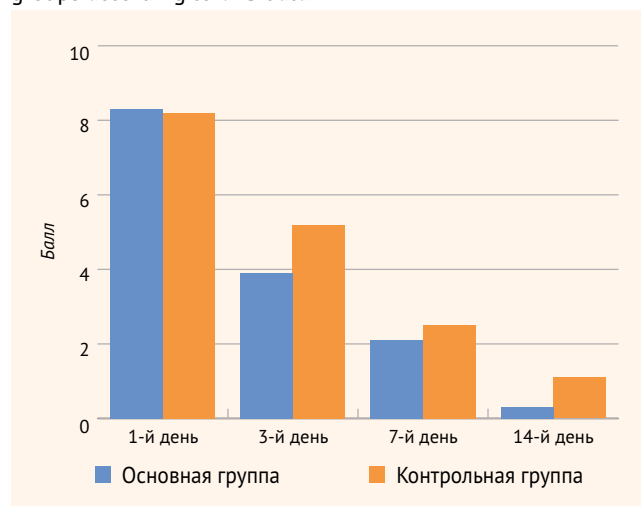


Выраженность симптомов астении на 7-й день составила в основной группе $2,1 \pm 0,65$ балла по сравнению с $2,5 \pm 0,46$ балла в группе контроля ($p < 0,05$). Сухость в полости носа существенно снизилась на 7-й день после лечения у пациентов основной группы, что по данным опросника ВАШ составило $1,95 \pm 0,65$ балла по сравнению с $3,5 \pm 0,45$ балла в группе контроля ($p < 0,05$).

Сухость слизистой оболочки полости носа оценивалась врачами на основании 10-балльной ВАШ. При этом ответы врачей характеризовались следующим образом: 0 баллов – нет сухости слизистой; 1–5 баллов – незначительная сухость слизистой; 6–9 баллов – слизистая оболочка сухая; 10 баллов – слизистая оболочка сухая, выражен сосудистый рисунок. Регресс симптомов, согласно данным передней риноскопии и эндоскопии, в основной группе пациентов был также более выражен. На 3-й день в основной группе сухость слизистой оболочки полости

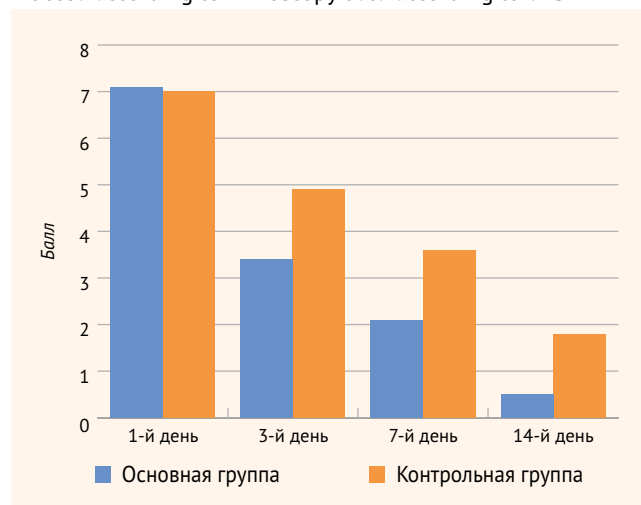
● **Рисунок 2.** Динамика астении в основной и контрольной группах по данным ВАШ

● **Figure 2.** The dynamics of asthenia in the main and control groups according to VAS data



● **Рисунок 4.** Динамика сухости слизистой оболочки полости носа согласно данным риноскопии по ВАШ

● **Figure 4.** The dynamics of dryness of the nasal mucosa according to rhinoscopy data according to VAS



носа составила $3,4 \pm 0,45$ балла по сравнению с $4,9 \pm 0,65$ балла в группе контроля ($p < 0,05$). Со стороны таких симптомов, как гиперемия и наличие отделяемого, не было выявлено достоверной разницы у пациентов основной и контрольной групп (рис. 4).

Общая выраженность основных симптомов по окончании курса лечения была достоверно ниже у пациентов, получавших лечение с помощью биорегуляционных препаратов. Субъективно оцениваемая пациентами выраженность нарушения обоняния на 14-й день исследования была также ниже. Аналогичная тенденция просматривается и в результате объективной оценки обоняния. Зарегистрированы лучшие значения порогов обоняния на 7-й и 14-й день от начала лечения, что свидетельствует о том, что применение биорегуляционных препаратов способствует скорейшему регрессу обонятельных расстройств. Различение запахов по SST-12 перед началом лечения составило 7, на 14-й день лечения – 13.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование объективно подтвердило, что нарушение обоняния присутствует у подавляющего большинства больных с ОРС, хотя обычно эта жалоба не является ведущей и выявляется только при активном расспросе. Понятно, что другие симптомы (заложенность носа, ринорея и т.д.) в большей степени сказываются на общем состоянии и качестве жизни пациентов и заставляют их не обращать или почти не обращать внимание на снижение обоняния. С другой стороны, в результатах данного пилотного исследования четко прослеживается тенденция, подтверждающая эффективное воздействие биорегуляционных препаратов как на все симптомы вирусного процесса (заложенность носа, выделения из носа, астения, тревожность), так и на объективные показатели, характеризующие функцию обоняния. Положительная тенденция просматривается в результатах объективной оценки обоняния. В основной группе были зарегистрированы лучшие значения показателя SST-12 на 7-е и 14-е сутки от начала лечения ($p < 0,05$), что свидетель-

ствует о том, что добавление биорегуляционных препаратов к стандартной терапии способствует скорейшему регрессу обонятельных расстройств у пациентов после перенесенного COVID-19. Следует напомнить, что именно повышение показателей SST-12 типично для периферического типа нарушения обоняния. Назначение данных препаратов способствует скорейшему восстановлению обонятельной функции, а возможно, и предупреждает развитие более выраженных обонятельных расстройств.

У пациентов, перенесших вирусную инфекцию, включая COVID-19, кроме нарушения обоняния, были другие, длительно беспокоящие симптомы. В их числе общая астения (усталость), тревожность, ринорея и сухость в полости носа. Жалобы на сухость в носу предъявляли 15 (31,5%) пациентов в основной группе, 12 (26,46%) в контрольной; общая астения была выявлена у 22 (48,6%) пациентов в основной и у 21 (47,1%) пациента в контрольной группе; тревожность у пациентов основной группы наблюдалась в 15 (33,3%) случаях, в контрольной – у 25 (50,5%) пациентов.

ВЫВОДЫ

На основании результатов данного исследования можно сделать вывод о целесообразности использования биорегуляционных препаратов Эуфорбиум Композитум® Назентропфен С, Коэнзим Композитум и Траумель® С в терапии обонятельной дисфункции. Данные препараты в составе комплексной терапии позволяют повысить эффективность лечения пациентов с поствирусной обонятельной дисфункцией и сократить сроки терапии. Более выражен эффект восстановления обоняния у пациентов со значительным нарушением обоняния (по данным ВАШ). Кроме того, наблюдается уменьшение сухости слизистой оболочки, снижение тревожности и симптомов астении у пациентов, перенесших COVID-19 на фоне приема биорегуляционных препаратов.



Поступила / Received 18.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2021
Принята в печать / Accepted 15.09.2021

Список литературы

- Mendelson M., Nel J., Blumberg L., Madhi S.A., Dryden M., Stevens W., Venter F.W.D. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J*. 2020;23;111(1):10–12. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v111i1.15433>.
- Крюков А.И., Казакова А.А., Гехт А.Б. Нарушение обоняния у больных COVID-19: механизмы и клиническое значение. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):93–97. <https://doi.org/10.17116/otorino20208505193>.
- Kapoor D., Verma N., Gupta N., Goyal A. Post viral olfactory dysfunction after SARS-CoV-2 infection: anticipated post-pandemic clinical challenge. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;1–8. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02730-6>.
- Speth M.M., Singer-Cornelius T., Oberle M., Gengler I., Brockmeier S.I., Ahmad R. Olfactory dysfunction and sinonasal symptomatology in COVID-19: prevalence, severity, timing and related characteristics. *Sedaghat Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):114–120. <https://doi.org/10.1177/0194599820929185>.
- Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Siati D.R. 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. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
- Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K., Gilboe H.M., Einvik G. Persistent symptoms 1.5–6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax*. 2021;76(4):405–407. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216377>.
- Kosugi E.M., Lavinsky J., Romano F.R., Fornazieri M.A., Luz-Matsumoto G.R., Lessa M.M. et al. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86(4):490–496. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.001>.
- Baig A.M. Deleterious outcomes in long-hauler COVID-19: the effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(24):4017–4020. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00725>.
- Wijeratne T., Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J Neurol Sci*. 2020;419:117179. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117179>.
- Baig A.M. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for Long-COVID and COVID Long-Haulers. *J Med Virol*. 2020;93(5):2555–2556. <https://doi.org/10.1002/jmv.26624>.
- Kalter L. *Fauci Introduces New Acronym for Long COVID at White House Briefing*. 2021. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/946419>.

12. Chang C.C., Yang M.H., Chang S.M., Hsieh Y.J., Lee C.H., Chen Y.A. et al. Clinical significance of olfactory dysfunction in patients of COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2021;1(84(7)):682–689. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000560>.
13. Белопасов В.В., Журавлева Е.Н., Нугманова Н.П., Абдрашитова А.Т. Постковидные неврологические синдромы. *Клиническая практика.* 2021;12(2):69–82. <https://doi.org/10.17816/clinpract71137>.
14. Карапетян Л.С., Свистушкин В.М. Обонятельная дисфункция и COVID-19 – текущее состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии.* 2020;28(3):157–163. <https://doi.org/10.17116/otorino202028031157>.
15. Варьянская А.В., Лопатин А.С. Проявления новой коронавирусной инфекции в верхних дыхательных путях. *Российская ринология.* 2020;28(3):157–163. <https://doi.org/10.17116/rosrino202028031157>.
16. Hummel T., Whitcroft K.L., Andrews P., Altundag A., Cinghi C., Costanzo R.M. et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl.* 2017;54(26):1–30. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>.
17. Бигдай Е.В., Самойлов В.О. Обонятельная дисфункция как индикатор ранней стадии заболевания COVID-19. *Интегративная физиология.* 2020;1(3):187–195. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-3-187-195>.
18. Владимиров Т.Ю., Кочеткова А.П., Мосихин С.Б., Овчинников А.Ю., Сафина А.И., Сафина Л.З., Свистушкин В.М. Резолюция Совета экспертов «Биорегуляторные препараты в комплексной терапии распространенных ЛОР-заболеваний». *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(4):89–92. <https://doi.org/10.17116/otorino20208504189>.
19. Овчинников А.Ю., Миросниченко Н.А., Смирнов И.В. Значение биорегуляторной терапии при лечении риносинусита. *РМЖ «Медицинское обозрение».* 2019;2(II):51–53. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Znachenie_bioregulyacionnoy_terapii_pri_lechenii_rinosinusita/.
20. Гарашченко Т.И., Селькова Е.П., Карнеева О.В., Гарашченко М.В., Оганесян А.С. Биорегуляторная терапия в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет.* 2020;18(3):32–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-32-41>.
21. Laurent G.S., Seilheimer B., Tackett M., Zhou J., Shtokalo D., Vyatkin Y. et al. Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14. *Front Mol Biosci.* 2017;4:57. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00057>.
22. Кириченко И.М. Биорегуляторные препараты в профилактике осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов после септопластики и FESS. *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(3):64–67. <https://doi.org/10.17116/otorino20208503164>.
23. Савватеева Д.М., Кочетков П.А., Лопатин А.С. Влияние хирургического и медикаментозного лечения на состояние обонятельной функции у пациентов с полипозным риносинуситом. *Вестник оториноларингологии.* 2012;77(2):31–35. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/2/030042-4668201226>.
24. Жукова И.А., Жукова Н.Г., Ижболдина О.П., Никитина М.А., Алифорова В.М. Анализ методов оценки обоняния у пациентов с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(6–2):44–49. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2015/6/371997-72982015067>.
25. Алексеева Н.С., Пономарева Т.А. Диагностика нарушений обоняния с помощью Сниффин Стикс-теста при болезни Паркинсона и полипозном риносинусите. *Вестник оториноларингологии.* 2014;1(3):37–40. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014110>.
26. Hummel T., Kobal G., Gudziol H., Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch ORL.* 2007;264(3):237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>.
27. Gong S.V., Ahmadi S., Blackburn S.L., Ulin L., Sitar M.J., Long A., Yao W.C. Sniffin' Sticks for measuring olfactory function and recovery after bilateral resection of the upper turbinate as part of endoscopic transphenoidal access. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2021;130(6):636–642. <https://doi.org/10.1177/0003489420965621>.
28. Balungwe P., Hart K., Matanda R., Bisimwa G., Moura A., Rambo P. 3. Adaptation of the Sniffin' Sticks test in South Kivu. *Euran Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2020;137(6):467–471. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.01.012>.

References

1. Mendelson M., Nel J., Blumberg L., Madhi S.A., Dryden M., Stevens W., Venter F.W.D. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J.* 2020;23(11(1)):10–12. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v11i11.15433>.
2. Kryukov A.I., Kazakova A.A., Gekht A.B. Smell impairment in COVID-19 patients: mechanisms and clinical implications. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2020;85(5):93–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208505193>.
3. Kapoor D., Verma N., Gupta N., Goyal A. Post viral olfactory dysfunction after SARS-CoV-2 infection: anticipated post-pandemic clinical challenge. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;1–8. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02730-6>.
4. Speth M.M., Singer-Cornelius T., Oberle M., Gengler I., Brockmeier S.I., Ahmad R. Olfactory dysfunction and synonasal symptomatology in COVID-19: prevalence, severity, timing and related characteristics. *Sedaghat Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):114–120. <https://doi.org/10.1177/0194599820929185>.
5. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Siaty D.R. 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. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
6. Stavem K., Ghaniya W., Olsen M.K., Gilboe H.M., Einvik G. Persistent symptoms 1.5–6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax.* 2021;76(4):405–407. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216377>.
7. Kosugi E.M., Lavinsky J., Romano F.R., Fornazieri M.A., Luz-Matsumoto G.R., Lessa M.M. et al. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;86(4):490–496. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.001>.
8. Baig A.M. Deleterious outcomes in long-hauler COVID-19: the effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(24):4017–4020. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00725>.
9. Wijeratne T., Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS): a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J Neurol Sci.* 2020;419:117179. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117179>.
10. Baig A.M. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for Long-COVID and COVID Long-Haulers. *J Med Virol.* 2020;93(5):2555–2556. <https://doi.org/10.1002/jmv.26624>.
11. Kalter L. *Fauci Introduces New Acronym for Long COVID at White House Briefing.* 2021. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/946419>.
12. Chang C.C., Yang M.H., Chang S.M., Hsieh Y.J., Lee C.H., Chen Y.A. et al. Clinical significance of olfactory dysfunction in patients of COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2021;1(84(7)):682–689. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000560>.
13. Belopasov V.V., Zhuravleva E.N., Nugmanova N.P., Abdrashitova A.T. Post-covid neurological syndromes. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice.* 2021;12(2):69–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinpract71137>.
14. Karapectyan L.S., Svistushkin V.M. Olfactory dysfunction and COVID-19 are the current state of the problem. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2020;85(6):100–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino202085061100>.
15. Varyanskaya A.V., Lopatin A.S. Manifestations of a new coronavirus infection in the upper respiratory tract. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology.* 2020;28(3):157–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202028031157>.
16. Hummel T., Whitcroft K.L., Andrews P., Altundag A., Cinghi C., Costanzo R.M. et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl.* 2017;54(26):1–30. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>.
17. Bigday E.V., Samoilov V.O. Olfactory dysfunction as an indicator of the early stage of COVID-19 disease. *Integrativnaya fiziologiya = Integrative Physiology.* 2020;1(3):187–195. (In Russ.) <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-3-187-195>.
18. Vladimirova T.Yu., Kochetkova A.P., Mosikhin S.B., Ovchinnikov A.Yu., Safina A.I., Safina L.Z., Svistushkin V.M. Resolution of the Council of Experts "Bioregulatory drugs in the complex therapy of common ENT diseases". *Vestnik Otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2020;85(4):89–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208504189>.
19. Ovchinnikov A.Yu., Mirosnichchenko N.A., Smirnov I.V. The value of bioregulatory therapy in the treatment of rhinosinusitis. *RMJ. Medical Review.* 2019;2(II):51–53. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Znachenie_bioregulyacionnoy_terapii_pri_lechenii_rinosinusita/.
20. Garashchenko T.I., Selkova E.P., Karneeva O.V., Garashchenko M.V., Oganiesyan A.S. Bioregulation therapy in the treatment and prevention of upper respiratory tract diseases in children. *Meditsinskij Sovet = Medical Council.* 2020;18(3):32–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-32-41>.
21. Laurent G.S., Seilheimer B., Tackett M., Zhou J., Shtokalo D., Vyatkin Y. et al. Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14. *Front Mol Biosci.* 2017;4:57. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00057>.
22. Kirichenko I.M. Bioregulatory drugs in the prevention of complications in the early postoperative period in patients after septoplasty and FESS. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2020;85(3):64–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208503164>.
23. Savvatееva D.M., Kochetkov P.A., Lopatin A.S. Influence of surgical and medical treatment on the state of the olfactory function in patients with polyposis rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhino-*

- laryngology*. 2012;77(2):31–35. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/2/030042-4668201226>.
24. Zhukova I.A., Zhukova N.G., Izboldina O.P., Nikitina M.A., Alifirova V.M. Analysis of methods for assessing the sense of smell in patients with Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(6–2):44–49. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2015/6/371997-72982015067>.
 25. Alekseeva N.S., Ponomareva T.A. Diagnosis of olfactory disorders using the Sniffin' Stix test in Parkinson's disease and polypous rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii* = *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2014;(1):37–40. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014110>.
 26. Hummel T., Kobal G., Gudziol H., Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch ORL*. 2007;264(3):237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>.
 27. Gong S.V., Ahmadi S., Blackburn S.L., Ulin L., Sitar M.J., Long A., Yao W.C. Sniffin' Sticks for measuring olfactory function and recovery after bilateral resection of the upper turbinate as part of endoscopic transsphenoidal access. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2021;130(6):636–642. <https://doi.org/10.1177/0003489420965621>.
 28. Balungwe P., Hart K., Matanda R., Bisimwa G., Moura A., Rambo P. 3. Adaptation of the Sniffin' Sticks test in South Kivu. *Euran Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020;137(6):467–471. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.01.012>.

Информация об авторах:

Владимирова Татьяна Юльевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии имени академика РАН И.Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru
Барышевская Людмила Андреевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии имени академика РАН И.Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; l.a.baryshevskayalydmila@samsmu.ru
Куренков Александр Валерьевич, ассистент кафедры оториноларингологии имени академика РАН И.Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; a.v.kurenkov@samsmu.ru

Information about the authors:

Tatyana Yu. Vladimirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Otorhinolaryngology Department named after Academician I.B. Soldatov, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru
Ludmila A. Baryshevskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology named after Academician I.B. Soldatov, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; l.a.baryshevskayalydmila@samsmu.ru
Alexandr V. Kurenkov, Assistant of the Otorhinolaryngology Department named after Academician I.B. Soldatov, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.v.kurenkov@samsmu.ru

Перспективы использования растительного препарата в сочетании с физическими методами при комплексной терапии хронического аденоидита

М.Ю. Коркмазов✉, <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>, Korkmazov74@gmail.com

А.В. Солодовник, <https://orcid.org/0000-0002-6271-5699>, anna-solodovnik@yandex.ru

А.М. Коркмазов, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, Korkmazov09@gmail.com

М.А. Ленгина, <https://orcid.org/0000-0002-8103-192X>, Danilenko1910@mail.ru

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского д. 64

Резюме

Введение. Актуальность поиска эффективных методов лечения хронического аденоидита у детей связана с высокой частотой встречаемости и риском развития осложнений. В литературе описаны различные методы лечения хронического аденоидита, однако преимущества каких-либо из них малоубедительны и обуславливают поиск дополнительных, более прогрессивных методик.

Цель. Оценить эффективность лечения хронического аденоидита с использованием растительного препарата Тонзилгон® Н в комбинации с физическими методами воздействия.

Материалы и методы. Впервые были исследованы биохимические изменения в биопсийном материале лимфоидной ткани аденоидных вегетаций, полученных у 111 детей с хроническим аденоидитом, направленных на плановое оперативное лечение по поводу 3-й степени гипертрофии аденоидов. В предоперационном периоде пациенты были распределены на 4 группы: 1-я группа – контроль, в которую вошли пациенты, получавшие стандартные методы лечения; 2-я группа – в нее включались пациенты, которым дополнительно была назначена ультразвуковая терапия полости носа и носоглотки с фотохромотерапией; 3-я группа исследования включала пациентов, получавших в качестве предоперационной терапии растительный лекарственный препарат Тонзилгон® Н (капли); в 4-ю группу были отобраны пациенты, которым проводилось низкочастотное ультразвуковое опорожнение в сочетании с фотохромотерапией и дополнительным приемом препарата Тонзилгон® Н в возрастной дозировке.

Результаты и обсуждение. При сопоставлении результатов биохимического исследования отмечено повышение продуктов перекисного окисления липидов у пациентов первой группы, расцененное как фактор затяжного течения заболевания. Использование в комплексной терапии растительного лекарственного препарата в сочетании с низкочастотной ультразвуковой кавитацией и фотохромотерапией в значительной мере модулирует процессы перекисного окисления липидов и может потенцировать антиоксидантную защиту клеток.

Выводы. Полученные объективные данные биохимических изменений в ткани миндалин указывают на перспективность использования в комплексной терапии хронического аденоидита растительного препарата в сочетании с физическими методами воздействия, что позволяет во многих случаях избежать аденотомии.

Ключевые слова: хронический аденоидит, фитотерапия, фитониринг, фотохромотерапия, низкочастотный ультразвук, перекисное окисление липидов

Для цитирования: Коркмазов М.Ю., Солодовник А.В., Коркмазов А.М., Ленгина М.А. Перспективы использования растительного препарата в сочетании с физическими методами при комплексной терапии хронического аденоидита. *Медицинский совет.* 2021;(18):19–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for using herbal preparation in combination with physical methods in complex therapy of chronic adenoiditis

Musos Yu. Korkmazov✉, <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>, Korkmazov74@gmail.com

Anna V. Solodovnik, <https://orcid.org/0000-0002-6271-5699>, anna-solodovnik@yandex.ru

Arsen M. Korkmazov, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, Korkmazov09@gmail.com

Maria A. Lengina, <https://orcid.org/0000-0002-8103-192X>, Danilenko1910@mail.ru

South Ural State Medical University; 64, Vorkovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Introduction. Importance of the search effective methods of treating chronic adenoiditis in children is associated with a high incidence and risk of developing complications. Treatment of chronic adenoiditis are described in the literature, but the advantages of any of them are inconclusive, which leads to the search for additional more progressive methods.

Objective. To increase the effectiveness of the treatment of chronic adenoiditis using complex therapy of non-drug methods in combination with the herbal preparation Tonsilgon N.

Materials and methods. Biochemical changes in lymphoid tissue were studied on biopsy material in 111 children with chronic adenoiditis, grade 3 adenoid hypertrophy, directed to planned surgical treatment. In the preoperative period, patients were divided into 4 groups: Group 1-control group, patients who received conventional methods of treatment; 2-study group, patients who additionally used low-frequency ultrasound irrigation of the nasal cavity and nasopharynx with photochromotherapy; The third group, patients who received the herbal preparation tonsilgon N (drops) as preoperative therapy; The fourth group study underwent low-frequency ultrasound irrigation of the nasal cavity and nasopharynx in combination with photochromotherapy and took the drug Tonsilgon N in an age-related dosage.

Results and discussion. When comparing the results of biochemical studies, an increase in the products of lipid peroxidation was noted in patients of the first group, which was regarded as a factor in the protracted course of the disease. The use of targeted phytonirring drugs in combination with low-frequency ultrasonic cavitation and photochromotherapy in complex therapy significantly modulates the processes of lipid peroxidation and can potentiate the antioxidant protection of cells.

Conclusion. Objective data were obtained for the first time on biochemical changes in lymphoid tissue for various methods of therapy indicate the prospects of using non-drug methods in combination with a herbal preparation in the complex therapy of chronic adenoiditis.

Keywords: chronic adenoiditis, phytotherapy, phytonirrig, photochromotherapy, low-frequency ultrasound, lipid peroxidation

For citation: Korkmazov M.Yu., Solodovnik A.A., Korkmazov A.M., Lengina M.A. Prospects for using herbal preparation in combination with physical methods in complex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из приоритетных направлений стратегии развития здравоохранения на ближайшие десятилетия, отмеченных Правительством РФ, является укрепление детского здоровья. В этой связи болезни лимфоглоточного кольца, занимая лидирующее место среди всех заболеваний в детской оториноларингологии, представляют наибольший интерес для практикующих врачей [1–3]. Так, согласно проведенным в начале текущего столетия исследованиям, встречаемость хронического аденоидита (ХА) у детей составляла от 37 до 50% с тенденцией ежегодного прироста [4]. В 2015 г. А.И. Крюков с соавт. опубликовали результаты анализа годовых отчетов по госпитальной реабилитации детей с лор-патологией в г. Москве, где лидирующее место заняла патология лимфоглоточного кольца, составлявшая 43,9%. Как отмечают авторы, наблюдается тенденция роста как острых, так и хронических воспалительных заболеваний лор-органов среди детей [5]. Несомненно, подобная эпидемиологическая ситуация диктует необходимость поиска более прогрессивных и современных методов диагностики и лечения лор-заболеваний у детей, в т. ч. патологии лимфоглоточного кольца, и разработки более эффективных профилактических программ [6–8].

Определенные вопросы, возникающие на этапах реабилитации детей с лор-патологией, связаны со сложностями принятия единой концепции в лечебной тактике, а также отсутствием утвержденных Минздравом России клинических рекомендаций [9, 10]. Существующие комплексы лечения детей с ХА, как правило, включают консервативные и хирургические методы лечения. В этом контексте, с учетом важной физиологической роли лимфоглоточного кольца в формировании иммунного статуса ребенка,

хирургические методы лечения, безусловно, должны быть строго ограничены и проводиться лишь по абсолютным показаниям [11–14]. Исходя из этого, большинство исследователей единогласны в том, чтобы сделать основным выбором лечения ХА комплексное консервативное воздействие, включающее медикаментозную и немедикаментозную терапию. С течением времени медикаментозные методы, постоянно совершенствуясь, укрепили целые направления лечения, среди которых особо выделяются антибактериальная, противовирусная, противовоспалительная, элиминационно-ирригационная и иммунокорригирующая терапия [15, 16]. При назначении медикаментозного лечения необходимо помнить о конституциональных особенностях пациентов детского возраста и более тщательно подходить к выбору лекарственных препаратов.

Существуют четыре основных требования, которым должны соответствовать лекарственные средства, применяемые у детей: высокая биодоступность, доказанная терапевтическая эффективность, отличная переносимость и безопасность применения [9]. Исходя из этих требований, наиболее перспективным направлением, по мнению различных авторов, является использование препаратов на основе растительного сырья, обладающих комплексным противовоспалительным, антисептическим, иммуномодулирующим, местным обволакивающим и анальгезирующим действием [17–21]. Всем вышеперечисленным условиям соответствует препарат Тонзилгон® Н («Бионорика», Германия), используемый в лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей и производимый в соответствии с уникальной концепцией Фитониринг®, обеспечивающей высокое качество, постоянство состава и эффективность каждой упаковки этого лекарственного средства. В литературе есть сведения об исследованиях *in vitro*, под-

тверждающие противовоспалительное воздействие препарата Тонзилгон® Н, которое проявляется угнетением в чрезмерной продукции ИЛ-8 и бета-дефензина-2 или ИЛ-1 [22]. Другие исследования (также *in vitro*) описывают модулирующее влияние Тонзилгона Н на отдельные параметры адаптивной и врожденной иммунной системы [23]. Нередко ХА сопровождаются хроническим воспалением небных миндалин, и в лечении таких пациентов врачи стараются добиться стабилизации антиоксидантной защиты, используя как медикаментозные, так и немедикаментозные методики; при этом стоит отметить, что и в этом контексте Тонзилгон® Н продемонстрировал свои позитивные возможности [24, 25]. Интересной представляется положительная эффективность приема препарата, показанная в исследовании оценки эффективности лечения детей с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей (ВДП) и ОРВИ [26]. Как видно из небольшого экскурса, имеется достаточное количество исследований по изучению эффективности препарата Тонзилгон® Н в лечении воспалительных заболеваний лор-органов. В то же время имеется ограниченное число сведений о его эффективности в лечении хронического аденоидита и отсутствуют данные об оценке уровня оксидативного стресса, являющегося одним из ключевых моментов в поддержании хронического воспаления в самой лимфоидной ткани.

При принятии решения по проведению санационных мероприятий с целью уменьшения активности воспалительного процесса в аденоидных вегетациях необходимо учитывать, что у большинства детей с наличием гипертрофии аденоидов при гистологическом исследовании в лимфоаденоидной ткани выявляются признаки хронического воспалительного процесса [27]. Для разрешения этой проблемы необходимо внедрение дополнительных методов лечения, например немедикаментозных, как показывают литературные источники по лечению ХА, наименее изучены именно они. Не уступая в преимуществе медикаментозному, физиотерапевтическое лечение оправдывает свою приоритетность в комплексной терапии хронических заболеваний лимфоидного кольца. Кроме того, в ответ на физическое воздействие не развиваются аллергические реакции и привыкание, оно малоинвазивно, высокотехнологично и не нарушает локальный микробиом слизистых оболочек [27–30]. Как правило, в лечении ХА применяют физиотерапевтическое воздействие в монорежиме или комбинируют, например, УВЧ, СВЧ, диатермию проводят через шейное сплетение, заушные, задние шейные и затылочные лимфатические узлы, а тубус-кварцем или гелий-неоновым лазерным излучением облучают непосредственно аденоидную ткань на задней стенке глотки эндоназально и т.д. [2, 12]. В этом контексте к одним из перспективных методов физического воздействия относится низкочастотная ультразвуковая (НУЗ) кавитация в сочетании с фотохромотерапией (ФХТ)¹ [31]. Ранее в проведенных исследованиях была доказана способность низкочастотного ультразвукового орошения полости носа и носоглотки (НУЗ) и ФХТ значи-

тельно уменьшать микробную обсемененность при воздействии на слизистую оболочку носоглотки при хроническом аденоидите². Рядом авторов доказана терапевтическая эффективность светового излучения в красном и синем диапазонах световых волн [30]. Все вышесказанное и другие проблемные вопросы практической оториноларингологии целенаправленно преподаются на практических занятиях студентам и ординаторам, а также на курсах повышения квалификации врачам [32]. Тем не менее до сих пор методы оценки эффективности проводимой терапии, описываемые в литературных источниках, так или иначе ограничены. Связано это, прежде всего, с отсутствием информации о патофизиологических изменениях в самой ткани носоглоточной миндалины в ответ на различные методы лечения, а оценка эффективности терапии основывается лишь на показателях периферической крови, смывов из носоглотки, мазков из полости носа, что, в свою очередь, не дает полной оценки тяжести воспалительного процесса ХА [33, 34]. Складывающаяся таким образом ситуация обосновывает необходимость поиска и внедрения более прогрессивных и современных методов лечения.

Цель работы: оценить эффективность лечения хронического аденоидита с использованием лекарственного растительного препарата Тонзилгон® Н в комбинации с физическими методами воздействия, такими как низкочастотное ультразвуковое орошение полости носа и носоглотки и фотохромотерапия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На клинических базах (ГАУЗ ОТКЗ ГКБ №1, Клиника ЮУГМУ) Южно-Уральского государственного медицинского университета проведено исследование 111 детей в возрасте от 3 до 15 лет с диагнозом «хронический аденоидит» и с 3-й степенью гипертрофии аденоидных вегетаций. Верификация степени гипертрофии и наличие хронического воспалительного процесса подтверждались данными оториноларингологического осмотра и жалоб пациентов, дополнительными общеклиническими и лабораторными исследованиями (эндоскопия лор-органов, риноцитограммы, ОАК, иммунограммы и т.д.). По данным анамнеза, все дети получили 2–3 курса консервативной терапии без положительной динамики. С наличием абсолютных показаний они были направлены на плановое оперативное лечение.

При постановке степени гипертрофии аденоидов руководствовались международной классификацией (по МКБ-10 – J35). Всем пациентам проводилась консервативная плановая предоперационная подготовка согласно клиническим рекомендациям, которая ставила перед собой основную задачу – уменьшение активности воспалительного процесса в гипертрофированных аденоидных вегетациях. Из исследования были исключены пациенты без санации полости рта, с соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации, а также иммунокомпрометированные.

¹ Хаммад, Ийад Ахмад Махмуд. Применение фотохромотерапии в комплексном лечении хронического тонзиллита: дис... канд. мед. наук: 14.00.04. СПб.; 2006. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/primenenie-fotokhromoterapii-v-kompleksnom-lechenii-khronicheskogo-tonzillita-0>.

² Архандеев А.В. Эффективность ультразвуковой терапии аппаратом УЗОЛ-1 в комплексном лечении хронических аденоидитов: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.04. Оренбург; 2000. Режим доступа: <https://disus.ru/r-meditsina/426441-1-effektivnost-ultrazvukovoy-terapii-apparatom-uzol-1-kompleksnom-lechenii-hronicheskikh-adenoiditov.php>.

Все пациенты в начале предоперационного периода, составлявшего 10 дней, методом простой рандомизации с использованием конвертов были разделены на 4 группы: одну – контрольную и три – лечебных: 1-я группа ($n = 32$), контрольная, включала детей, получавших весь предоперационный период стандартную схему лечения в виде ирригаций полости носа и носоглотки 0,9%-ным физиологическим раствором 2 раза в день 10 дней; 2-й группе детей ($n = 27$) проводилось стандартное лечение в сочетании с низкочастотной ультразвуковой терапией полости носа и носоглотки в комплексе с фотохромотерапией курсом 10 процедур; 3-я группа детей ($n = 24$) получала в предоперационном периоде монотерапию растительным лекарственным препаратом Тонзилгон® Н (капли) в возрастной дозировке согласно инструкции (детям от 3 до 6 лет – по 10 капель 3 р/д, детям старше 6 лет – по 15 капель 3 р/д) в течение 10 дней; 4-я группа ($n = 28$) детей получала комбинированное лечение – низкочастотное ультразвуковое орошение полости носа и носоглотки в сочетании с фотохромотерапией и одновременным приемом препарата Тонзилгон® Н (капли) в возрастной дозировке в течение 10 дней.

В предоперационном периоде мы использовали аппарат сочетанного воздействия ультразвуковой кавитации со встроенным светодиодным комплексом для проведения курса фотохромотерапии «УЗОЛ-01 “Ч” КАВИТАР Фотохром», как наиболее прогрессивное, высокоэффективное и безопасное физиотерапевтическое оборудование. Выбор указанной аппаратуры связан с ее уникальной возможностью вызывать важные лечебные эффекты, например стабилизацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в системе клеточных структур (внеклеточные, внутриклеточные) [24, 32]. Основу получаемого физиотерапевтического эффекта НУЗ-терапии составляют заложенные в аппаратуру физические параметры: частота 28,4 кГц, амплитуда 5–70 мкм. Концептуальное решение технического вопроса сводится к возможности за единицу времени подвести большую механическую энергию ультразвуковых колебаний как в продольном, так и в поперечном направлении, от оси ультразвукового концентратора к малому объему жидкости. При этом аппаратура работает в режиме резонанса. Это приводит к образованию биологически активных веществ, новых свободнорадикальных соединений, изменению pH, активации окислительно-восстановительных процессов, которые в конечном итоге отражают биохимическую конформацию аденоидной ткани. Физические параметры, заложенные в ФХТ (механические, химические, тепловые и т. д.), запускают биологические и физико-химические реакции и напрямую зависят от физических характеристик. Мы использовали длину волны монохроматического светового излучения 0,630 нм (видимый красный), поскольку указанная длина проникает в глубину ткани на 9–12 мм, мощность излучения при этом составляла (P_{max}) 800 мВт.

Технически НУЗ-кавитационное орошение полости носа и носоглотки проводили 0,9%-ным физиологическим раствором. Струя озвученной жидкости направлялась по дну полости носа бесконтактно, прерывно, с экспозицией пять минут. По окончании этой процедуры с эндоназаль-

ным подведением световода максимально близко к гипертрофированной глоточной миндалине производили ФХТ в непрерывном режиме продолжительностью 3 мин в каждую половину носа. Количество процедур – 10.

Говоря о растительном лекарственном препарате Тонзилгон® Н, необходимо отметить его востребованность в лечении и профилактике воспалительных заболеваний лимфоглоточного кольца Пирогова – Вальдейера, особенно у часто болеющих детей (ЧБД).

Как указано в инструкции по применению препарата и литературных источниках, Тонзилгон® Н обладает антисептическим, противовоспалительным и противоотечным, иммуномодулирующим действием, а также местным анальгезирующим/обволакивающим эффектом [1, 6, 9, 15]. Описываемое многообразие полезных свойств препарата обусловлено тщательно подобранными компонентами лекарственных растений: корень алтея лекарственного, кора дуба, трава хвоща обыкновенного, одуванчика лекарственного и тысячелистника обыкновенного, цветки ромашки аптечной и листья грецкого ореха. Так, например, неспецифическую резистентность организма стимулируют активные компоненты, входящие в состав ромашки, хвоща и алтея, за счет потенцирования фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов. Противовоспалительный и противоотечный эффект в воспаленных слизистых оболочках дыхательных путей оказывают флавоноиды, полисахариды и эфирные масла, содержащиеся в цветках ромашки, тысячелистника, корнях алтея, а также полифенолы коры дуба. Танины, содержащиеся в коре дуба, тысячелистнике и грецком орехе, дополнительно проявляют противовоспалительную и противовирусную активность, препятствуют формированию биопленок. В исследовании Тонзилгон® Н применялся в возрастных дозировках согласно инструкции по медицинскому применению: детям от 3 до 6 лет – по 10 капель внутрь, детям старше 6 лет – по 15 капель внутрь 3 раза в день. Курс лечения или предоперационной подготовки составил 10 дней.

Динамику клинических симптомов (ночной храп, затруднение носового дыхания, выделения из носа и стекание слизи в носоглотку, слабость, быстрая утомляемость и т. д.) в ходе исследования изучали на основании предъявляемых жалоб и данных оториноларингологического осмотра. Ежедневно проводили оценку динамики показателей эндоскопических признаков: уменьшение размера глоточной миндалины и отека слизистой оболочки полости носа, состояние глоточных отверстий слуховых труб, изменение размеров глоточной миндалины по отношению к хоанам, наличие патологического отделяемого и т. д. Клиническую оценку полученных данных проводили до начала лечения и на десятые сутки.

По 10-балльной (отсутствие симптомов – 0 баллов, максимально выраженные симптомы – 10 баллов) визуально-аналоговой шкале (ВАШ) с помощью родителей пациентов оценивали субъективные жалобы. По общепринятой методике 1–3 балла по шкале ВАШ соответствовали легкой степени заболевания, 3–7 баллов – средней, а 7–10 баллов – тяжелой степени заболевания. Оценка результатов инструментального осмотра врачи проводили по 4-балльной шкале, где отсутствие воспалительных про-

явлений со стороны носоглотки соответствовало 0 баллов, незначительные воспалительные проявления – 1 баллу, воспалительные проявления умеренной выраженности – 2 баллам, а 3 баллам соответствовали выраженные проявления в виде сохраняющейся гиперемии и отека, слизистого или слизисто-гнояного отделяемого из полости носа и носоглотки и т. д. При эндоскопическом осмотре глоточной миндалины размеры гипертрофии также оценивали по балльной системе, где первая степень гипертрофии оценивалась в 1 балл, вторая степень – в 2 балла и, соответственно, третья степень – в 3 балла. По аналогичной схеме, в дополнение к исследованию проходимости слуховых труб и тимпанометрии, проводили балльную оценку наличия дисфункции слуховых труб.

Предварительно было получено одобрение исследования этическим комитетом ФГБОУ ВУ ЮУГМУ Минздрава России. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки, 1964 г.). В соответствии с приказом МЗ РФ от 19.07.2003 г. №266, приказом Росздравнадзора от 17.10.2006 г. №2325-Пр/06 от родителей/законных представителей детей было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

По констатированным абсолютным показаниям всем пациентам после окончания подготовительного курса лечения, эффективность которого и являлась предметом изучения, была выполнена шейверная аденотомия. Операцию выполняли под общей анестезией с эндоскопическим контролем и предварительным взятием биопсии. Часть фрагментов биопсийного материала подвергалась морфологическим, а другая часть – биохимическим исследованиям: определение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ: диеновые конъюгаты, кето-диены и сопряженные триены, шиффовы основания), окислительной модификации белков, иммуноферментный анализ и т. д. В данной статье представлены результаты исследования только продуктов ПОЛ. Выбранные фрагменты биопсийного материала отмывали и после взвешивания гомогенизировали. Для гомогенизации материала использовали 0,1%-ный натрий-фосфатный буферный раствор с pH = 7,4, содержали в 0,1%-ном растворе ЭДТА. Готовые гомогенаты хранили в низкотемпературном морозильнике Forma Model 900 Series (Thermo Fisher Scientific, США). Температура -70 °C.

Экстракционно-спектрофотометрическим методом определяли в полученных образцах содержание продуктов ПОЛ [33]. По показателям оптической плотности на спектрофотометре СФ-2000 определяли относительные уровни первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в расчетных соотношениях: E_{278}/E_{220} , E_{232}/E_{220} и E_{400}/E_{220} единиц окислительного индекса [34].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета программ SPSS Statistics 17.0 на персональном компьютере. Результаты обрабатывались общепринятыми методами дескриптивной статистики и выражались в виде среднеарифметической (M) и ее стандартной ошибки (m), медианы и интерквартильного диапазона (Me; 25%-ный квартиль –

75%-ный квартиль). Использовали непараметрические критерии Манна – Уитни. Различия между исследуемыми группами признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью работы, как указывалось выше, являлось определение в биопсийных тканях аденоидных вегетаций оперированных детей с ХА биохимических изменений в ответ на различные методы лечения. Полученные результаты отражены в *табл. 1*.

Подобное исследование проведено впервые. Сопоставление и анализ полученных данных с результатами выраженности жалоб представлен в *табл. 2*. Динамика клинических и эндоскопических симптомов на фоне проводимой терапии представлена на *рис. 1, 2*.

Данные *табл. 1* показывают статистически достоверную разницу в преобладании во 2-й и 4-й группах исследования первичных и вторичных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов) по сравнению с контрольной группой, что может говорить об активно протекающих воспалительных процессах в тканях аденоидных вегетаций. Конечные же продукты ПОЛ – шиффовы основания, являющиеся необратимыми и показывающие тяжесть воспалительной реакции, в этих группах одинаковые, что характеризует ограничение проявлений окислительного стресса, приводя к снижению длительности воспалительного процесса. Значимым в нашем исследовании явилось снижение уровня шиффовых оснований в 4-й группе с применением в лечении НУЗ, ФТХ и растительного препарата Тонзилгон® Н, что свидетельствует о потенцировании лечебного эффекта в терапии хронического аденоидита.

Данные *табл. 2* показывают уменьшение выраженности симптомов затрудненного носового дыхания, выделений из полости носа, утреннего и ночного кашля, нарушения дневной активности ребенка во всех группах исследования, где проводилось лечение. Наилучшие показатели отмечаются у детей, которым проводилась комбинированная терапия НУЗ в сочетании с ФТХ на фоне приема препарата Тонзилгон® Н, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии в лечении хронического аденоидита у детей.

Согласно данным, отображающим клиническую картину (*рис. 1*), наилучшие показатели получены при применении схемы лечения НУЗ, ФТХ, Тонзилгон® Н. Так, носовое дыхание и выделения из полости носа уменьшились по сравнению с контрольной группой в 2,2 раза. Во 2-й группе, где применялся НУЗ и ФТХ, клинические показатели улучшились в 1,5 раза, в 3-й группе исследования с использованием в терапии растительного препарата Тонзилгон® Н улучшение отмечено в 1,6 раза.

Динамика эндоскопических признаков (отек слизистой оболочки носа, размер глоточной миндалины, взаимоотношения глоточной миндалины с хоанами и глоточными отверстиями слуховых труб, наличие патологического отделяемого) приведена на *рис. 2*. Наилучшие показатели получены во 2-й и 4-й группах исследования, где достигнуто уменьшение признаков воспаления аденоидных вегетаций в 1,7 и 2 раза соответственно.

● **Таблица 1.** Показатели перекисного окисления липидов

● **Table 1.** Indicators of lipid peroxidation

Показатели	1-я группа (контрольная), n = 32	2-я группа (НУЗ, ФТХ), n = 27	3-я группа (Тонзилгон Н), n = 24	4-я группа (НУЗ, ФТХ, Тонзилгон Н), n = 28
Диеновые конъюгаты (гептановая фаза), е.о.и.	1,16 (1,00–1,28) 0,14–1,57	1,19 (1,04–1,28)* 0,90–1,43	1,17 (1,02–1,27) 0,54–1,43	1,19 (1,05–1,24)* 0,87–1,55
Кетодиены и сопряженные триены (гептановая фаза), е.о.и.	0,17 (0,14–0,21) 0,11–0,32	0,14 (0,13–0,21)* 0,12–0,29	0,16 (0,14–0,22) 0,12–0,30	0,15 (0,12–0,24)* 0,13–0,33
Шиффовы основания (гептановая фаза), е.о.и.	0,03 (0,21–0,72) 0,01–0,09	0,03 (0,02–0,04)* 0,01–0,1	0,03 (0,17–0,68) 0,01–0,08	0,02 (0,02–0,04)* 0,01–0,12
Диеновые конъюгаты (изопропанольная фаза), е.о.и.	0,69 (0,61–0,79) 0,38–1,01	0,71 (0,68–0,80)* 0,57–0,99	0,69 (0,61–0,80) 0,41–0,97	0,72 (0,67–0,81)* 0,43–0,94
Кетодиены и сопряженные триены (изопропанольная фаза), е.о.и.	0,30 (0,27–0,36) 0,05–0,97	0,32 (0,25–0,39)* 0,19–0,43	0,31 (0,29–0,38) 0,11–0,82	0,32 (0,23–0,35)* 0,17–0,41
Шиффовы основания (изопропанольная фаза), е.о.и.	0,03 (0,01–0,04) 0,01–0,05	0,03 (0,02–0,04)* 0,01–0,26	0,03 (0,01–0,04) 0,01–0,17	0,02 (0,01–0,03)* 0,01–0,24

Примечание. В числителе указана медиана (Me), в скобках интерквартильный диапазон (25–75% квантили), в знаменателе – минимальное и максимальное значения; различия достоверны: *p < 0,05; Количество продуктов ПОЛ выражено в единицах индекса окисления (е.о.и.).

● **Таблица 2.** Динамика выраженности жалоб (в баллах) в процессе терапии

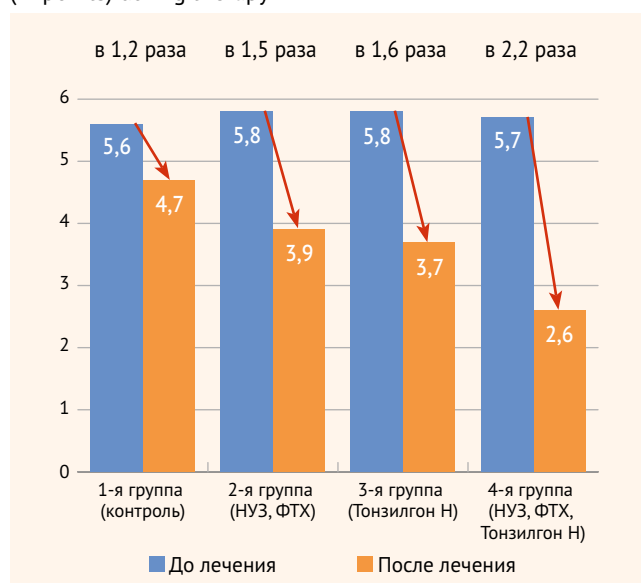
● **Table 2.** Dynamics of the severity of complaints (in points) during therapy

Признак	1-я группа (контрольная), n = 32		2-я группа (НУЗ, ФТХ), n = 27		3-я группа (Тонзилгон Н), n = 28		4-я группа (НУЗ, ФТХ, Тонзилгон Н), n = 27	
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
Затрудненное носовое дыхание	6,96	6,58	6,75	4,7**	6,83	5,34 *	6,28	3,4**
Храп во сне	5,57	5,9	5,76	4,9*	5,41	4,8*	5,23	4,6*
Выделения из полости носа	5,14	5,2	4,78	3,1**	4,92	2,68**	4,81	2,5**
Выраженность утреннего и ночного кашля	3,6	3,7	3,4	2,9*	3,7	2,4**	3,4	3,1*
Нарушение дневной активности ребенка	5,6	5,3	6,1	5,8	5,8	4,3	5,7	3,5*
Нарушение дыхания ночью (апноэ, беспокойный сон)	2,95	3,1	2,21	1,7*	2,34	1,92*	1,95	1,6*

Примечание. Указано среднее арифметическое значение, выраженное в баллах; различия достоверны: *p < 0,05; **p < 0,025.

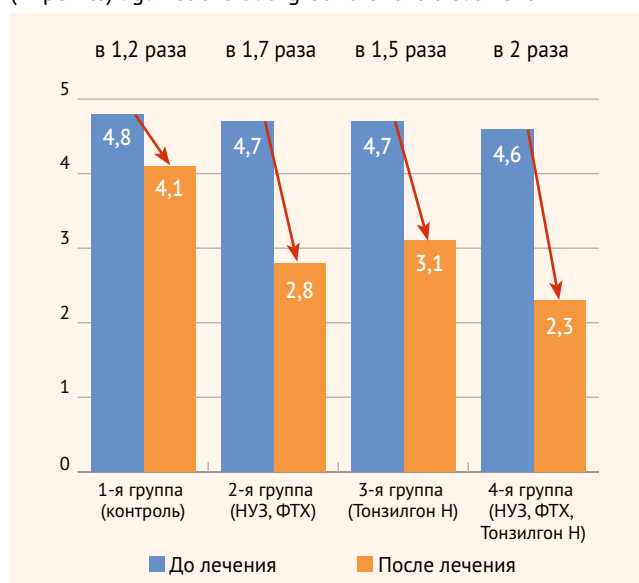
● **Рисунок 1.** Динамика выраженности клинических симптомов (в баллах) в процессе терапии

● **Figure 1.** Dynamics of the severity of clinical symptoms (in points) during therapy



● **Рисунок 2.** Динамика выраженности эндоскопических симптомов (в баллах) на фоне проведенного лечения

● **Figure 2.** Dynamics of the severity of endoscopic symptoms (in points) against the background of the treatment



Исходя из вышеприведенных данных, можно сделать следующие выводы: проведенное исследование демонстрирует, что у пациентов с хроническим аденоидитом в ткани аденоидных вегетаций преобладают процессы перекисного окисления липидов, что может быть как отражением, так и причиной более тяжелого течения заболевания. Считаем логичным, что поддержание хронического воспалительного процесса в ткани глоточной миндалины обусловлено кумуляцией продуктов свободнорадикального окисления липидов. Обладая цитотоксическими свойствами и накапливаясь в тканях, свободные радикальные соединения приводят к снижению уровня резервно-адапционного потенциала. Клинически это выражается частым рецидивирующим течением хронического аденоидита у детей. При игнорировании или некорректном ведении пациентов это приводит к формированию группы часто болеющих детей.

Полученные данные указывают на широкие возможности использования в лечебной тактике хронического аденоидита как медикаментозных, так и немедикаментозных методов воздействия, направленных на оптимизацию свободнорадикального окисления в тканях аденоидных вегетаций.

В данном исследовании впервые показана эффективность использования ультразвуковой кавитации в сочетании с монохроматическим светом и применением рас-

тительного препарата Тонзилгон® Н. На основании оценки оксидативного стресса непосредственно в тканях аденоидных вегетаций при хроническом аденоидите у детей отмечено снижение необратимых продуктов ПОЛ, что уменьшает уровень повреждения в тканях и снижает тяжесть течения заболевания.

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные клинические данные, а именно положительная динамика эндоскопических признаков (уменьшение отека слизистой оболочки полости носа, патологического отделяемого в носоглотке, признаков воспаления в 1,7–2 раза, размеров глоточной миндалины относительно хоан и глоточных отверстий слуховых труб), указывают на эффективность проводимой терапии хронического аденоидита у детей. Объективное подтверждение стабилизации процессов перекисного окисления липидов в тканях аденоидных вегетаций, являясь в определенном смысле предиктором уменьшения хронического воспаления и тяжести клинического течения, позволит во многих случаях отказаться от аденотомии.



Поступила / Received 10.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2021

Принята в печать / Accepted 10.10.2021

Список литературы

- Карпова Е.П., Тулунов Д.А. О роли различных этиологических факторов в развитии хронической патологии носоглотки у детей. *Лечащий врач*. 2013;(1):50–54. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435598>.
- Пальчун В.Т. (ред.). *Оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1024 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437469.html>.
- Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. *Детская оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001. 432 с. Режим доступа: <http://www.bookshare.net/books/med/bogomolskiy-mr/2002/files/detskayaotorinolaringooliya2002.pdf>.
- Вавилова В.П., Гаращенко Т.И., Перевощикова Н.К., Богомилский М.Р., Грабовщинер А.Я. *Квантовая терапия в комплексном лечении часто болеющих детей с хроническим аденоидитом*. М.: МИЛТА-ПКП ГИТ; 2009. 151 с. Режим доступа: <https://rikta.ru/metodichki/adenoid.pdf>.
- Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Захарова А.Ф., Хамзалиева Р.Б., Рынков Д.А. Структура заболеваемости детей с госпитальной патологией ЛОР-органов по результатам мониторинга детских стационаров Москвы. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(4):65–68. <https://doi.org/10.17116/otorinol201580465-68>.
- Гаращенко Т.И. Затрудненное носовое дыхание у детей: диагностика и принципы лечения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2008;87(5):69–75. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/294/2008_5_2207.pdf.
- Ильинский С.Е., Михайлов М.Г. Диагностика и лечение хронических воспалительных заболеваний носоглотки у взрослых. *Российская ринология*. 2010;18(3):43–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22996405>.
- Карпова Е.П., Бурлакова К.Ю. Профилактический подход в лечении хронического аденоидита у детей. *Лечащий врач*. 2017;(9):26. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/09/15436801>.
- Овчинников А.Ю., Мирошников Н.А. Современный подход к лечению аденоидита. *Медицинский совет*. 2016;(18):34–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-34-37>.
- Вавилова В.П., Чернюк О.С., Караульнова Т.А., Тарасов Н.И. Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоидного кольца. *Лечащий врач*. 2011;(6):1–4. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/06/15435224>.
- Богомилский М.Р. Аденоиды. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):61–64. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/downloads/ru/030042-46682013314>.
- Пискунова А.С. Современные возможности терапии аденоидных вегетаций в педиатрической практике. *Практика педиатра*. 2019;(2):24–27. Режим доступа: <https://medi.ru/pp/2019/03/15617>.
- Козлов В.С., Шиленкова В.В., Карпов В.А. (ред.). *Аденоиды. Консервативное и хирургическое лечение*. М.: Полиграфист и издатель; 2009. 172 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19552117>.
- Valtonen H.J., Blomgren K.E., Qvarnberg Y.H. Consequences of adenoidectomy in conjunction with tonsillectomy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;53(2):105–109. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(00\)00312-8](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(00)00312-8).
- Чистякова В.Р. Аденоиды. В: Пальчун В.Т. (ред.). *Оториноларингология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. С. 516–520.
- Коркмазов М.Ю., Зырянова К.С. Обоснование применения антиоксидантной терапии при патологии лимфаденоидного глоточного кольца. *Вестник оториноларингологии*. 2013;(5):176–177. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21569250>.
- Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(2):56–63. <https://doi.org/10.17816/RCF15256-63>.
- Коркмазов М.Ю., Зырянова К.С., Белошангин А.С. Оценка клинической эффективности фитотерапевтического лекарственного препарата в лечении и профилактике рецидивов острых риносинуситов у детей г. Челябинска. *Медицинский совет*. 2016;(7):90–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93>.
- Рязанцев С.В., Будковская М.А. Современный взгляд на применение фитотерапии в послеоперационном периоде. *Российская ринология*. 2007;(1):54–59. <https://doi.org/10.17116/rosrino201725154-59>.
- Рязанцев С.В., Захарова Г.П., Дроздова М.В. Синупрет в оториноларингологии. *РМЖ*. 2003;(5):205–257. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sinupret_v_otorinolaringologii.
- Hostanska K., Melzer J., Amon A., Saller R. Suppression of interleukin (IL)-8 and human beta defensin-2 secretion in LPS-and/or IL-1-stimulated airway epithelial A549 cells by a herbal formulation against respiratory infections (BNO 1030). *J Ethnopharmacol*. 2011;134(2):228–233. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.12.006>.
- Pahl A. Imupret modulates the innate and adaptive immune system parameters in vitro. *Planta Med*. 2009;75(09):1200. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1235005>.
- Коркмазов М.Ю. Хронические тонзиллиты и анализ физических методов воздействия. *Вестник оториноларингологии*. 2006;(5):299–300. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36259420>.
- Фейзуллаев Э.Ф., Карпова Е.П., Байкова В.Н. Особенности системы антиоксидантной защиты и ее коррекция у детей с хроническим тонзиллитом. *РМЖ*. 2009;17(4):303–307. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_sistemy_antioksidantnoy_zaschity_i_ee_korrekcija_u_detey_s_hronicheskim_tonzillitom.
- Вавилова В.П., Абрамов-Соммарива Д., Стайндл Г., Воннеманн М., Рыжова Е.Г., Русова Т.В. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России.

- PMЖ. 2017;(5):350–358. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Klinicheskaya_effektivnosty_i_perenosimosty_preparata_Tonzilgon_N_pri_lechenii_recidiviruyuschiy_infekciy_vernhny_dyhatelynyh_putey_u_detey_neintervencionnoe_issledovanie_v_Rossii.
26. Быкова В.П., Бруевич О.А., Паюшина О.В. Аденоиды и аденоидиты в физиологии и патологии детского возраста. *Архив патологии*. 2007;69(4):50–56. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9554805>.
 27. Кормазов М.Ю. Биорезонанс. Основные принципы биорезонансной и электромагнитной терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(2):59–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10334405>.
 28. Шетинин С.А., Гизингер О.А., Кормазов М.Ю. Клинические проявления и дисфункции иммунного статуса у детей с хроническим аденоидитом и методы их коррекции с использованием озонотерапии. *Российский иммунологический журнал*. 2015;(3–1):255–257. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
 29. Кормазов М.Ю., Ленгина М.А., Кормазов А.М. Биохимические показатели характера оксидативного стресса в зависимости от проводимой послеоперационной терапии у пациентов, перенесших внутриносые хирургические вмешательства. *Наука и практика в оториноларингологии*. 2016;33–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636512>.
 30. Кормазов А.М., Кормазов М.Ю. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018;(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
 31. Кормазов М.Ю., Кормазов А.М. Отдельные объективные показатели носового дыхания в лечении вазомоторного ринита у детей с применением фотохромотерапии. В: *Наука и практика в оториноларингологии: материалы XV Российского конгресса оториноларингологов*. Москва, 8–9 ноября 2016 г. М.: Нью Терра; 2016. С. 31–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636508>.
 32. Кормазов М.Ю., Зырянова К.С., Дубинец И.Д., Корнова Н.В. Оптимизация педагогического процесса на кафедре оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(1):82–85. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>.
 33. Терскова Н.Б., Боброва С.В., Мельников М.Н., Титова Н.М. Биохимические основы патологического процесса при хроническом аденоидите у детей и динамика на фоне терапевтической коррекции. *Российская ринология*. 2006;(4):12–17. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9433833>.
 34. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*. 1989;35(1):127–131. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21854857>.
-
- ## References
1. Karpova E.P., Tulupov D.A. The role of various etiological factors in the development of chronic nasopharyngeal pathology in children. *Lechaschi Vrach*. 2013;(1):50–54. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435598>.
 2. Palchun V.T. (ed). *Otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 1024 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437469.html>.
 3. Bogomilskii M.R., Chistyakova V.R. *Pediatric otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2001. 432 p. (In Russ.) Available at: <http://www.bookshare.net/books/med/bogomilskiy-mr/2002/files/detskayaotorinolaringooliya2002.pdf>.
 4. Vavilova V.P., Garashchenko T.I., Perevoshchikova N.K., Bogomilskiy M.R., Grabovshchiner A.Ya. *Quantum therapy in the complex treatment of frequently ill children with chronic adenoiditis*. Moscow: MILTA-PPK GIT; 2009. 151 p. (In Russ.) Available at: <https://rikta.ru/metodichki/adenoid.pdf>.
 5. Kryukov A.I., Ivailov A.Yu., Zakharova A.F., Khamzalieva R.B., Rynkov D.A. The structure of childhood diseases in the patients presenting with hospital-acquired ENT pathology estimated based on the results of monitoring children's hospitals in Moscow. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015;80(4):65–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580465-68>.
 6. Garashchenko T.I. Labored nasal breathing in children: diagnosis and principles of treatment. *Pediatr. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatr.* 2008;87(5): 69–75. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/294/2008_5_2207.pdf.
 7. Ilinskiy S.E., Mikhailov M.G. Diagnosis and treatment of chronic inflammatory diseases of the nasopharynx in adults. *Rossiiskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2010;18(3):43–44. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22996405>.
 8. Karpova E.P., Burlakova K.Yu. Preventive approach in the treatment of chronic adenoiditis in children. *Lechaschi Vrach*. 2017;(9):26. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436801>.
 9. Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A. Modern approach to therapy of adenoiditis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(18):34–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-34-37>.
 10. Vavilova V.P., Chernyuk O.S., Karaul'nova T.A., Tarasov N.I. New ways of influencing local protection factors in children with lymphopharyngeal ring pathology. *Lechaschi Vrach*. 2011;(6):1–4. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/06/15435224>.
 11. Bogomilsky M.R. Adenoids. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(3):61–64. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/downloads/ru/030042-4668201314>.
 12. Piskunova A.S. Modern possibilities of therapy of adenoid vegetations in pediatric practice. *Praktika pediatra = Paediatric Practice*. 2019;(2):24–27. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/pp/2019/03/15617>.
 13. Kozlov V.S., Shilenkova V.V., Karpov V.A. *Adenoids. Conservative and surgical treatment*. Moscow: Poligrafist i izdatel; 2009. 172 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19552117>.
 14. Valtonen H.J., Blomgren K.E., Qvarnberg Y.H. Consequences of adenoidectomy in conjunction with tonsillectomy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;53(2):105–109. [https://doi.org/10.1016/S0165-5876\(00\)00312-8](https://doi.org/10.1016/S0165-5876(00)00312-8).
 15. Chistyakova V.R. Adenoids. In: Palchun V.T. (ed). *Otorhinolaryngology: national leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. pp. 516–520. (In Russ.)
 16. Kormazov M.Yu., Zyryanova K.S. Rationale for the use of antioxidant therapy in pathology of the lymphadenoid pharyngeal ring. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;(5):176–177. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21569250>.
 17. Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapolskii V.P., Yatmanov A.N., Shabanov P.D. Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/RCF15256-63>.
 18. Kormazov M.Y., Zyryanova K.S., Beloshangin A.S. Evaluation of the clinical efficacy of a phytotherapeutic drug in the treatment and prevention of recurring acute rhinosinusitis in children of Chelyabinsk. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(7):90–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93>.
 19. Ryazantsev S.V., Budkovaya M.A. Current view of the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2007;(1):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201725154-59>.
 20. Ryazantsev S.V., Zakharova G.P., Drozdova M.V. Sinupret in otorhinolaryngology. *RMJ*. 2003;(5):205–257. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sinupret_v_otorinolaringologii.
 21. Hostanska K., Melzer J., Amon A., Saller R. Suppression of interleukin (IL)-8 and human beta defensin-2 secretion in LPS-and/or IL-1-stimulated airway epithelial A549 cells by a herbal formulation against respiratory infections (BNO 1030). *J Ethnopharmacol*. 2011;134(2):228–233. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.12.006>.
 22. Pahl A. Impure modulates the innate and adaptive immune system parameters in vitro. *Planta Med*. 2009;75(09):J200. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1235005>.
 23. Kormazov M.Yu. Chronic tonsillitis and analysis of physical methods of exposure. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2006;(5): 299–300. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36259420>.
 24. Feyzullayev E.F., Karpova Ye.P., Baykova V.N. Peculiarities of the antioxidant defense system and its correction in children with chronic tonsillitis. *RMJ*. 2009;17(4):303–307. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_sistemy_antioksidantnoy_zaschity_i_ee_korrekciiya_u_detey_s_hronicheskimi_tonzillitami.
 25. Vavilova V.P., Abramov-Sommariva D., Steindl H., Wonnemann M., Ryzhova E.G., Rusova T.V. et al. Clinical effectiveness and tolerability of Tonzilgon®N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia. *RMJ*. 2017;(5):350–358. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Klinicheskaya_effektivnosty_i_perenosimosty_preparata_Tonzilgon_N_pri_lechenii_recidiviruyuschiy_infekciy_vernhny_dyhatelynyh_putey_u_detey_neintervencionnoe_issledovanie_v_Rossii.
 26. Bykova V.P., Bruevich O.A., Payushina O.V. Adenoids and adenoiditis in the physiology and pathology of 50 childhoods. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*. 2007;69(4):50–56. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9554805>.
 27. Kormazov M.Yu. Bioresonance. Main principles of bioresonance and electromagnetic therapy. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2008;(2):59–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10334405>.
 28. Shchetinin S.A., Gizinger O.A., Kormazov M.Yu. Clinical manifestations and dysfunctions of the immune status in children with chronic adenoiditis and methods of their correction using ozone therapy. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2015;(3–1):255–257. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
 29. Kormazov M.Yu., Lengina M.A., Kormazov A.M. Biochemical parameters of the nature of oxidative stress depending on the postoperative therapy in patients who underwent intra-nasal surgical interventions. *Nauka i praktika v otorinolaringologii = Science and Practice in Otorhinolaryngology*. 2016;33–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636512>.
 30. Kormazov A., Kormazov M. Methods of correction of the functional infringements of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the multiple shell of the nose region with use of ultrasound cavitation. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2018;(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
 31. Kormazov M.Yu., Kormazov A.M. Some objective indicators of nasal breathing in the treatment of vasomotor rhinitis in children with the use of pho-

- tochromotherapy. In: *Science and Practice in Otorhinolaryngology: materials of the XV Russian Congress of Otorhinolaryngologists*. Moscow, 8–9 November 2016. Moscow: Nyu Terra; 2016, pp. 31–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636508>.
32. Korkmazov M.Yu., Zyrianova K.S., Dubinets I.D., Kornova N.V. Optimization of the pedagogical process at the department of otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii* = *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2014;(1):33–35. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>.
 33. Terskova T.V., Bobrova S., Melnikova M., Tltova N. Biochemical background of the chronic adenoiditis in children and its dynamics under conservative therapy. *Rossiiskaya rinologiya* = *Russian Rhinology*. 2006;(4):12–17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9433833>.
 34. Volchegorskii I.A., Nalimov A.G., Yarovinskii B.G., Lifshits R.I. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts. *Voprosy meditsinskoj khimii* = *Problems of Medical Chemistry*. 1989;35(1):127–131. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21854857>.

Информация об авторах:

Коркмазов Мусос Юсуфович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Korkmazov74@gmail.com

Солодовник Анна Валерьевна, аспирант кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; anna-solodovnik@yandex.ru

Коркмазов Арсен Мусосович, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Korkmazov09@gmail.com

Ленгина Мария Александровна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Danilenko1910@mail.ru

Information about the authors:

Musos Yu. Korkmazov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Korkmazov74@gmail.com

Anna V. Solodovnik, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia; anna-solodovnik@yandex.ru

Arsen M. Korkmazov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Korkmazov09@gmail.com

Maria A. Lengina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Danilenko1910@mail.ru

Результаты исследования консервативного лечения ларингеальных проявлений ларингофарингеального рефлюкса

И.Б. Анготева✉, <https://orcid.org/0000-0002-6247-619X>, angotova@mail.ru

М.М. Магомедова, <https://orcid.org/0000-0003-4326-2548>, madina.02.98@gmail.com

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Внепищеводные проявления гастроэзофагорефлюксной болезни (ГЭРБ) широко распространены, но, к сожалению, менее известны, чем пищеводные. Примерно у трети больных ГЭРБ наблюдаются внепищеводные симптомы, которые могут встречаться и при отсутствии обычных пищеводных признаков ГЭРБ, что затрудняет диагностику. Наиболее распространенный из них – ларингит. **Цель.** Оценить результаты лечения ларингеальных проявлений ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР) омепразолом 20 мг за 30 мин до еды утром.

Материалы и методы. В исследовании принял участие 531 пациент с жалобами на осиплость: 337 женщин (63,5%), 194 мужчины (36,5%). Мы назначали омепразол 20 мг за 30 мин до еды утром на 6 нед. Пациентам были проведены анкетирование по опроснику «Индекс симптомов рефлюкса» (ИСР) и непрямая ларингоскопия с оценкой изменений гортани по шкале рефлюксных признаков (ШРП).

Результаты. Выявлено статистически значимое снижение осиплости через 1 нед. после лечения, которая продолжает снижаться через 6 нед. после начатого лечения при оценке данных по опроснику ИСР. Статистически значимой разницы в ларингоскопической картине до начала и после 1 нед. лечения по ШРП выявлено не было, но обнаружено статистически значимое уменьшение количественной оценки по ШРП через 6 нед. после начатого лечения.

Выводы. Омепразол в дозе 20 мг за 30 мин до еды уменьшает симптомы ЛФР уже через 1 нед., снижение выраженности симптомов продолжается к 6-й неделе его применения. Улучшение ларингоскопической картины при назначении омепразола 20 мг за 30 мин до еды происходит к 6-й неделе применения. Выявлена положительная корреляционная связь между выраженностью симптомов ЛФР, в т. ч. осиплости, и изменениями ларингоскопической картины.

Ключевые слова: гастроэзофагеальный рефлюкс, ларингит, ингибиторы протонной помпы, ларингофарингеальный рефлюкс, омепразол

Для цитирования: Анготева И.Б., Магомедова М.М. Результаты исследования консервативного лечения ларингеальных проявлений ларингофарингеального рефлюкса. *Медицинский совет.* 2021;(18):28–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-28-33>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of the study of conservative treatment of laryngeal manifestations of laryngopharyngeal reflux

Irina B. Angotova✉, <https://orcid.org/0000-0002-6247-619X>, angotova@mail.ru

Madina M. Magomedova, <https://orcid.org/0000-0003-4326-2548>, madina.02.98@gmail.com

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a disease of the gastrointestinal tract caused by the discharge of stomach contents into the esophagus. In GERD, both esophageal and extraesophageal manifestations are widespread, but, unfortunately, the latter are less well known. About one third of GERD patients have extraesophageal symptoms, which can occur even in the absence of the usual esophageal symptoms of GERD, which makes diagnosis difficult. The most common of these is laryngitis. In addition to reflux laryngitis, laryngopharyngeal reflux (LFR) can cause the development of contact granulomas, laryngeal stenosis, functional dysphonia, vocal fold nodules, Reinecke's edema, and laryngeal neoplasms. These symptoms disappear after taking antireflux therapy, but there is still no consensus on its duration.

Aim. To evaluate the results of treatment of laryngeal manifestations of LFR with omeprazole 20 mg 30 minutes before meals in the morning.

Methods. The study involved 531 patients with complaints of hoarseness, of which women 337 – 63.5%, men 194 – 36.5%. We prescribed omeprazole 20 mg 30 minutes before meals in the morning for 6 weeks. Patients were questioned using the Reflux Symptom Index (RSI) questionnaire and indirect laryngoscopy with an assessment of laryngeal changes according to the Reflux Signs Scale (RSS). Results. There was a statistically significant decrease in hoarseness 1 week after treatment, which continues to decrease 6 weeks after the initiation of treatment when evaluating the data on the RSI questionnaire. There was no statistically significant difference in the laryngoscopic picture before the start of treatment and after 1 week of treatment according to RSS; a statistically significant decrease in the quantitative assessment of RSS was revealed 6 weeks after the initiation of treatment.

Conclusions. Omeprazole at a dose of 20 mg in 30 minutes reduces the symptoms of LFR already after 1 week, the decrease in the severity of symptoms continues by 6 weeks of its use. Improvement of the laryngoscopic picture with the appointment of omeprazole 20 mg 30 minutes before meals occurs by the 6th week of its use. A positive correlation was found between the severity of LFR symptoms, including hoarseness, and the severity of changes in the laryngoscopic picture.

Keywords: gastroesophageal reflux, laryngitis, proton pump inhibitors, laryngopharyngeal reflux, omeprazole

For citation: Angotoeva I.B., Magomedova M.M. Results of the study of conservative treatment of laryngeal manifestations of laryngopharyngeal reflux. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-28-33>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это заболевание желудочно-кишечного тракта, вызываемое забросом содержимого желудка в пищевод. Кроме хорошо известных пищеводных симптомов ГЭРБ, широко распространены внепищеводные проявления, но, к сожалению, они менее известны. Примерно у трети больных ГЭРБ наблюдаются внепищеводные симптомы [1]. Внепищеводные проявления болезни могут быть и при отсутствии обычных пищеводных симптомов ГЭРБ, что затрудняет диагностику. В 1994 г. J.A. Koufman и M.M. Sammis назвали одно из внепищеводных проявлений ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР) с намерением привлечь внимание оториноларингологов к преобладанию симптомов и изменений в гортанно-глоточном сегменте, а не указать источник рефлюкса [2]. Наиболее распространенным проявлением ЛФР является ларингит [3]. Цифры распространенности ГЭРБ у пациентов с ларингитом варьируются в широких пределах – от 18 до 80% [4]. Такой разброс цифр, вероятно, связан с нечетким отбором в изучаемых популяциях [5] и с вариациями в методах диагностики ГЭРБ и ларингита. J.A. Koufman предположил, что ЛФР играет важную роль в 55% случаев у пациентов с осиплостью [4], хотя эта распространенность не была подтверждена в последующих исследованиях [5, 6]. Однако при обследовании пациентов с рефлюкс-ларингитом были выявлены изменения, аналогичные тем, которые наблюдаются в пищеводе пациентов с рефлюкс-эзофагитом [7]. И в настоящее время существование рефлюксного поражения гортани не вызывает сомнений. Существует два механизма патогенеза рефлюкс-ларингита. Первый – непосредственное повреждение слизистой оболочки гортани и окружающих тканей желудочной кислотой и пепсином. Второй механизм заключается в том, что рефлюкс желудочного содержимого в нижние отделы пищевода стимулирует блуждающие рефлексы, что приводит к хроническому кашлю и желанию очистить горло, что в конечном счете приводит к травме голосовых складок. В то же время рефлюкс-ларингит может быть вызван комбинацией этих механизмов [3]. Кроме рефлюксного ларингита, ЛФР может вызывать развитие контактных гранул, стеноза гортани [8], функциональных дисфоний [9, 10], узелков голосовых складок, отека Рейнеке, новообразований гортани [11]. Выявлено, что ларингеальные симптомы разрешаются после антирефлюксной терапии [12–17]. Однако единого мнения о ее длительности до сих пор нет [18, 19].

Цель исследования – оценить результаты лечения ларингеальных проявлений ЛФР Омезом 20 мг за 30 мин до еды утром.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

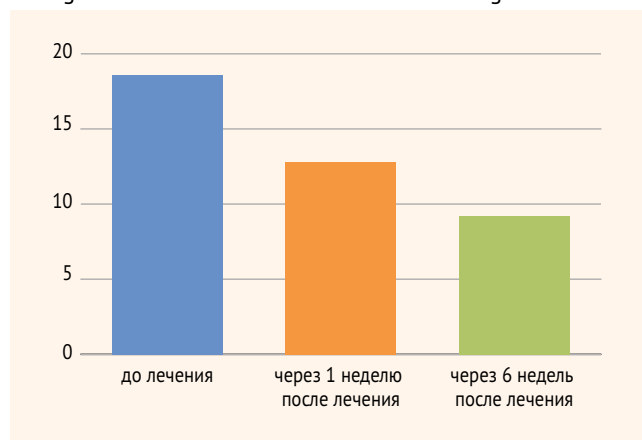
531 пациент с жалобами на осиплость был включен в исследование, которое проводилось на базе оториноларингологического отделения Центральной клинической больницы гражданской авиации и клиники «ПроФЛОРцентр» в период с 2014 по 2021 г. Медиана возраста составила 39 лет [33; 51]. Женщин в исследовании оказалось больше – 337 (63,5%), чем мужчин – 194 (36,5%). Из исследования были исключены следующие пациенты: курильщики, страдающие бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, с предыдущим лечением ингибиторами протонной помпы (ИПП), антацидами или ингибиторами H₂-гистаминовых рецепторов, с доброкачественными и злокачественными опухолями и параличами гортани, перенесшими ранее лучевую терапию или операции на голове и шее, с психиатрическими заболеваниями. Пациентам с положительным тестом с ИПП были проведены анкетирование по опроснику «Индекс симптомов рефлюкса» (ИСР) [20], непрямая ларингоскопия с оценкой изменений гортани по шкале рефлюксных признаков (ШРП) [21]. Пациенту предлагалось оценить осиплость по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 5, где 0 – отсутствие симптома, а 5 – его максимальное проявление.

Мы назначали Омез 20 мг за 30 мин до еды утром на 6 нед. Причины, по которым мы выбрали Омез 20 мг для данного исследования, – высокое качество мирового уровня, потому что его полный цикл производства проходит в соответствии с международными стандартами GMP (подтверждено сертификатом о полном цикле производства ИПП Омез® по международным стандартам GMP). Проведенное открытое рандомизированное исследование доказало достоверно значимое антисекреторное действие Омеза в сравнении с рядом других дженериков омепразола, что отличает его по эффективности от других производителей омепразолов [20]. В действительности Омез можно считать золотым стандартом терапии кислотозависимых заболеваний, потому что он широко используется не только среди гастроэнтерологов, но и терапевтов, оториноларингологов, хирургов, ревматологов начиная с 1992 г.¹ и имеет большую доказательную базу для всех указанных

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Омез®: капсулы кишечнорастворимые. Номер регистрации: ЛП-000328 от 22.02.2011. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=25aaf386-2ab2-418b-ad7b-c11c63d2d8c4&t=

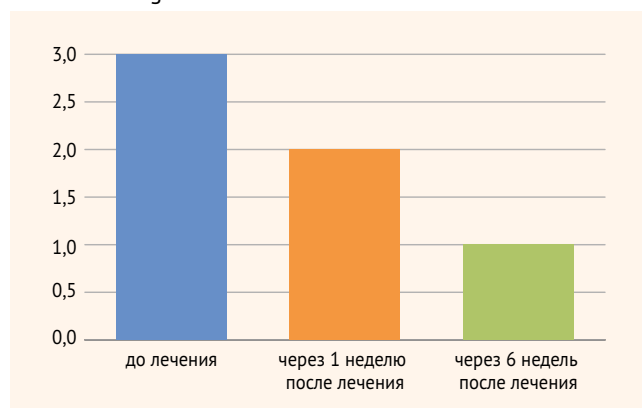
● **Рисунок 1.** Динамика снижения симптомов ларингофарингеального рефлюкса при лечении омепразолом 20 мг за 30 минут до еды утром

● **Figure 1.** Changes in reduction of laryngopharyngeal reflux symptoms during treatment with omeprazole at a dose of 20 mg 30 minutes before a meal in the morning



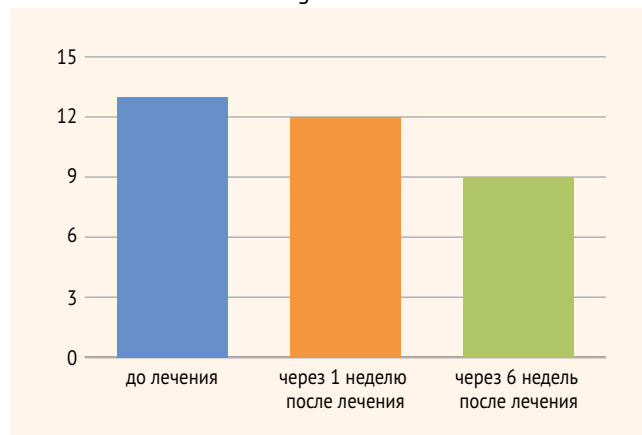
● **Рисунок 2.** Динамика снижения осиплости при лечении омепразолом 20 мг за 30 минут до еды утром

● **Figure 2.** Changes in hoarseness reduction during treatment with omeprazole at a dose of 20 mg 30 minutes before a meal in the morning



● **Рисунок 3.** Динамика снижения количественной оценки ларингоскопической картины по шкале рефлюксных признаков при лечении омепразолом 20 мг за 30 минут до еды утром

● **Figure 3.** Changes in decrease of quantitative laryngoscopic view severity score according to the reflux signs scale during treatment with omeprazole at a dose of 20 mg 30 minutes before a meal in the morning



специалистов². С 2016 г. Омез разрешен для применения у детей и беременных, что расширило область его назначения для помощи пациентам разных групп и возрастов³.

Обследование пациентов проводили через 1 и 6 нед. после начала лечения. 12 пациентов не закончили исследование. Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Python 3.8. Статистически значимой считалась разница при $p < 0,001$ при сравнении непараметрических данных количественных оценок до и после лечения (использовался критерий Уилкоксона). С целью изучения взаимосвязи между явлениями, представленными количественными данными, использовали непараметрический метод – коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана количественной оценки по опроснику ИСР во время включения в исследование составила 19 [15,0; 25,0], что указывает на возникновение симптомов из-за ЛФР. При сумме свыше 13 баллов диагноз ЛФР распознается как несомненный [22]. Через 1 нед. после начала лечения – 12 [10; 13], через 6 нед. после начала лечения – 8,0 [6,0; 11,0]. Симптомы ЛФР статистически значимо снижаются через 1 нед. после начала лечения, через 6 нед. после начала лечения снижение их количественной оценки продолжается ($p < 0,001$) (рис. 1).

Медиана осиплости до лечения составила 3,0 [2,0; 4,0]. Через 1 нед. после начала лечения – 2,0 [1,0; 3,0], через 6 нед. после начала лечения – 1,0 [0,0; 2,0]. Выявлено статистически значимое снижение осиплости через 1 нед. после начала лечения, которая продолжает снижаться через 6 нед. после начатого лечения ($p < 0,001$) (рис. 2).

Медиана ШРП до лечения составила 13,0 [9,0; 17,0]. Через 1 нед. после начала лечения – 12,0 [9,0; 16,0], через 6 нед. после начала лечения – 9,0 [5,0; 13,0]. Статистически значимой разницы в ларингоскопической картине до начала и после 1 нед. от начала лечения не было выявлено ($p > 0,001$). Но обнаружено статистически значимое уменьшение количественной оценки по ШРП через 6 нед. после начатого лечения ($p < 0,001$) (рис. 3). Поэтому нельзя отменять лечение раньше, чем через 6 нед.: минимальный срок назначения Омеза 20 мг для начала улучшения ларингоскопической картины – 6 нед.

Выявлено, что у 52% обследованных пациентов трудовая деятельность связана с голосовой нагрузкой. Причем эти пациенты жаловались на осиплость в течение дня, или она усиливалась к концу рабочего дня. А пациенты без голосовой нагрузки больше жаловались на осиплость по утрам. Выявлена положительная корреляционная связь между количественной оценкой симптомов ИСР и ШРП

² Омез. Исследования и статьи. Режим доступа: <https://omez.ru/specialists/>.

³ Государственный реестр лекарственных средств. Омез®: капсулы. Номер регистрации П N015479/01 от 26.09.2008. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0b000596-bf92-4822-8c5a-8b4abd05659&t=.

● **Таблица.** Корреляционная связь между выраженностью симптомов ларингофарингеального рефлюкса по опроснику «Индекс симптомов рефлюкса» и изменений ларингоскопической картины по шкале рефлюксных признаков

● **Table.** Correlation between the severity of laryngopharyngeal reflux symptoms according to the "reflux symptoms index" questionnaire and changes in the laryngoscopic view according to the reflux symptom scale

Период	Индекс симптомов рефлюкса	Шкала рефлюксных признаков	Коэффициент корреляции Спирмена	p
До лечения	19 [15,0; 25,0]	13,0 [9,0; 17,0]	0,1558	< 0,001
Через 1 неделю после лечения	12 [10; 13]	12,0 [9,0; 16,0]	0,0655	0,5395
Через 6 недель после лечения	8,0 [6,0; 11,0]	9,0 [5,0; 9,0]	0,0191	0,7896

до начала лечения. Чем выше баллы по опроснику ИСР, тем выше количественная оценка ларингоскопии по ШРП (тем сильнее изменения в гортани). Однако в период наблюдения через 1 и 6 нед. после лечения омегапролом 20 мг за 30 мин до еды утром эта связь прослеживается, но она статистически незначима (табл.).

Приводим несколько клинических случаев из нашей практики.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Ф., 52 года, обратилась с жалобами на осиплость, першение в горле, стекание слизи по задней стенке глотки как следствие внепищеводного проявления ГЭРБ – ЛФР, а также снижение слуха слева, заложенность левого уха. В анамнезе перенесла эндотрахеальный наркоз 6 мес. назад. По опроснику ИСР оценила свои симптомы на 17 баллов, осиплость – на 5 баллов. На аудиометрии кондуктивная тугоухость 2-й степени, на тимпанометрии слева тип В. По поводу экссудативного среднего отита 2 раза был установлен шунт слева, после его удаления экссудат в барабанной полости накапливался вновь. Ларингоскопическая картина по ШРП до лечения оценена на 14 баллов (рис. 4а). Пациентке был поставлен диагноз «хронический рефлюксный ларингит, гранулема гортани, рецидивирующий экссудативный средний отит слева, ЛФР». Назначено лечение Омезом 20 мг за 30 мин до еды утром на 6 нед. Через 6 нед. после лечения Омезом 20 мг пациентка отметила улучшение состояния: осиплость уменьшилась – 3 балла, ИСР – 12 баллов, ШРП – 7 баллов (рис. 4б).

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Я., 27 лет, обратилась с жалобами на осиплость (5 баллов), типичные симптомы внепищеводного проявления ГЭРБ – ЛФР (ИСР – 18 бал-

лов). Оценка ШРП до лечения – 14 баллов (рис. 5а). Диагноз «хронический рефлюксный ларингит, ЛФР, правосторонний монохордит». Назначено лечение Омезом 20 мг. Пациентке назначен контрольный осмотр через 1 нед., во время которого она отметила улучшение при осиплости – 2 балла. Эндоскопическая ларингоскопия нами была оценена на 11 баллов (рис. 5б).

Клиническое наблюдение 3

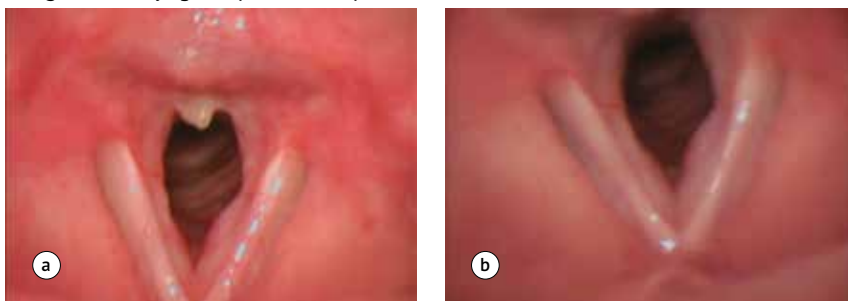
Пациентка Д., 62 года, обратилась с жалобами на осиплость (5 баллов по шкале ВАШ), кроме того, типичные симптомы внепищеводного проявления ГЭРБ – ЛФР оценила по опроснику ИСР на 28 баллов. При ларингоскопии ШРП до 18 баллов (рис. 6а). Диагноз «хронический гиперпластический ларингит, ЛФР». Назначено лечение Омезом 20 мг. Через 6 нед. после лечения пациентка отметила, что голос улучшился, осиплость по шкале ВАШ отметила на 1 балл. ШРП после 6 нед. терапии Омезом – 11 баллов (рис. 6б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Еще в 1991 г. J.A. Koufman утверждал, что ГЭРБ – это важный этиологический фактор в развитии не только заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, но и гортани [4]. Затем в некоторых последующих публикациях эти предположения были подвергнуты критике [5, 6]. Однако в 2002 г. термин «ларингофарингеальная рефлюксная болезнь (рефлюкс-ларингит)» был принят Американской академией отоларингологии и хирургии головы и шеи (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery – AAO-HNS) [22]. С тех пор ИПП активно используются для лечения ларингеальных проблем оториноларин-

● **Рисунок 4.** Ларингоскопическая картина у пациентки Ф.

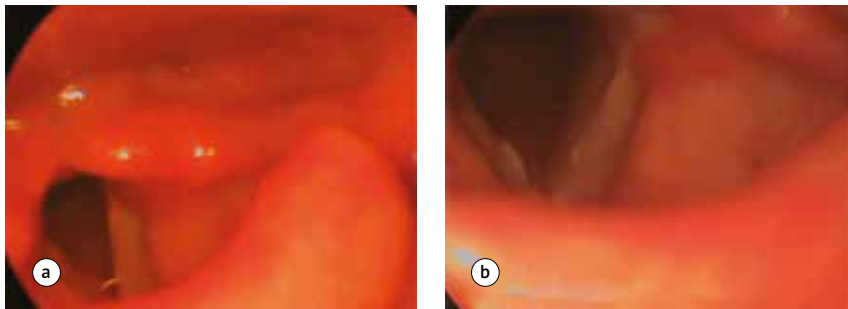
● **Figure 4.** Laryngoscopic view in patient F.



а) гранулема задней комиссуры гортани. Ларингоскопическая картина до лечения (ШРП 14 баллов);
б) гранулема регрессировала после лечения через 6 недель (ШРП 7 баллов).

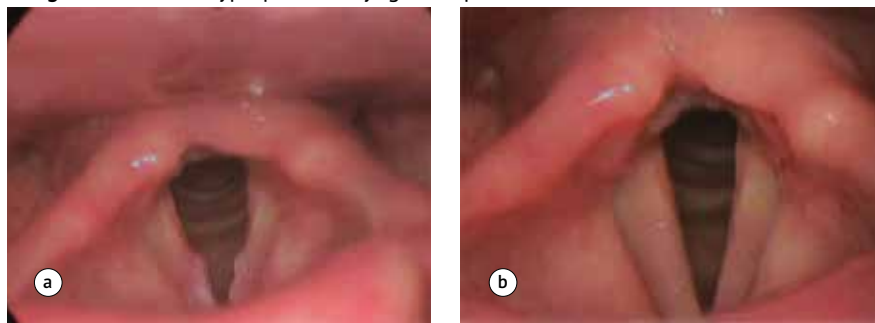
● **Рисунок 5.** Правосторонний монохордит у пациентки Я.

● **Figure 5.** Right sided monochorditis in patient J.



а) до лечения; б) через 1 неделю после назначения омегапрола 20 мг

- **Рисунок 6.** Хронический гиперпластический ларингит у пациентки Д.
 ● **Figure 6.** Chronic hyperplastic laryngitis in patient D.



а) до лечения, гиперплазированные участки на обеих голосовых складках (ШРП 18 баллов);
 б) после 6 недель терапии омепразолом, регрессия гиперплазированных участков (ШРП 11 баллов).

гологами за рубежом. В России в клинических рекомендациях по лечению хронического гиперпластического ларингита указано, что при подозрении на рефлюксную этиологию таких пациентов необходимо направлять к гастроэнтерологу. Не вызывает сомнения, что при решении проблем, которые находятся на стыке двух специальностей, очень важно сотрудничество. Однако гастроэнтерологи не могут проследить динамику лечения изменений в гортани. Непрямая ларингоскопия, которая входит в рутинную практику оториноларинголога, играет важную роль в диагностике рефлюксного ларингита, хотя многие находки неспецифичны. Задние отделы гортани анатомически более подвержены хронической агрессии, особенно после принятия положения лежа на спине. Результаты ларингоскопии показали, что почти у всех пациентов имелся отек гортани, связанный с гипертрофией задней комиссуры [23]. Кроме того, большинство гастроэнтерологов не рассматривают внепищеводные проявления как часть ГЭРБ. На практике если у пациента не диагностируется эрозивный эзофагит, то гастроэнтерологи не считают его своим больным. Поэтому давно назрела необходимость создания клинических рекомендаций для оториноларингологов по применению антирефлюксной терапии. Зарубежными оториноларингологами уже давно обсуждается вопрос длительности антирефлюксной терапии, и до сих пор нет единого мнения. Об этом свидетельствуют недавние исследования, в которых сообщается о значительной неоднородности продолжительности лечения ЛФР [19, 20].

В нашем исследовании назначение омепразола в дозе 20 мг привело к снижению симптомов ЛФР, в т. ч. и осиплости, уже после 1 нед. применения и продолжилось к 6-й неделе. Однако ларингоскопические изменения про-

исходят только к 6-й неделе антирефлюксной терапии. Улучшение показателей гортани наступало медленнее улучшения симптомов ЛФР, в т. ч. и осиплости. Сопоставив обе количественные оценки опросника ИСР и ларингоскопической картины по ШРП, мы пришли к выводу, что результаты ларингоскопии наиболее полезны для диагностики ЛФР, а симптомы ЛФР наиболее полезны для последующего наблюдения и отслеживания динамики лечения.

J.R. Lechien et al., используя собствен-

ный разработанный опросник, выяснили, что симптомы ЛФР улучшаются к 6-й неделе применения ИПП и продолжают улучшаться от 3 до 6 мес. Дальнейших улучшений после 6 мес. не было отмечено. По гортани результаты продолжали улучшаться от 3 до 6 мес. после лечения [24].

Подводя итоги, следует отметить, что терапия омепразолом 20 мг за 30 мин до еды утром эффективна для лечения ларингеальных проявлений ЛФР: как хронического ларингита в задних отделах гортани, так и при поражении голосовых складок, что подтверждается уменьшением симптомов ЛФР, в т. ч. и осиплости, что подтверждается данными непрямой ларингоскопии, которая входит в рутинную практику оториноларинголога. Поэтому в клинических рекомендациях по лечению хронического гиперпластического ларингита и других функциональных и органических поражений гортани следует рассмотреть вопрос включения диагностики ЛФР и антирефлюксной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Омез в дозе 20 мг за 30 мин до еды уменьшает симптомы ЛФР уже через 1 нед., снижение выраженности симптомов продолжается к 6-й неделе его применения.
2. Улучшение ларингоскопической картины при назначении омепразола 20 мг за 30 мин до еды происходит к 6-й неделе его применения.
3. Выявлена положительная корреляционная связь между выраженностью симптомов ЛФР, в т. ч. осиплости, и изменениями ларингоскопической картины.



Поступила / Received 18.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2021

Принята в печать / Accepted 11.10.2021

Список литературы / References

1. Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F., Ferro A., Barutta F., Beccuti G. et al. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *J Clin Med.* 2020;9(8):2559. <https://doi.org/10.3390/jcm9082559>.
2. Koufman J.A., Cummins M.M. *The prevalence and spectrum of reflux in laryngology: a prospective study of 132 consecutive patients with laryngeal and voice disorders.* 1994. Available at: <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=pkpw0094>.
3. Napierkowski J., Wong R.K.H. Extraesophageal manifestations of GERD. *Am J Med Sci.* 2003;326(5):285–299. <https://doi.org/10.1097/00000441-200311000-00005>.
4. Koufman J.A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 1991;101 (53 Suppl.):1–78. <https://doi.org/10.1002/lary.1991.101.s53.1>.
5. Nostrant T.T. Gastroesophageal reflux and laryngitis: a skeptic's view. *Am J Med.* 2000;108(4a Suppl.):149S–152S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00355-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00355-1).
6. De Bortoli N., Nacci A., Savarino E., Martinucci I., Bellini M., Fattori B. et al. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? *World J Gastroenterol.* 2012;18(32):4363–4370. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i32.4363>.
7. Kambic V., Radsel Z. Acid posterior laryngitis. Aetiology, histology, diagnosis and treatment. *J Laryngol Otol.* 1984;98(12):1237–1240. <https://doi.org/10.1017/s0022215100148340>.
8. Maronian N.C., Azadeh H., Waugh P., Hillel A. Association of laryngopharyngeal reflux disease and subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(7 Pt 1): 606–612. <https://doi.org/10.1177/000348940111000703>.
9. Wendl B., Pfeiffer A., Pehl C., Schmidt T., Kaess H. Effect of decaffeination of coffee or tea on gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8(3):283–287. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1994.tb00289.x>.

10. Karkos P.D., Yates P.D., Carding P.N., Wilson J.A. Is laryngopharyngeal reflux related to functional dysphonia? *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116(1):24–29. <https://doi.org/10.1177/000348940711600105>.
11. Amirlak B., Mudd P.A. Reflux Laryngitis. *Medscape.* 2020. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/864864-overview>.
12. Cherry J., Margulies S.I. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope.* 1968;78(11):1937–1940. <https://doi.org/10.1288/00005537-196811000-00007>.
13. Hanson D.G., Kamel P.L., Kahrilas P.J. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104(7):550–555. <https://doi.org/10.1177/000348949510400709>.
14. Kamel P.L., Hanson D., Kahrilas P.J. Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med.* 1994;96(4):321–326. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90061-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90061-2).
15. Uluap S.O., Toohill R.J., Shaker R. Outcomes of acid suppressive therapy in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124(1):16–22. <https://doi.org/10.1067/mhn.2001.112200>.
16. Lindstrom D.R., Wallace J., Loehrl T.A., Merati A.L., Toohill R.J. Nissen fundoplication surgery for extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux (EER). *Laryngoscope.* 2002;112(10):1762–1765. <https://doi.org/10.1097/00005537-200210000-00010>.
17. El-Serag H.B., Lee P., Buchner A., Inadomi J.M., Gavin M., McCarthy D.M. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):979–983. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03681.x>.
18. Lechien J.R., Mouawad F., Mortuaire G., Remacle M., Bobin F., Huet K. et al. Awareness of European Otolaryngologists and General Practitioners Toward Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2019;128(11):1030–1040. <https://doi.org/10.1177/0003489419858090>.
19. Lechien J.R., Allen J., Mouawad F., Ayad T., Barillari M.R., Huet K. et al. Do Laryngologists and General Otolaryngologists Manage Laryngopharyngeal Reflux Differently? *Laryngoscope.* 2020;130(10):E539–E547. <https://doi.org/10.1002/lary.28484>.
20. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002;16(2):274–277. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(02\)00097-8](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(02)00097-8).
21. Пасечников В.Д., Гогиев Р.К., Пасечников Д.В. Сравнение кислотосупрессивного эффекта генериков омепразола. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010;(5):10–15. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8068/>. Pasechnikov V.D., Gogiev R.K., Pasechnikov D.V. Comparison of the acid-suppressive effect generates omeprazole. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology.* 2010;(5):10–15. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8068/>.
22. Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R., Shaw G.Y. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(1):32–35. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125760>.
23. Silva C.E., Niedermeier B.T., Portinho F. Reflux Laryngitis: Correlation between the Symptoms Findings and Indirect Laryngoscopy. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2015;19(3):234–237. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399794>.
24. Lechien J.R., Bobin F., Muls V., Mouawad F., Dapri G., Dequanter D. et al. Changes of Laryngeal and Extralaryngeal Symptoms and Findings in Laryngopharyngeal Reflux Patients. *Laryngoscope.* 2021;131(6):1332–1342. <https://doi.org/10.1002/lary.28962>.

Информация об авторах:

Анготоева Ирина Борисовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; angotoeva@mail.ru

Магомедова Мадина Магомедовна, ординатор 2-го года обучения кафедры оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; madina.02.98@gmail.com

Information about the authors:

Irina B. Angotoeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Otorhinolaryngology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; angotoeva@mail.ru

Madina M. Magomedova, 2nd Year Resident of Otorhinolaryngology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; madina.02.98@gmail.com

Роль врача первичного звена в ведении хронической сенсоневральной тугоухости у лиц старшей возрастной группы

Т.Ю. Владимирова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1221-5589>, vladimirovalor@yandex.ru

А.Б. Мартынова, <https://orcid.org/0000-0001-5851-5670>, martynova.a.med@yandex.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Статья посвящена особой роли врача первичного звена – терапевта, гериатра, врача общей практики в оказании помощи лицам пожилого и старческого возраста и в принятии надлежащих и своевременных мер по выявлению лиц с хронической сенсоневральной тугоухостью (ХСНТ), их консультирование на этапе первичной медико-санитарной помощи.

Цель исследования. Выяснить роль врачей-терапевтов и врачей общей практики в выявлении пациентов с потерей слуха и их консультировании на этапе первичной медико-санитарной помощи.

Материалы и методы. Проведен опрос врачей общей практики и врачей-терапевтов в формате Google-опросника. В качестве ответа на вопрос: «Какой должна быть роль врача общей практики в лечении хронической сенсоневральной тугоухости у лиц старшей возрастной группы?» было предложено 88 утверждений, объединенных в шесть концепций.

Результаты. Показаны достаточная осведомленность врачей-терапевтов и врачей общей практики о предрасположенности своих пожилых пациентов к снижению слуха и значимость связанных с этим последствий для качества жизни. В результате полученных данных наибольшая доля утверждений отмечалась в концепции 1 «определить – поставить диагноз – обсудить» и варьировалась по отдельным вопросам от 27,8 до 55,6%, наиболее низкая – в концепции 5 «просвещать – обследовать – поощрять», которая составила от 16,7 до 44,4%.

Обсуждение. Усиление сотрудничества между терапевтами и врачами-оториноларингологами, врачами-оториноларингологами-сурдологами является наиболее эффективной стратегией к сокращению лиц с нелеченной ХСНТ. Важность роли врача первичного звена в многопрофильной помощи и ее координации особенно подчеркивается в концепции «знать – направлять – координировать».

Выводы. Авторы делают вывод о приоритетной концепции современного здравоохранения, позволяющей существенно повысить качество жизни пациентов старшей возрастной группы и снизить психосоциальные последствия потери слуха.

Ключевые слова: потеря слуха, пожилые пациенты, медицинская помощь, врач общей практики, врач-терапевт

Для цитирования: Владимирова Т.Ю., Мартынова А.Б. Роль врача первичного звена в ведении хронической сенсоневральной тугоухости у лиц старшей возрастной группы. *Медицинский совет.* 2021;(18):34–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-34-43>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

General practitioner management for chronic sensorineural hearing loss in older adults

Tatyana Yu. Vladimirova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1221-5589>, vladimirovalor@yandex.ru

Anastasia B. Martynova, <https://orcid.org/0000-0001-5851-5670>, martynova.a.med@yandex.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. The article is devoted to the special role of the primary care physician - therapist, geriatrician, general practitioner, in assisting the elderly and senile in taking appropriate and timely measures in identifying people with chronic sensorineural hearing loss (SNL), consulting them at the stage of primary health care.

Aim of the study. Understand the intended role of general practitioners and therapist in identifying and counseling patients with hearing loss in primary health care.

Materials and methods. A survey of general practitioners and therapist was conducted in the form of 88 statements, collected in six concepts, in response to the question “What should be the role of a general practitioner in the treatment of chronic sensorineural hearing loss in persons of an older age group?” in the format of a Google-questionnaire.

Results. The results showed a sufficient awareness of general practitioners and therapist about the predisposition of their elderly patients to hearing loss and the significance of the associated consequences on the quality of life. As a result of the data obtained, the highest percentage of statements was noted in Concept 1 “Determine – Diagnose – Discuss” and varied on individual issues from 27.8% to 55.6%, the lowest – in Concept 5 “Educate – Strategise – Encourage” and ranged from 16.7% to 44.4%.

Discussion. Strengthening collaboration between therapists and otorhinolaryngologists, otorhinolaryngologists, and audiologists is the most effective strategy for reducing individuals with untreated SNL. The importance of the role of the primary care physician in multidisciplinary care and its coordination is especially emphasized in the concept of “Know – Refer – Coordinate”.

Conclusions. The authors conclude that the priority concept of modern health care, which makes it possible to significantly improve the quality of life of patients in the older age group and reduce the psychosocial consequences of hearing loss.

Keywords: hearing loss, older adults, health care, internist, general practitioner

For citation: Vladimirova T.Yu., Martynova A.B. General practitioner management for chronic sensorineural hearing loss in older adults. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):34–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-34-43>.

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нарушения слуха в старшей возрастной группе являются одной из актуальных проблем современного общества [1, 2]. Особенности демографической ситуации характеризуются ежегодным приростом лиц в этой возрастной группе, что объясняется мировой тенденцией старения населения [3]. Нарушение слуха как один из частых сенсорных дефицитов для лиц пожилого и старческого возраста сопровождается нарушением качества жизни [4], ухудшением показателей не только физического, но и психологического статуса [5], существенно отражается на способности пациентов к общению и участию в социальной деятельности [6]. В ряде публикаций отмечается взаимосвязь потери слуха с деменцией [7, 8], что, несомненно, важно для показателей здоровья лиц старшей возрастной группы. Дополнительный фактор – коморбидная патология, которая зачастую усугубляет проблему, поскольку такие заболевания, как сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, наличие артрита и другие сенсорные дефициты, способствуют прогрессированию тугоухости [9–12].

Одной из наиболее распространенных причин нарушения слуха в старшей возрастной группе является хроническая сенсоневральная тугоухость (ХСНТ) [13]. Частота ХСНТ несколько отличается в различных регионах, что отражено в современных публикациях. Рядом авторов отмечаются особенности заболевания с учетом возраста, пола исследуемых, их социального статуса и наличия сопутствующей патологии [14, 15]. Данные о распространенности ХСНТ в Российской Федерации достаточно разрозненные, но в целом они отражают описанные в литературе закономерности роста патологии в старшей возрастной группе. В то же время публикаций, отражающих роль врача первичного звена – терапевта, гериатра, врача общей практики в оказании помощи лицам пожилого и старческого возраста, имеющих ХСНТ, недостаточно.

В клинических рекомендациях по ведению ХСНТ у взрослых имеется указание на важность обследования пациента с целью выявления коморбидной патологии врачами смежных специальностей [16]. В комплексной гериатрической оценке, проводимой врачом-гериатром, по выявлению возможных нарушений слуха у лиц старшей возрастной группы уделяется внимание в форме вопроса об имеющемся нарушении слуха и наличии ушного шума. Врач-терапевт и врач общей практики, к которым обращаются пациенты старшей возрастной группы, часто не опрашивают пациента на предмет состояния слуха в силу имеющихся у него проблем со здоровьем [17].

В то же время в ряде публикаций отмечается важная роль терапевта и врача общей практики в принятии надлежащих и своевременных решений при выявлении проблем со слухом [18–20]. Преимущества включения врача-терапевта и врача общей практики в выявление лиц с потерей слуха и их консультирование наглядно продемонстрированы в исследованиях, проведенных в Великобритании и США [21–23]: ведение опросников для проверки слуха улучшает выявление таких проблем у 25% обратившихся на прием, в пять раз чаще заставляет пациентов обратиться за специализированной помощью, что закономерно отражается в приросте лиц, пользующихся слуховыми аппаратами и другими средствами электроакустической коррекции слуха, а дополнительное консультирование таких пациентов приводит к росту мотивации для пользования слуховым аппаратом в последующем.

Несмотря на то что врачи общей практики и врачи-терапевты имеют все возможности для оказания помощи людям в управлении ХСНТ, многие не участвуют в выявлении потери слуха, не мотивируют пациентов к обращению за помощью в специализированные службы. Данные зарубежных коллег свидетельствуют о том, что врачи общей практики иногда не направляют пациентов на лечение в связи с потерей слуха [18, 24], объясняя факт снижения слуха возрастными особенностями. К существующим препятствиям, затрудняющим выявление нарушений слуха и последующее консультирование пациентов по вопросам реабилитации на этапе первичной медико-санитарной помощи, можно отнести нехватку времени приема, недостаточную подготовку врача первичного звена к участию в проверке слуха и лечению [25, 26].

Цель исследования – выяснить роль врачей-терапевтов и врачей общей практики в выявлении пациентов с потерей слуха и их консультировании на этапе первичной медико-санитарной помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен опрос врачей общей практики и врачей-терапевтов, работающих в медицинских учреждениях первичной медико-санитарной помощи Самары в течение июля 2021 г. Набор врачей проводился через профессиональные сообщества при поддержке Самарской областной ассоциации врачей. Исследование проводилось в рамках комплексной темы кафедры оториноларингологии Самарского государственного медицинского университета «Оптимизация диагностики, лечения и реабилитации больных с патологией лор-органов» и утвержденной темы докторской работы. Условия проведения исследова-

ния отвечали этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (2000) и правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава Российской Федерации № 266 (2003).

Участников исследования попросили представить ответ на вопрос: «Какой должна быть роль врача общей практики в лечении хронической сенсоневральной тугоухости у лиц старшей возрастной группы?» Им были предоставлены подсказка: «На мой взгляд, роль и ответственность врачей общей практики в лечении возрастной потери слуха...» и далее 88 утверждений, согласно R.J. Bennett et al. [27], о предполагаемой роли врача первичного звена в ведении ХСНТ. Исследование проводилось в формате Google-опросника для сбора данных.

Среди утверждений, представленных врачам, были описаны как биомедицинские, так и личностно-ориентированные подходы к уходу за пациентами. Биомедицинские мероприятия включали выявление, диагностику, лечение и направление к специалистам. Личностно-ориентированные действия включали выслушивание, поддержку и мотивацию пациентов. Формулировка утверждений и их кластеризация были проведены с использованием результатов исследования M. Kane и W.M. Trochim, в котором была обоснована концептуальная карта из шести кластеров [28,29]. В совокупности утверждения были определены в шесть концепций, описывающих роль врача-терапевта и врача общей практики в отношении пациентов с ХСНТ (*табл.*):

1. Определить – поставить диагноз – обсудить. Концепция предполагает действия врача по проведению оценки слуха, исследование вероятной причины потери слуха и обсуждение диагноза с пациентом (утверждения 1–27).

2. Спросить – оценить – действовать. Концепция предполагает активные действия врача по выявлению у пациента признаков и симптомов потери слуха, проведение оценки предполагаемых последствий тугоухости для повседневной деятельности пациента и течения коморбидных заболеваний, поощрение действий пациента по проведению реабилитации слуха (утверждения 28–41).

3. Знать – направлять – координировать. В рамках этой концепции роль врача-терапевта и врача общей практики заключается в направлении пациента с нарушением слуха на консультацию к врачам-оториноларингологам и врачам – оториноларингологам-сурдологам (утверждения 42–60).

4. Информировать – посоветовать – быть партнером. В рамках этой концепции врач общей практики и врач-терапевт являются активными участниками реабилитации слуха пациента, включая мотивирование пациента к обследованию, мониторинг состояния его слуха путем опроса и взаимодействие с врачами-оториноларингологами и врачами – оториноларингологами-сурдологами (утверждения 61–72).

5. Просвещать – обследовать – поощрять. Концепция предполагает информирование пациентов о важности поддержания здоровья слуха, включая коммуникацион-

ные стратегии и поощрение к обращению за помощью к специалистам (утверждения 73–79).

6. Убеждать – поддерживать – давать возможность. Концепция предполагает мотивирование пациента к реабилитации, поддержку в плане психологической помощи и поиск новых путей реабилитации слуха совместно с пациентом (утверждения 80–88).

В распределении ответов исследуемых участвовали два врача-оториноларинголога – эксперты, работающие в Самарском государственном медицинском университете, для обеспечения независимости исследования, в случае несоответствия варианты обсуждались.

Были опрошены 38 врачей, среди них 28 врачей-терапевтов (73,7%), 10 врачей общей практики (26,3%). В обработке результатов использовано 36 анкет, 2 анкеты выбыли из исследования вследствие некорректного заполнения. Опрос был запущен 2 июля 2021 г. и доступен в течение 4 нед. Перед проведением исследования требовалось информированное согласие в режиме онлайн. Программное обеспечение для исследования разрешало подачу только одного представления с каждого IP-адреса. Опрос распространялся онлайн через Qualtrics¹. Рандомизация пунктов не использовалась, и респонденты не могли изменить свои ответы после их представления. Идентификационных данных собрано не было.

Анализ данных проводился с применением смешанного подхода, включая количественный и качественный анализ. Статистический пакет для социальных наук (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0) использовался для статистического анализа (IMP Corp., 2016). Для описания характеристик выборки использовались описательные статистические данные.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате полученных данных наиболее высокая доля утверждений отмечалась в концепции 1 «определить – поставить диагноз – обсудить» и варьировалась по отдельным вопросам от 27,8 до 55,6%, наиболее низкая – в концепции 5 «просвещать – обследовать – поощрять» и составила от 16,7 до 44,4%, поровну от 22,2 до 50,4% в концепции 3 «знать – направлять – координировать» и концепции 6 «убеждать – поддерживать – давать возможность», в концепции 2 «спросить – оценить – действовать» составила от 22,2 до 50%, в концепции 4 «информировать – посоветовать – быть партнером» – от 22,2 до 44,4%. В конечном счете 50% (n = 18) участников исследования были солидарны с утверждениями, обозначенными во всех шести концепциях, по 11,11% (n = 4) участников отметили утверждения, указанные в первой, третьей и четвертой концепциях, по 5,5% (n = 2) участников отметили утверждения, указанные в следующих сочетаниях: первой и второй концепциях; в первой, второй и третьей концепциях; в первой и третьей концепциях; в первой и четвертой концепциях; с первой по четвертую концепцию; в первой, четвертой и шестой концепциях; в первой, второй и четвертой концепциях.

¹ Qualtrics. Available at: <https://www.qualtrics.com>.

● **Таблица.** Утверждения, определенные в концепции, для анализа роли врача первичного звена в ведении пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью

● **Table.** The statements defined in the concept for the analysis of the role of the primary care physician in the administration of patients with SNL

Концепции	Утверждения
1. Определить – поставить диагноз – обсудить	1. Проводить базовую оценку слуха в рамках оценки, связанной с возрастом. 2. Проводить такие тесты, какие возможно, с оборудованием, обычно имеющимся в условиях поликлиники. 3. Проводить базовые тесты, чтобы определить степень проблемы со слухом. 4. Проводить обследование наружного слухового прохода и барабанной перепонки. 5. Проводить проверку слуха на аудиометре. 6. Проводить регулярную оценку слуха при проверке здоровья пациентов старше 75 лет. 7. Оценивать слух как часть теста, связанного с сохранением водительских прав. 8. Ежегодно обследовать потери слуха. 9. Исключать потери слуха, не связанные с возрастом. 10. Ставить диагноз по поводу потери слуха. 11. Внедрять анкету для слуховой функции или аналогичный вопрос при проверке состояния здоровья пациентов старше 75 лет. 12. Проводить лор-осмотр, чтобы исключить скопление серы, состояние барабанной перепонки или др. 13. Изучать проблемы слуховой функции. 14. Выявлять потерю слуха у пациентов. 15. Выявлять пациентов, которые могут страдать нарушениями слуха (группа риска). 16. Распознавать проблемы со слухом. 17. Измерять уровни слуха при всех оценках здоровья, т.е. при оценке состояния здоровья в возрасте от 75 лет, обследовании состояния здоровья в возрасте 45–49 лет и во всех ежегодных проверках состояния здоровья. 18. Спрашивать, есть ли у пациента проблемы со слухом. 19. Выполнять удаление серы. 20. Спрашивать и (или) отмечать потенциальную потерю слуха, особенно у пациентов из группы риска. 21. Рекомендовать регулярные проверки слуха. 22. Обсуждать слуховую функцию с людьми, вступающими в возрастной период, когда они подвержены риску потери слуха. 23. Оказывать помощь в решении других проблем, связанных со слухом, таких как проблемы с серой, проблемы со средним ухом или инфекции. 24. Спрашивать, контролирует ли пациент свой слух. 25. Иметь доступ к аудиологическому оборудованию для измерения уровня слуха. 26. Рекомендовать оценку слуха у врача-специалиста. 27. Рекомендовать реабилитацию слуха у специалиста.
2. Спросить – оценить – действовать	28. Содействовать раннему выявлению и вмешательству. 29. Оценивать риски нелеченой потери слуха. 30. Оценивать, слышат ли и понимают ли пожилые пациенты то, что обсуждается на их консультации. 31. Помнить о признаках потери слуха, таких как просьба пациента повторить сказанное. 32. Обсудить с пациентом потерю слуха. 33. Внимательно следить за пациентами по мере их старения, поскольку последствия нелеченой потери слуха могут быть значительными. 34. Говорить с пациентами о потере слуха по мере их старения. 35. Спрашивать пациента, есть ли у него какие-либо опасения по поводу слуха. 36. Помочь решить проблему и предлагать проверить слух. 37. Вовлекать пациента в любые процедуры, которые Вы (врач-терапевт, врач общей практики) можете проводить. 38. Обсуждать проблемы потери слуха с пациентами старше 60 лет. 39. Консультировать пациентов о важности контроля слуха. 40. Обсуждать важность хорошего слуха, чтобы быть в безопасности при вождении, переходе дороги. 41. Считаете, что врачи общей практики и медсестры должны быть обучены и должны иметь возможность проводить базовые аудиологические проверки слуха или обучать пациентов.
3. Знать – направлять – координировать	42. Направлять пациентов для получения услуг по уходу за слухом к соответствующим специалистам, например к сурдологу или лор-врачу. 43. Предоставлять направление к специалистам по поводу шума в ушах. 44. Координировать приемы у сурдолога и лор-врача. 45. При необходимости направлять к специалистам. 46. Направлять к лор-службе, которая не является предвзятой и не специализируется только на продукте одного бренда. 47. Проводить аудиологическое обследование и рекомендовать слуховые аппараты. 48. Предоставлять направление к специалистам. 49. Знать, что пациентов следует направлять на проверку слуха к лор-врачу по поводу проблем со слухом и равновесием. 50. Помогать пациенту получить доступ к ресурсам и (или) услугам для улучшения слуха. 51. Направлять пациентов на аудиометрию. 52. Направлять к специалистам по слуховым аппаратам. 53. Знать о болезнях уха и к кому обращаться по этим конкретным проблемам. 54. Поощрять использование аудиологических услуг. 55. Мотивировать пациента на проверку и реабилитацию слуха для улучшения коммуникативных навыков. 56. Готовность предоставить информацию о доступных способах исследования слуха и его реабилитации. 57. Знать о показаниях к слухопротезированию, кохлеарной имплантации и методикам слуховых тренировок. 58. Знать, что пациенту как можно скорее будет проведено наиболее подходящее обследование. 59. Поощрять пациентов проходить полное аудиологическое тестирование. 60. Работать в тесном сотрудничестве с лор-врачами и сурдологами.

● **Таблица (окончание).** Утверждения, определенные в концепции, для анализа роли врача первичного звена в ведении пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью

● **Table (ending).** The statements defined in the concept for the analysis of the role of the primary care physician in the administration of patients with SNL

Концепции	Утверждения
4. Информировать – посоветовать – быть партнером	61. Готовность стать активным участником команды врачей по реабилитации слуха пациента. 62. Иметь представление о потере слуха, классификации потерь. 63. Обсуждать с пациентом профилактику дальнейшей потери слуха. 64. Понимать, что нарушения равновесия могут быть при потере слуха, иметь навыки тестирования равновесия. 65. Иметь навыки выявления шума в ушах и головокружения. 66. Спрашивать пациента о проблемах со слухом. 67. Мотивировать пациентов носить слуховые аппараты. 68. Интересоваться состоянием слуха у пациентов, которые недавно приобрели слуховые аппараты. 69. При необходимости рекомендовать слуховые аппараты. 70. Обсуждать с пациентом ход его обследования и реабилитации слуха у сурдолога. 71. Готовность помочь советом пациенту, который недавно приобрел слуховой аппарат, и рекомендация повторного визита к сурдологу при проблемах. 72. Оказывать поддержку тем, кто нуждается в дальнейшей оценке слуха.
5. Просвещать – обследовать – поощрять	73. Обеспечить информирование пациентов о важности поддержания здоровья слуха, включая возможные варианты вмешательства. 74. Информировать пациентов о важности здоровья слуха как части здорового старения. 75. Предлагать несколько простых способов минимизировать влияние потери слуха (коммуникативные и поведенческие стратегии). 76. Просвещать пациентов относительно преимуществ правильно подобранных слуховых аппаратов. 77. Консультировать пациентов о важности хирургического вмешательства при потере слуха. 78. Просвещать и поощрять пациентов к самостоятельной проверке слуха. 79. Сочувствовать проблемам пациентов, понимать последствия потери слуха и оказывать эмоциональную поддержку.
6. Убедить – поддерживать – давать возможность	80. Оказывать поддержку и давать положительные рекомендации. 81. Подтверждать, что потеря слуха не конец. 82. Успокаивать пациентов, если они беспокоятся о процессе восстановления слуха. 83. Оказывать поддержку в отношении влияния потери слуха на другие области здоровья пациента. 84. Понимать влияние потери слуха на все области психического и физического здоровья. 85. Понимать, что слух тесно связан с качеством жизни. 86. Предлагать стратегии, чтобы справиться с потерей слуха. 87. Помогать пациенту понять, что, хотя потеря слуха является нормальным явлением старения, есть кое-что, что может помочь ему. 88. Изучать влияние потери слуха на развитие депрессии.

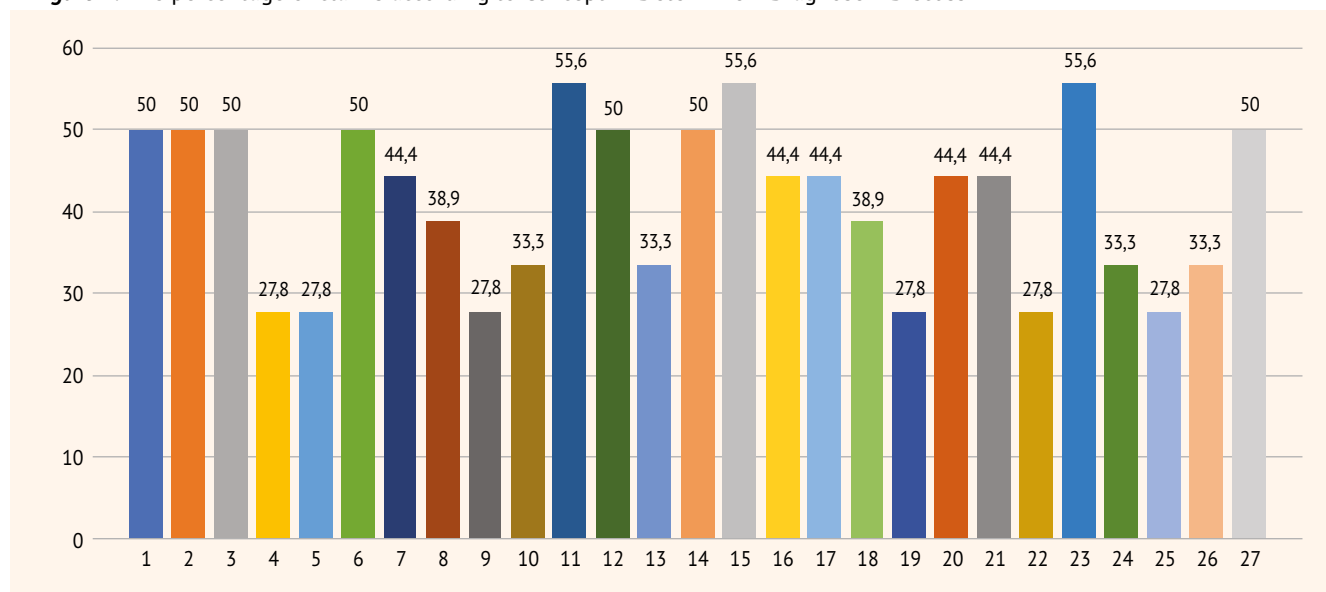
При детальном анализе наиболее популярных утверждений по концепциям было определено, что в концепции 1 «определить – поставить диагноз – обсудить» до 55,6% респондентов были согласны со следующими утверждениями: 12 «Проводить лор-осмотр, чтобы исключить скопление серы, состояние барабанной перепонки или др.», 15 «Выявлять пациентов, которые могут страдать нарушениями слуха (группа риска)», 23 «Оказывать помощь в решении других проблем, связанных со слухом, таких как проблемы с серой, проблемы со средним ухом или инфекциями». До 50% респондентов были согласны с такими утверждениями: 1 «Проводить базовую оценку слуха в рамках оценки, связанной с возрастом», 2 «Проводить такие тесты, какие это возможно, с оборудованием, обычно имеющимся в условиях поликлиники», 3 «Проводить базовые тесты, чтобы определить степень проблемы со слухом», 6 «Проводить регулярную оценку слуха при проверке здоровья пациентов старше 75 лет», 14 «Выявлять потерю слуха у пациентов», 27 «Рекомендовать реабилитацию слуха у специалиста». Наименее важные утверждения в концепции 1 составили 27,8% и оказались следующими: 5 «Проводить проверку слуха на аудиометре», 9 «Исключать потери слуха, не связанные с возрастом», 19 «Выполнять удаление серы», 22 «Обсуждать слуховую функцию с людьми, вступающими в возрастной период, когда они подвержены риску

потери слуха», 25 «Иметь доступ к аудиологическому оборудованию для измерения уровня слуха» (рис. 1).

При анализе наиболее частых утверждений в концепции 2 «спросить – оценить – действовать» 50% участников были согласны с утверждением 30 «Оценивать, слышат ли и понимают ли пожилые пациенты то, что обсуждается на их консультации», 44,4% участников отметили важность утверждений 32 «Обсудить с пациентом потерю слуха» и 33 «Внимательно следить за пациентами по мере их старения, поскольку последствия нелеченной потери слуха могут быть значительными». Самыми нераспространенными утверждениями, согласно концепции 2, были утверждения 31 «Помнить о признаках потери слуха, таких как просьба пациента повторить сказанное» и 41 «Врачи общей практики и медсестры должны быть обучены и должны иметь возможность проводить базовые аудиологические проверки слуха или обучать пациентов» (рис. 2).

Согласно концепции 3 «знать – направлять – координировать» 50,4% участников исследования считают, что важно утверждение 42 «Направлять пациентов для получения услуг по уходу за слухом к соответствующим специалистам, например к сурдологу или лор-врачу»; 44,4% респондентов согласны с утверждениями 53 «Знать о болезнях уха и к кому обращаться по этим конкретным проблемам» и 58 «Знать, что пациенту как можно скорее

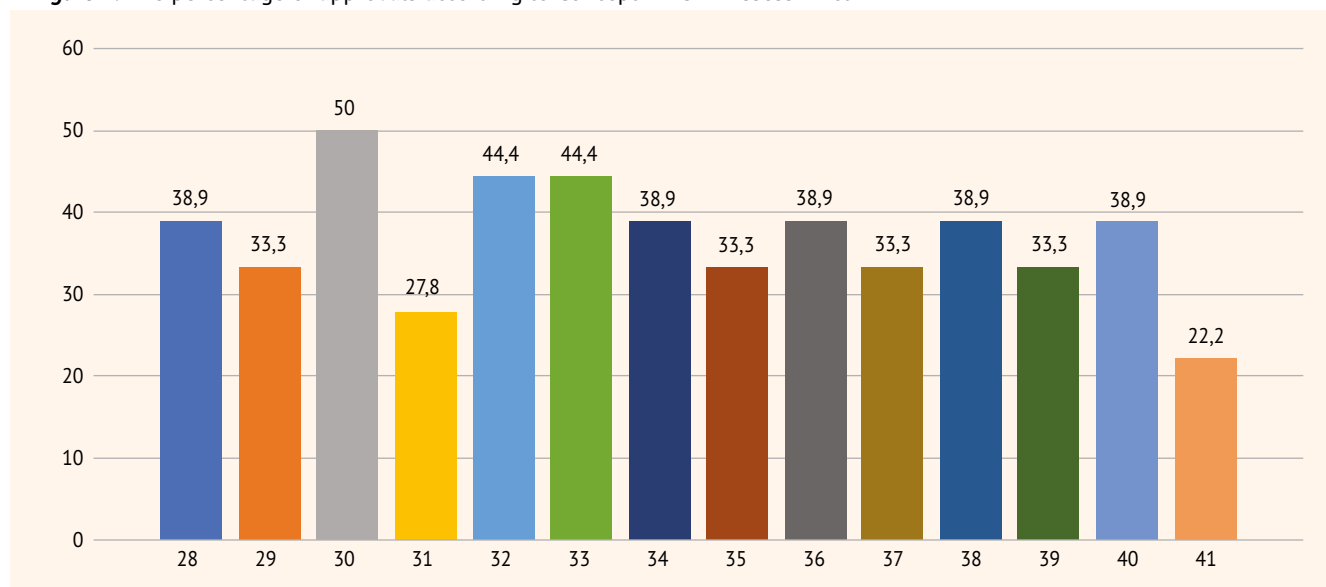
● **Рисунок 1.** Процентное соотношение утверждений согласно концепции 1 «определить – поставить диагноз – обсудить»
 ● **Figure 1.** The percentage of claims according to Concept 1 “Determine – Diagnose – Discuss”



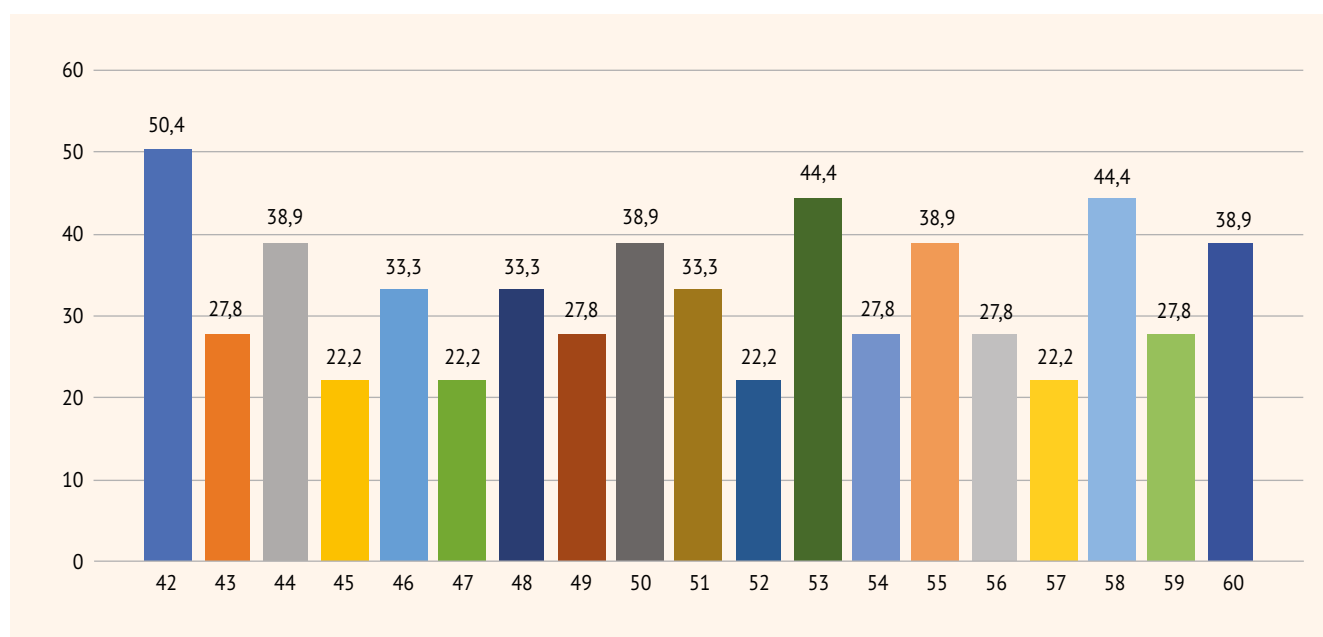
будет проведено наиболее подходящее обследование». Наименьшее количество участников (22,2%) согласны с утверждениями 47 «Проводить аудиологическое обследование и рекомендовать слуховые аппараты», 52 «Направлять к специалистам по слуховым аппаратам», 57 «Знать о показаниях к слухопротезированию, кохлеарной имплантации и методикам слуховых тренировок». Всего по 27,8% участников были согласны с утверждениями 43 «Предоставлять направление к специалистам по поводу шума в ушах», 54 «Поощрять использование аудиологических услуг», 56 «Готовность предоставить информацию о доступных способах исследования слуха и его реабилитации» и 59 «Поощрять пациентов проходить полное аудиологическое тестирование» (рис. 3).

При анализе популярных утверждений, согласно концепции 4 «информировать – посоветовать – быть партнером», 44,4% респондентов были согласны с утверждением 71 «Готовность помочь советом пациенту, который недавно приобрел слуховой аппарат, и рекомендация повторного визита к сурдологу при проблемах»; 38,9% участников согласились с утверждениями 62 «Иметь представление о потере слуха, классификации потерь» и 69 «При необходимости рекомендовать слуховые аппараты». Наименее важные утверждения в концепции 4 составили 22,2%: 61 «Готовность стать активным участником команды врачей по реабилитации слуха пациента» и 65 «Иметь навыки выявления шума в ушах и головокружения» (рис. 4).

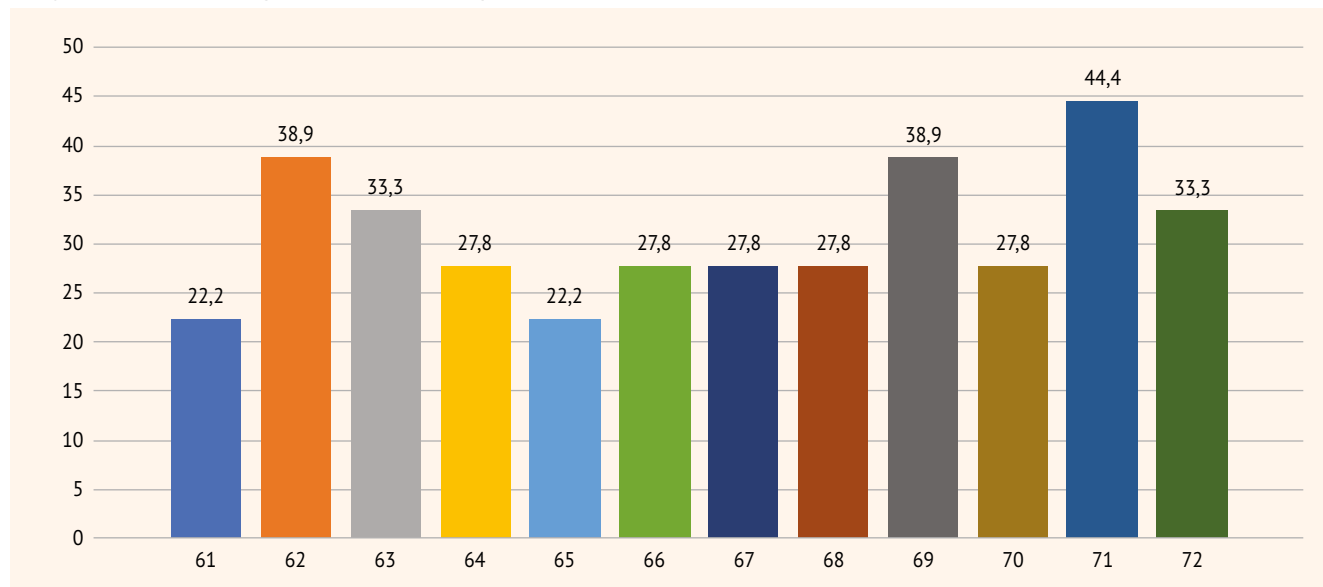
● **Рисунок 2.** Процентное соотношение утверждений согласно концепции 2 «спросить – оценить – действовать»
 ● **Figure 2.** The percentage of approvals according to Concept 2 “Ask – Assess – Act”



● **Рисунок 3.** Процентное соотношение утверждений согласно концепции 3 «знать – направлять – координировать»
● **Figure 3.** The percentage of claims according to Concepts 3 “Know – Refer – Coordinate”



● **Рисунок 4.** Процентное соотношение утверждений согласно концепции 4 «информировать – посоветовать – быть партнером»
● **Figure 4.** The percentage of claims according to Concept 4 “Inform – Advise – Partner”

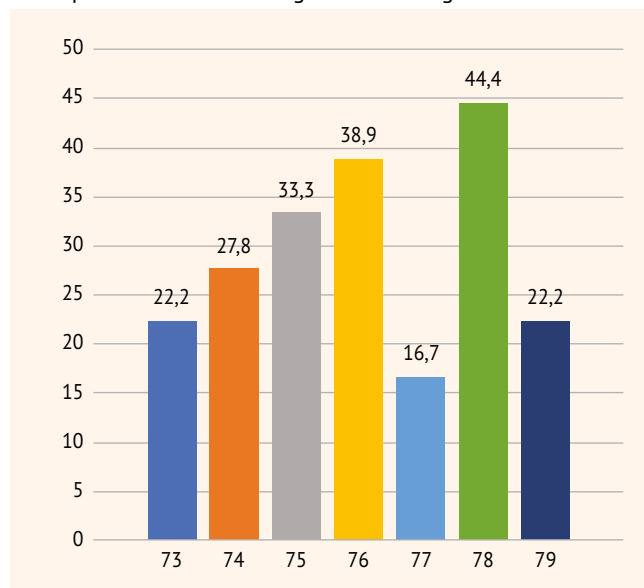


Согласно концепции 5 «просвещать – обследовать – поощрять» 44,4% участников исследования считают, что наиболее важно утверждение 78 «Просвещать и поощрять пациентов к самостоятельной проверке слуха»; 38,9% респондентов согласны с утверждением 76 «Просвещать пациентов относительно преимуществ правильно подобранных слуховых аппаратов». Наименьшее количество участников (16,7%) согласны с утверждением 77 «Консультировать пациентов о важности хирургического вмешательства при потере слуха». Всего по 22,2% участников были согласны с утверждениями 73 «Обеспечить информирование пациентов о важности поддержания здоровья слуха, включая возможные варианты вмешательства» и 79 «Сочувствовать пробле-

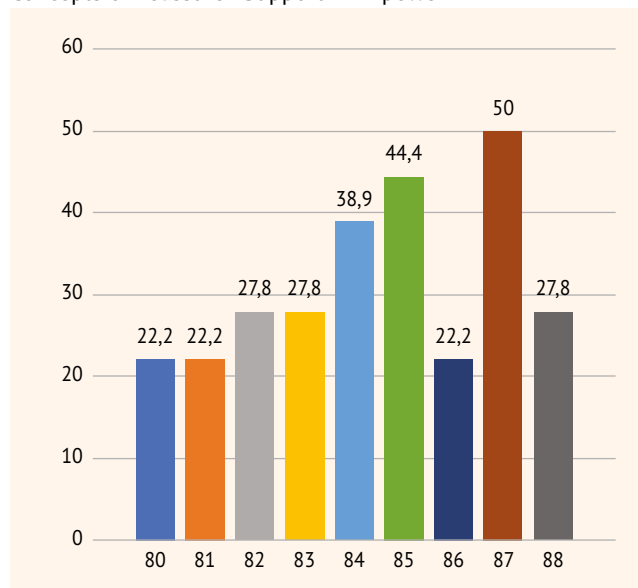
мам пациентов, понимать последствия потери слуха и оказывать эмоциональную поддержку» (рис. 5).

Согласно концепции 6 «убеждать – поддерживать – давать возможность» 50% участников исследования считают, что важно утверждение 87 «Помогать пациенту понять, что, хотя потеря слуха является нормальным явлением старения, есть кое-что, что может помочь ему»; 44,4% респондентов согласны с утверждением 85 «Понимать, что слух тесно связан с качеством жизни». Наименьшее количество участников (22,2%) согласны с утверждениями 80 «Оказывать поддержку и давать положительные рекомендации» и 81 «Подтверждать, что потеря слуха не конец» (рис. 6).

● **Рисунок 5.** Процентное соотношение утверждений согласно концепции 5 «просвещать – обследовать – поощрять»
● **Figure 5.** The percentage of approvals according to Concept 5 “Educate – Strategise – Encourage”



● **Рисунок 6.** Процентное соотношение утверждений согласно концепции 6 «убеждать – поддерживать – давать возможность»
● **Figure 6.** The percentage of approvals according to Concepts 6 “Reassure - Support – Empower”



ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая частые обращения пациентов старшей возрастной группы в силу различных проблем со здоровьем к врачам-терапевтам и врачам общей практики, важны не только вовлечение врачей первичного звена в процесс раннего выявления проблем со слухом, но и оценка биомедицинских и психосоциальных аспектов потери слуха, а также своевременное направление пациента к узким специалистам (оториноларингологам и сурдологам).

Важно отметить, что потеря слуха в форме ХСНТ довольно часто остается незамеченной лицами старшей возрастной группы вследствие постепенного развития. В первую очередь затруднения связаны с разборчивостью речи, особенно в шумной обстановке. Многие пациенты и врачи расценивают снижение слуха у лиц старшей возрастной группы в качестве признака старения. В результате пациенты многие годы живут с психосоциальными последствиями неконтролируемой потери слуха.

В нашем исследовании участники Google-опросника оценивали роль врача первичного звена в раннем выявлении снижения слуховой функции. Утверждения участников указывают на убедительную необходимость врачей-терапевтов и врачей общей практики максимально выявлять даже легкую форму потери слуха, проводить профилактические беседы о снижении слуха и наблюдать в динамике за пациентами по мере их старения. Несмотря на недостаток времени амбулаторного приема, по мнению участников исследования, врачи первичного звена имеют возможность диагностики и ведения слуховых нарушений у лиц старшей возрастной группы, имеющих сопутствующие заболевания, которые условно влияют на усугубление слуха.

По мнению участников исследования реализация программ скрининга слуха, нацеленных на пожилых людей, увеличивает частоту выявления потери слуха и, как следствие, увеличивает количество пациентов, получающих лечение по поводу потери слуха, включая слуховые аппараты. Важность раннего выявления слуховых нарушений обозначена в концепциях «определить – поставить диагноз – обсудить» и «спросить – оценить – действовать». Различные методы, которые используются в врачебной практике, включая вопрос относительно проблем со слухом, опросники, тестирование с помощью мобильных устройств [30] и веб-приложений, могут быть полезными для использования врачами первичного звена с целью проведения первичной оценки слуха среди пожилых людей и снижения негативных последствий нелеченой потери слуха. Одним из возможных вариантов может быть обучение самих пациентов проведению самооценки слуха.

Необходимо особо выделить концепцию «информировать – посоветовать – быть партнером», при которой, по мнению участников исследования, партнерское взаимодействие врача и пациента улучшает понимание причин снижения слуха, взаимодействие с врачами-оториноларингологами и врачами – оториноларингологами-сурдологами в качестве междисциплинарного подхода.

Важность роли врача первичного звена в многопрофильной помощи и ее координации была особо подчеркнута в концепции «знать – направлять – координировать». Усиление взаимосвязи между терапевтами и узкими специалистами является наиболее эффективной стратегией по уменьшению лиц с нелеченной ХСНТ. Необходимо подчеркнуть, что в отдаленных районах отсутствие аудиологической помощи является дополнительным препятствием для направления к специалистам.

Поэтому, несмотря на продвижение телемедицины, могут потребоваться дополнительное содействие и повышение квалификации врачей общей практики и врачей-терапевтов в отдаленных районах.

ВЫВОДЫ

Результаты показали, что практикующие врачи-терапевты и врачи общей практики достаточно осведомлены о предрасположенности пожилых пациентов к потере слуха и понимают серьезность связанных с этим последствий для качества жизни. Предполагаемая роль врача-терапевта и врача общей практики в лечении ХСНТ у лиц старшей возрастной группы многогранна и включает в себя обнаружение и диагностику, обсуждение и расширение прав и возможностей, а также направление к врачам-специалистам и псто-

янную поддержку. Именно врачу первичного звена отведена важная роль раннего выявления потери слуха при использовании возможности обучения пациента самооценке слуха, а также современных возможностей дистанционной проверки слуха и телемедицинского консультирования.

Дополнительные исследования по информированию и обучению врача первичного звена, нацеленные на обсуждение вопросов реабилитации слуха со своими пожилыми пациентами, их мотивации являются приоритетной концепцией современного здравоохранения, позволяющей существенно повысить качество жизни пациентов старшей возрастной группы и снизить психо-социальные последствия потери слуха.



Поступила / Received 20.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2021

Принята в печать / Accepted 25.09.2021

Список литературы

1. Голованова Л.Е., Бобошко М.Ю., Квасов Е.А., Лаптева Е.С. Тугоухость у взрослого населения старших возрастных групп. *Успехи геронтологии*. 2019;32(1–2):166–173. Режим доступа: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2019-32-01-02.pdf.
2. Rahul K., Sharma B.S., Lalwani A.K., Golub J.S. Prevalence and Severity of Hearing Loss in the Older Old Population. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(8):762–763. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0900>.
3. Кунельская Н.Л., Левина Ю.В., Гаров Е.В., Дзюина А.В. Пресбикузис – актуальная проблема стареющего населения. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(4):67–71. <https://doi.org/10.17116/otorino20198404167>.
4. Polku H., Mikkola T., Rantakokko M., Portegijs E., Törmäkangas T., Rantanen T., Viljanen A. Hearing and Quality of Life among Community-Dwelling Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2018;73(3):543–552. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw045>.
5. Bigelow R.T., Reed N.S., Brewster K.K., Huang A., Rebok G., Rutherford B.R., Lin F.R. Association of Hearing Loss with Psychological Distress and Utilization of Mental Health Services among Adults in the United States. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e2010986. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10986>.
6. Tsimpida D., Kontopantelis E., Ashcroft D., Panagioti M. Socioeconomic and Lifestyle Factors Associated with Hearing Loss in Older Adults: A Cross-Sectional Study of the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *BMJ Open*. 2019;9(9):e031030. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031030>.
7. Jafari Z., Kolb B.E., Mohajerani M.H. Age-Related Hearing Loss and Tinnitus, Dementia Risk, and Auditory Amplification Outcomes. *Ageing Res Rev*. 2019;56:100963. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100963>.
8. Bosmans J., Jorissen C., Cras P., Ombergen A., Engelborghs S., Gilles A. et al. Impact of Hearing Loss and Vestibular Decline on Cognition in Alzheimer's Disease: A Prospective Longitudinal Study Protocol (Gehoor, Evenwicht en Cognitie, GECKO). *BMJ Open*. 2020;10(9):e039601. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039601>.
9. Bener A., Al-Hamaq A., Abdulhadi K., Salahaldin A., Gansan L. Interaction between Diabetes Mellitus and Hypertension on Risk of Hearing Loss in Highly Endogamous Population. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(1 Suppl.): S45–S51. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.09.004>.
10. Wattamwar K., Qian J., Otter J., Leskowitz M., Caruana F., Siedlecki B. et al. Association of Cardiovascular Comorbidities with Hearing Loss in the Older Old. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(7):623–629. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.0643>.
11. Helzner E., Contrera K. Type 2 Diabetes and Hearing Impairment. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):3. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0696-0>.
12. Besser J., Stropahl M., Urry E., Launer S. Comorbidities of Hearing Loss and the Implications of Multimorbidity for Audiological Care. *Hear Res*. 2018;369:3–14. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.06.008>.
13. Дайхес Н.А., Карнеева О.В., Ким И.А., Савельев С.В. Состояние оториноларингологической службы Российской Федерации. *Российская оториноларингология*. 2019;18(3):9–16. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-9-16>.
14. Гуломов З.С., Курбанова З.Д., Адилова Ф.Х. Анализ оториноларингологической заболеваемости населения Республики Таджикистан за период 2012–2016 гг. *Российская оториноларингология*. 2018;3(94):33–37. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-3-33-37>.
15. Артюшкин С.А., Корнеев А.А., Ковалев М.В., Вержбицкий Г.В. Социальные и экономические аспекты своевременного выявления сенсоневральной тугоухости. *Российская оториноларингология*. 2015;5(78):16–19. Режим доступа: http://entru.org/files/preview/2015/05/j_rus_LOR_5_2015.pdf.
16. Абдулкеримов Х.Т., Бобошко М.Ю., Тавартиладзе Г.А., Климанцев С.А., Цыганкова Е.Р. *Сенсоневральная тугоухость у взрослых: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. 27 с. Режим доступа: <http://pro-audiologia.ru/images/pdf/tugouhost-u-vzroslyh.pdf>.
17. Zazove Ph., Plegue M.A., McKee M.M., DeJonckheere M., Kileny P.R., Schleicher L.S. et al. Effective Hearing Loss Screening in Primary Care: the Early Auditory Referral-Primary Care Study. *Ann Fam Med*. 2020;18(6):520–527. <https://doi.org/10.1370/afm.2590>.
18. Schneider J.M., Gopinath B., McMahon C.M., Britt H.C., Harrison M.C., Usherwood T. et al. Role of General Practitioners in Managing Age-Related Hearing Loss. *Med J Aust*. 2010;192(1):20–23. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03395.x>.
19. Bennett R.J., Conway N., Fletcher S., Barr C. The Role of the General Practitioner in Managing Age-Related Hearing Loss: A Scoping Review. *Am J Audiol*. 2020;29(2):265–289. https://doi.org/10.1044/2020_AJA-19-00090.
20. Contrera K.J., Wallhagen M.I., Mamo S.K., Oh E.S., Lin F.R. Hearing Loss Health Care for Older Adults. *J Am Board Fam Med*. 2016;29(3):394–403. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2016.03.150235>.
21. Hands S. Hearing Loss in Over-65s: Is Routine Questionnaire Screening Worthwhile? *J Laryngol Otol*. 2000;114(9):661–666. <https://doi.org/10.1258/0022215001906633>.
22. Ventry I.M., Weinstein B.E. The Hearing Handicap Inventory for the Elderly: A New Tool. *Ear Hear*. 1982;3(3):128–134. <https://doi.org/10.1097/00003446-198205000-00006>.
23. Yueh B., Shapiro N., MacLea C.H. Screening and Management of Adult Hearing Loss in Primary Care Scientific Review. *JAMA*. 2003;289(15):1976–1985. <https://doi.org/10.1001/jama.289.15.1976>.
24. Wallhagen M.I., Pettengill E. Hearing Impairment: Significant but Underassessed in Primary Care Settings. *J Gerontol Nurs*. 2008;34(2):36–42. <https://doi.org/10.3928/00989134-20080201-12>.
25. Cohen S.M., Labadie R.F., Haynes D.S. Primary Care Approach to Hearing Loss: the Hidden Disability. *Ear Nose Throat J*. 2005;84(1):26–44. <https://doi.org/10.1177/014556130508400111>.
26. Danhauer J.L., Celani K.E., Johnson C.E. Use of a Hearing and Balance Screening Survey with Local Primary Care Physicians. *Am J Audiol*. 2008;17(1):3–13. [https://doi.org/10.1044/1059-0889\(2008\)002](https://doi.org/10.1044/1059-0889(2008)002).
27. Bennett R.J., Fletcher S., Conway N., Barr C. The Role of the General Practitioner in Managing Age-Related Hearing Loss: Perspectives of General Practitioners, Patients and Practice Staff. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01157-2>.
28. Kane M., Trochim W.M. *Concept mapping for planning and evaluation*. Sage Publications; 2007. 216 p. <https://doi.org/10.4135/9781412983730>.
29. Trochim W.M. An Introduction to Concept Mapping for Planning and Evaluation. *Evaluation and Program Planning*. 1989;12(1):1–16. [https://doi.org/10.1016/0149-7189\(89\)90016-5](https://doi.org/10.1016/0149-7189(89)90016-5).
30. Carlson K.F., Sell S., Vachhani J., Folmer R.L., Saunders G., Feene M.P. Enhancing Screening Systems to Facilitate Hearing-Healthcare Access: A Qualitative Study. *J Am Acad Audiol*. 2019;30(04):250–263. <https://doi.org/10.3766/jaaa.15087>.

References

- Golovanova L.E., Boboshko M.Yu., Kvasov E.A., Lapteva E.S. Hearing Loss in the Adult Population of Older Age Groups. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2019;32(1–2):166–173. (In Russ.) Available at: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2019-32-01-02.pdf.
- Rahul K., Sharma B.S., Lalwani A.K., Golub J.S. Prevalence and Severity of Hearing Loss in the Older Old Population. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(8):762–763. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0900>.
- Kunelskaya N.L., Levina Yu.V., Garov E.V., Dzyuina A.V. Presbycusis as a Pressing Problem for an Aging Population. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(4):67–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino2019840467>.
- Polku H., Mikkola T., Rantakokko M., Portegijs E., Törmäkangas T., Rantanen T., Viljanen A. Hearing and Quality of Life among Community-Dwelling Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2018;73(3):543–552. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw045>.
- Bigelow R.T., Reed N.S., Brewster K.K., Huang A., Rebok G., Rutherford B.R., Lin F.R. Association of Hearing Loss with Psychological Distress and Utilization of Mental Health Services among Adults in the United States. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e2010986. <https://doi.org/10.1001/jamanet-workopen.2020.10986>.
- Tsimipida D., Kontopantelis E., Ashcroft D., Panagioti M. Socioeconomic and Lifestyle Factors Associated with Hearing Loss in Older Adults: A Cross-Sectional Study of the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *BMJ Open*. 2019;9(9):e031030. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031030>.
- Jafari Z., Kolb B.E., Mohajerani M.H. Age-Related Hearing Loss and Tinnitus, Dementia Risk, and Auditory Amplification Outcomes. *Ageing Res Rev*. 2019;56:100963. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100963>.
- Bosmans J., Jorissen C., Cras P., Ombergen A., Engelborghs S., Gilles A. et al. Impact of Hearing Loss and Vestibular Decline on Cognition in Alzheimer's Disease: A Prospective Longitudinal Study Protocol (Gehoor, Evenwicht en Cognitie, GECKO). *BMJ Open*. 2020;10(9):e039601. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039601>.
- Bener A., Al-Hamaq A., Abdulhadi K., Salahaldin A., Gansan L. Interaction between Diabetes Mellitus and Hypertension on Risk of Hearing Loss in Highly Endogamous Population. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(1 Suppl.): S45–S51. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.09.004>.
- Wattamwar K., Qian J., Otter J., Leskowitz M., Caruana F., Siedlecki B. et al. Association of Cardiovascular Comorbidities with Hearing Loss in the Older Old. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(7):623–629. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.0643>.
- Helzner E., Contrera K. Type 2 Diabetes and Hearing Impairment. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):3. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0696-0>.
- Besser J., Stropahl M., Urry E., Launer S. Comorbidities of Hearing Loss and the Implications of Multimorbidity for Audiological Care. *Hear Res*. 2018;369:3–14. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.06.008>.
- Daykhes N.A., Karneeva O.V., Kim I.A., Savelyev S.V. The State of the Otorhinolaryngological Service of the Russian Federation. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(3): 9–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-9-16>.
- Gulomov Z.S., Kurbanova Z.D., Adylova F.Kh. Analysis of Otorhinolaryngological Morbidity of the Population of the Republic of Tajikistan for the Period 2012–2016. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2018;3(94):33–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-3-33-37>.
- Artyushkin S.A., Korneenkov A.A., Kovalev M.V., Verzhbitsky G.V. Social and Economic Aspects of Timely Detection of Sensorineural Hearing Loss. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2015;5(78):16–19. (In Russ.) Available at: http://entru.org/files/preview/2015/05/j_rus_LOR_5_2015.pdf.
- Abdulkerimov Kh.T., Boboshko M.Yu., Tavartkiladze G.A., Klimantsev S.A., Tsygankova E.R. *Sensorineural Hearing Loss in Adults: Clinical Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. 27 p. (In Russ.) Available at: <http://pro-audiologia.ru/images/pdf/tugouhost-u-vzroslyh.pdf>.
- Zazove Ph., Plegue M.A., McKee M.M., Delonckheere M., Kileny P.R., Schleicher L.S. et al. Effective Hearing Loss Screening in Primary Care: the Early Auditory Referral-Primary Care Study. *Ann Fam Med*. 2020;18(6):520–527. <https://doi.org/10.1370/afm.2590>.
- Schneider J.M., Gopinath B., McMahon C.M., Britt H.C., Harrison M.C., Usherwood T. et al. Role of General Practitioners in Managing Age-Related Hearing Loss. *Med J Aust*. 2010;192(1):20–23. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03395.x>.
- Bennett R.J., Conway N., Fletcher S., Barr C. The Role of the General Practitioner in Managing Age-Related Hearing Loss: A Scoping Review. *Am J Audiol*. 2020;29(2):265–289. https://doi.org/10.1044/2020_AJA-19-00090.
- Contrera K.J., Wallhagen M.I., Mamo S.K., Oh E.S., Lin F.R. Hearing Loss Health Care for Older Adults. *J Am Board Fam Med*. 2016;29(3):394–403. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2016.03.150235>.
- Hands S. Hearing Loss in Over-65s: Is Routine Questionnaire Screening Worthwhile? *J Laryngol Otol*. 2000;114(9):661–666. <https://doi.org/10.1258/0022215001906633>.
- Ventry I.M., Weinstein B.E. The Hearing Handicap Inventory for the Elderly: A New Tool. *Ear Hear*. 1982;3(3):128–134. <https://doi.org/10.1097/00003446-198205000-00006>.
- Yueh B., Shapiro N., MacLea C.H. Screening and Management of Adult Hearing Loss in Primary Care Scientific Review. *JAMA*. 2003;289(15):1976–1985. <https://doi.org/10.1001/jama.289.15.1976>.
- Wallhagen M.I., Pettengill E. Hearing Impairment: Significant but Underassessed in Primary Care Settings. *J Gerontol Nurs*. 2008;34(2):36–42. <https://doi.org/10.3928/00989134-20080201-12>.
- Cohen S.M., Labadie R.F., Haynes D.S. Primary Care Approach to Hearing Loss: the Hidden Disability. *Ear Nose Throat J*. 2005;84(1):26–44. <https://doi.org/10.1177/014556130508400111>.
- Danhauer J.L., Celani K.E., Johnson C.E. Use of a Hearing and Balance Screening Survey with Local Primary Care Physicians. *Am J Audiol*. 2008;17(1):3–13. [https://doi.org/10.1044/1059-0889\(2008\)002](https://doi.org/10.1044/1059-0889(2008)002).
- Bennett R.J., Fletcher S., Conway N., Barr C. The Role of the General Practitioner in Managing Age-Related Hearing Loss: Perspectives of General Practitioners, Patients and Practice Staff. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01157-2>.
- Kane M., Trochim W.M. *Concept mapping for planning and evaluation*. Sage Publications; 2007. 216 p. <https://doi.org/10.4135/9781412983730>.
- Trochim W.M. An Introduction to Concept Mapping for Planning and Evaluation. *Evaluation and Program Planning*. 1989;12(1):1–16. [https://doi.org/10.1016/0149-7189\(89\)90016-5](https://doi.org/10.1016/0149-7189(89)90016-5).
- Carlson K.F., Sell S., Vachhani J., Folmer R.L., Saunders G., Feene M.P. Enhancing Screening Systems to Facilitate Hearing-Healthcare Access: A Qualitative Study. *J Am Acad Audiol*. 2019;30(04):250–263. <https://doi.org/10.3766/jaaa.15087>.

Информация об авторах:

Владимирова Татьяна Юльевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии имени академика РАН И.Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; vladimirovalor@yandex.ru

Мартынова Анастасия Борисовна, аспирант кафедры оториноларингологии имени академика РАН И.Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; martynova.a.med@yandex.ru

Information about the authors:

Tatyana Yu. Vladimirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Otorhinolaryngology Department named after academician I.B. Soldatov, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; vladimirovalor@yandex.ru

Anastasia B. Martynova, Postgraduate Student of the Otorhinolaryngology Department named after academician I.B. Soldatov, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; martynova.a.med@yandex.ru

Возможности топической терапии бактериальных ЛОР-инфекций

П.А. Шамкина, <https://orcid.org/0000-0003-4595-365X>, p.s.ent@bk.ru

А.А. Кривопапов[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, spbniilor@gmail.com

П.И. Панченко, <https://orcid.org/0000-0002-3380-7228>, p.panchenko@niilor.ru

С.В. Рязанцев, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, professor.ryazantsev@mail.ru

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

Резюме

Чрезмерное и необоснованное использование системных антибиотиков является наиболее серьезной причиной проблем, связанных с нарастающей устойчивостью бактериальных патогенов. Такая ситуация послужила основанием для ВОЗ назвать XXI в. «эрой антибиотикорезистентности». Широкое распространение резистентных штаммов микроорганизмов, рост тяжелых и осложненных форм заболеваний ведет к росту частоты неблагоприятных исходов лечения. В Российской Федерации в последнее десятилетие отмечен рост встречаемости острого риносинусита с 4,6 до 12,7 случая на 1000 населения. Частота встречаемости острого риносинусита в Европе регистрируется на среднем уровне 6,4 от всех случаев обращения к врачам первичного звена. До 38% амбулаторных пациентов лор-профиля страдают различными формами отита, в т. ч. до 30% острым средним отитом. Важнейшим путем преодоления глобальной проблемы антибиотикорезистентности, наряду с инициированным мировым медицинским сообществом отсроченным применением системных антибактериальных препаратов, является переход на активное применение топических лекарственных препаратов, обладающих антимикробной активностью. Преимуществами местной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей и уха являются простота и доступность введения в зону патологических изменений, высокая концентрация лекарственного вещества в очаге воспаления при малой общей дозе препарата, минимальный риск системных побочных эффектов. В статье приводится обзор данных отечественной и зарубежной литературы о свойствах топического антибактериального препарата с действующим веществом гидроксиметилхиноксалиндиоксид. Проанализированы результаты экспериментальных работ и клинических исследований, доказывающих высокую эффективность и безопасность применения препарата в комплексном лечении бактериальных инфекций лор-органов.

Ключевые слова: бактериальная инфекция лор-органов, острый бактериальный синусит, средний отит, топическая антибактериальная терапия, гидроксиметилхиноксалиндиоксид

Для цитирования: Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Панченко П.И., Рязанцев С.В. Возможности топической терапии бактериальных ЛОР-инфекций. *Медицинский совет*. 2021;(18):44–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-44-54>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of tropical treatment of bacterial ENT infections

Polina A. Shamkina, <https://orcid.org/0000-0003-4595-365X>, p.s.ent@bk.ru

Aleksandr A. Krivopalov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, spbniilor@gmail.com

Pavel I. Panchenko, <https://orcid.org/0000-0002-3380-7228>, p.panchenko@niilor.ru

Sergey V. Ryazantsev, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, professor.ryazantsev@mail.ru

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

Abstract

The overuse and inappropriate use of systemic antibiotics is the most serious cause of problems associated with the increasing resistance of bacterial pathogens. What served as the basis for WHO to call the XXI century “The era of antibiotic resistance”. The wide spread of resistant strains of microorganisms, the growth of severe and complicated forms of diseases leads to an increase in the frequency of unfavorable treatment outcomes. In the Russian Federation, an increase in the incidence of acute rhinosinusitis from 4.6 to 12.7 cases per 1000 population has been noted in the last decade. The incidence of acute rhinosinusitis in Europe is recorded in 6.4 ± 3.6 of all cases of visits to primary care physicians. Up to 38% of outpatients in the ENT profile suffer from various forms of otitis media, including up to 30% of acute otitis media. The most important way to overcome the global problem of antibiotic resistance, along with the delayed use of systemic antibacterial drugs initiated by the world medical community, is to switch to the active use of topical drugs with antimicrobial activity. The article provides an overview of the data of domestic and foreign literature on the properties of a topical antibacterial drug with the active ingredient hydroxymethylquinoxaline dioxide. The results of experimental work and clinical studies, proving the high efficacy and safety of the drug in the complex treatment of bacterial infections of the upper respiratory tract, have been analyzed.

Keywords: bacterial infection, ENT organs, acute bacterial sinusitis, antibacterial therapy, hydroxymethylquinoxalindioxide

For citation: Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Panchenko P.I., Ryazantsev S.V. Possibilities of tropical treatment of bacterial ENT infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-44-54>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Чрезмерное и необоснованное использование системных антибиотиков является наиболее серьезной причиной нарастающих проблем, связанных с устойчивостью бактериальных патогенов. Начавшейся в 40-х гг. XX в. «эре антибиотиков» исполнилось уже 70 лет, а в настоящее время в мире эта проблема стоит еще более остро, что дало основание ВОЗ назвать XXI в. «эрой антибиотикорезистентности» [1–4].

Значимость проблемы антибиотикорезистентности определяется тем, что она затрагивает не только медицину, но и общество в целом. Широкое распространение резистентных внутрибольничных штаммов микроорганизмов, рост тяжелых и осложненных форм заболеваний ведут не только к удорожанию стоимости лечения, но и росту частоты неблагоприятных исходов лечения [5–8].

Сегодня основным фактором, способствующим росту антибактериальной резистентности, является необоснованное системное применение антибиотиков при лечении заболеваний дыхательных путей [9]. Для оториноларингологии эта проблема крайне актуальна. Бактериальные инфекции занимают ведущее место в патологии лор-органов. И самое частое необоснованное назначение зарегистрировано при остром риносинусите [10].

В Российской Федерации отмечен рост встречаемости острого риносинусита с 4,6 до 12,7 случая на 1000 населения. Частота встречаемости острого риносинусита в Европе – $6,4 \pm 3,6$ от всех случаев обращения к врачам первичного звена [11–16]. Порой необоснованное применение антибактериальных препаратов даже при выполненных «чистых» операциях, например в верхних дыхательных путях, с целью профилактики возможного инфицирования приводит не только к антибиотикорезистентности, но и к локальной сенсибилизации и иммунной дисфункции тканей [17–19]. До 38% амбулаторных пациентов лор-профиля страдают различными формами отита, в т. ч. до 30% острым средним отитом. До 46% населения развивающихся стран страдает хроническим гнойным отитом [20–23].

Вирусное поражение слизистых оболочек органов дыхания в большинстве случаев является не только самостоятельным этиологическим, но и патогенетическим фактором для развития бактериальных инфекций лор-органов. Инфекционно-воспалительный процесс, возникающий в результате вирусного поражения слизистых оболочек, сопровождается вазодилатацией и увеличением проницаемости сосудов. Все это приводит к отеку слизистых оболочек, качественному и количественному изменению характера секрета, продуцируемого в респираторном тракте, к ухудшению санирующей и эвакуационной

функций мерцательного эпителия. В результате возникают заложенность носа, ушей, ринорея и кашель, снижается качество жизни, ухудшаются производительность труда, спортивные и другие показатели [24]. Застой секрета и нарушение воздухообмена способствуют увеличению продолжительности контакта патогенных бактерий с клетками слизистой оболочки и создают благоприятную среду для развития бактериальной инфекции. Все перечисленное в сочетании с ослаблением местного неспецифического иммунитета формирует пусковой момент для развития острого риносинусита, острого среднего отита [10, 25].

Спектр возбудителей острого бактериального синусита (ОБС) остается относительно постоянным: *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (они составляют суммарно 70–75%). Значительно реже из содержимого околоносовых пазух (ОНП) при ОБС удается культивировать *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, анаэробы. *M. catarrhalis* чаще является возбудителем ОБС у детей [26–29].

К типичным возбудителям наружных отитов относят *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Наиболее этиологическими факторами в отношении средних отитов являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* [9, 12, 30–33].

Важнейшим путем преодоления глобальной проблемы антибиотикорезистентности, наряду с иницированным мировым медицинским сообществом отсроченным применением системных антибактериальных препаратов, является переход на активное применение топических лекарственных препаратов, обладающих антимикробной активностью [12].

При проведении топической антимикробной терапии обеспечивается доставка оптимальной дозы активного ингредиента непосредственно на слизистую оболочку дыхательных путей или в очаг воспаления. Преимуществами местной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей и уха являются простота и доступность введения в зону патологических изменений, высокая концентрация лекарственного вещества в очаге воспаления при малой общей дозе препарата, минимальный риск системных побочных эффектов.

Основные свойства, которыми должно обладать топическое противомикробное лекарственное средство: 1) высокая эффективность в элиминации наиболее часто встречаемых возбудителей при данной патологии, 2) минимальный риск селекции устойчивых микроорганизмов, 3) отсутствие повреждающего воздействия на ткани, 4) безопасность, хорошая переносимость, простота и удобство использования.

В настоящее время арсенал топических препаратов противомикробного действия достаточно ограничен. В свете этого определенный интерес для повседневной клинической практики представляет оригинальный отечественный антибактериальный препарат для топической терапии гнойных инфекций Диоксидин (гидроксиметилхиноксалиндиоксид).

ДИОКСИДИН – КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Диоксидин относится к классу производных ди-N-окси хиноксалина, разработан и выпускается в Российской Федерации в форме растворов для внутриместного введения, местного и наружного применения (регистрационные номера Р N003934/01 и ЛП 001038)¹. Диоксидин был разработан в конце 60-х гг. прошлого века во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте им. Серго Орджоникидзе (Москва) и разрешен для использования в клинической практике с 1976 г. Большой вклад в доклинические и клинические стадии изучения Диоксида, а также в обобщение опыта его применения в медицинской практике был сделан профессором Е.Н. Падейской. Согласно многочисленным исследованиям, Диоксидин обладает бактерицидным действием в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробных и анаэробных бактерий, включая типичных возбудителей лор-патологии, и в частности ОБС [34–38].

Механизм бактерицидного действия Диоксида может быть представлен как трехступенчатый. В результате контакта с бактериальными клетками происходит почти мгновенное подавление синтеза новых и повреждение уже имеющихся молекул бактериальных ДНК [39]. Кроме того, выявлена способность Диоксида специфически ингибировать внутриклеточные нуклеазы, например, *Staphylococcus aureus*, и изменять состав внутриклеточного белкового комплекса бактериальной клетки. Благодаря этому действию диоксида нарушается синтез экзопептидов, в частности, экзотоксинов, что в свою очередь приводит к снижению вирулентности патогенов [40]. Важным моментом действия препарата является его способность нарушать функционирование мембранных белков и ферментов бактерий, принимающих участие в функционировании дыхательной цепи бактерий (в частности, снижение активности дегидрогеназы мембран и удельной концентрации цитохромов, обладающих высокой консервативностью в отношении мутаций) [41, 42].

Дополнительно Диоксидин вызывает структурные изменения в клеточной стенке, характеризующиеся дозозависимостью и проявляющиеся ослаблением прочности клеточной стенки и высвобождением (обнажением) цитоплазматической мембраны [42, 43]. Благодаря такому многоцелевому воздействию на бактериальные клетки существенно снижается риск формирования резистентности бактерий в отношении Диоксида. Интересным

эффектом препарата является нарушение активности и биосинтеза внеклеточной ДНКазы [43, 44]. Согласно данным недавних исследований, внеклеточные дезоксирибонуклеазы (ДНКазы) обеспечивают повышенную вирулентность, позволяя бактериям уклоняться от иммунной защиты хозяина с помощью экстрадированных нитей ДНК/хроматина, называемых внеклеточными ловушками нейтрофилов (NET) [44, 45], а также, разрушая ДНК как часть матрикса патогенных биопленок, обеспечивать их распространение, одновременно подавляя рост биопленок нормофлоры [46].

Было показано, что в анаэробных условиях бактерицидная активность Диоксида повышается в 30–100 раз [47, 48].

По данным ряда исследований, чувствительность клинически значимых штаммов микроорганизмов в значительной степени не изменяется на протяжении последних 30 лет [35, 38, 49].

Клинические данные по итогам широкого изучения терапевтической эффективности Диоксида более чем у 6 тыс. больных в 24 клиниках различного профиля при разных формах гнойной инфекции в урологической, хирургической и оториноларингологической практике показывают эффективность препарата при применении местно, при введении в полости, эндобронхиально, ингаляционно и внутривенно [34, 50–51]. По данным мониторинговых и научных исследований, в настоящее время отмечается низкий уровень резистентности бактерий к данному препарату [35, 38, 52–54]. Диоксидин эффективен при тяжелых формах гнойной инфекции при резистентности возбудителей к другим антимикробным агентам [54, 55]. Показаниями к внутриместному, местному и наружному использованию Диоксида являются гнойные бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой, при неэффективности других химиотерапевтических средств или их плохой переносимости. Противопоказаниями являются индивидуальная непереносимость препарата, беременность, период лактации, детский возраст до 18 лет, а в случае системного (внутривенного) введения – надпочечниковая недостаточность, в т. ч. в анамнезе. С осторожностью Диоксидин применяется при почечной недостаточности.

В оториноларингологии нашли широкое применение все лекарственные формы Диоксида: для местного лечения – 5% мазь, для промывания лакун миндалин, орошения слизистых, ингаляций, для введения в полости и промывания околоносовых пазух – 0,5 и 1% водные растворы в ампулах и флаконах. Возможные области применения препарата в оториноларингологии: гнойные риносинуситы, абсцессы перегородки носа, фурункулы, карбункулы, сикоз преддверия носа, хронический тонзиллит, паратонзиллярные, парафарингеальные абсцессы, острый ларингит и обострение хронических воспалительных процессов в гортани, канюленосительство, средние перфоративные отиты, заболевания слуховой трубы, наружные отиты, состояния после вскрытия отогематомы, флегмоны шеи, медиастиниты, травмы и состояния после хирургических вмешательств на верхних отделах дыхательных путей и уха и некоторые другие патологические

¹ Также Диоксидин выпускается в форме мази для наружного применения (регистрационный номер Р N002534/01).

состояния. Средние сроки применения Диоксида при заболеваниях лор-органов – 7–10 дней. По данным клинических исследований, препарат безопасен в терапевтических дозах, при местном и наружном применении лор-органов не оказывает системного действия, не обладает раздражающим влиянием, не повреждает слизистую оболочку. Выздоровление пациента происходит быстрее, что, в свою очередь, ведет к уменьшению лекарственной нагрузки, например количества инъекций верхнечелюстной пазухи и меньшей продолжительности периода нетрудоспособности [36, 37]. Все вышесказанное обосновало введение информации о Диоксиде в программы обучения студентов, ординаторов и врачей на курсах переподготовки и повышения квалификации [56].

В 2016 г. в НИКИО им. Л.И. Свержевского проводилось исследование эффективности и безопасности препарата Диоксидин (1%) в ингаляционной терапии у пациентов с острым ларингитом. В исследовании участвовали 25 пациентов (14 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 23 до 60 лет (средний возраст $44,9 \pm 2,9$ года). При микроларингоскопии отмечали гиперемию слизистой оболочки гортани, гиперемию слизистой оболочки голосовых складок и инфильтрацию голосовых складок. Гиперемия слизистой оболочки гортани отмечалась у всех пациентов: у 13 пациентов – в 1 балл, у 9 – в 2–3 балла и у 3 – в 4–5 баллов. Всем указанным пациентам в составе комплексной терапии был назначен курс из шести ингаляций 1% раствора Диоксида через небулайзер (5 мл для одной ингаляции, один раз в день). К концу лечения у 22 пациентов слизистая оболочка гортани была розового цвета и у 3 пациентов – незначительная гиперемия в 1–2 балла. Акустическую оценку эффективности проводили двукратно (до и после лечения всем пациентам) с применением программно-аппаратного комплекса Multi-Dimensional Voice Program. В норме частота основного тона (ЧОТ) для мужчин составляет 160–190 Гц, для женщин – 200–260 Гц. При обследовании мужчин до лечения средние значения ЧОТ составили $142,4 \pm 3,25$ Гц, после лечения – $157,4 \pm 3,4$ Гц; у женщин до лечения средние показатели ЧОТ – $192,2 \pm 3,1$ Гц, после лечения – $215,7 \pm 2,9$ Гц. По результатам терапии 23 пролеченных пациента отметили хорошую переносимость процедуры. У двух пациентов при первой ингаляции отмечалось небольшое першение в горле, связанное, вероятно, с нарушением техники – глубоким дыханием во время процедуры. Со второй процедуры першения в горле не возникало. Ни у одного пациента не было никаких нежелательных явлений, потребовавших бы отмены препарата [57].

Параллельно с этим исследованием было проведено изучение эффективности и безопасности препарата Диоксидин (1% раствор) у пациентов с хроническим тонзиллитом. В данном исследовании участвовали 25 пациентов (9 мужчин и 16 женщин) с диагнозом «хронический тонзиллит» в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст $33,0 \pm 3,1$ года). При этом 15 пациентов страдали простой формой хронического тонзиллита, у 10 пациентов была диагностирована токсико-аллергическая форма хронического тонзиллита первой степени. Всем указанным боль-

ным проводили промывание лакун небных миндалин раствором Диоксида (разовый объем 20 мл, один раз в день, курс – 10 процедур). На фоне проводимой терапии наблюдали выраженную положительную динамику. Так, к 3–4-й процедуре исчез неприятный запах изо рта, который беспокоил 10 пациентов до начала лечения. Жалобы на ощущение инородного тела в горле предъявляли при обращении 14 пациентов, и к 3–5-й процедуре у 10 больных эти явления прекратились полностью, а у 4 интенсивность данной жалобы значительно уменьшалась. Жалобы на першение, сухость и затруднение глотания исходно предъявляли 18 пациентов, к 5–7-й процедуре интенсивность этих жалоб значительно уменьшилась [57].

В 2016 г. было проведено исследование на кафедре оториноларингологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. В исследование были включены 80 пациентов (46 женщин и 34 мужчины) в возрасте 18–75 лет (средний возраст $37,0 \pm 13,5$ года) с подтвержденным диагнозом «острый наружный отит», «острый гнойный средний отит» или «обострение хронического гнойного среднего отита бактериальной этиологии». Оценка клинической эффективности проводилась на 1, 3, 5 и 12-е сут. по динамике степени выраженности клинических симптомов, отоскопической картины, изменений при аудиометрии, наличию или отсутствию нежелательных явлений. Оценка признака осуществлялась с использованием 4-балльной шкалы (0 – признак отсутствует, 3 балла – максимальная выраженность признака). Полный регресс субъективных симптомов на фоне применения Диоксида, по данным оценки шкалы симптомов пациентами в дневниках самонаблюдения, отмечался уже на 7–8-й дни лечения. Ни в одном случае во время и после лечения у пациентов не было зафиксировано каких-либо побочных эффектов, аллергических и других нежелательных реакций, а также признаков ототоксичности Диоксида. Таким образом, полученные данные подтвердили высокую эффективность Диоксида при местной терапии наружных и средних отитов. Препарат отличается безопасностью и хорошей переносимостью, отсутствием ототоксичности [58].

В клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено наблюдательное исследование, целью которого являлась сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности применения Диоксида (0,5% раствор), хлоргексидина биглюконата (0,02%-ный раствор) и 0,9%-ный раствора хлорида натрия. В исследование было включено 60 взрослых пациентов с компенсированной формой хронического тонзиллита. Пациенты распределены на три терапевтические группы по 20 человек в каждой. Эффективность лечения в группах оценивалась по клиническим, лабораторным и бактериологическим данным, а также по продолжительности ремиссии патологического процесса. В исследовании были показаны клинические и микробиологические преимущества Диоксида в эмпирической терапии хронического тонзиллита у взрослых пациентов. При применении Диоксида отмечалось полное исчезновение жалоб к 7-му дню с начала лечения, положительная динамика фарингоскопических симптомов, снижение бактериаль-

ной нагрузки до клинически незначимого уровня. Согласно заключению исследователей, Диоксидин может быть рекомендован в качестве препарата первого выбора для местной эмпирической терапии хронического тонзиллита у взрослых [59].

В ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России препарат Диоксидин успешно применяется для профилактики и лечения бактериальных инфекций лор-органов при подготовке к хирургическому лечению и в составе комплексной терапии в послеоперационном периоде. Хирургические заболевания гортани, в лечении которых используется Диоксидин: хронический гиперпластический ларингит, доброкачественные новообразования, папилломатоз, хронические стенозы гортани. В качестве примера представляем описание клинических случаев.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Б. 20 лет поступил в хирургическое отделение для взрослых в октябре 2021 г. с жалобами на дисфонию, затруднение дыхание через верхние дыхательные пути, наличие трахеостомы. Из анамнеза заболевания известно, что с двух лет страдает рецидивирующим папилломатозом гортани, по поводу чего проводилось многократное хирургическое лечение по месту жительства. В связи с выраженным затруднением дыхания через верхние дыхательные пути в 2003 г. была наложена трахеостома. Последнее оперативное лечение по удалению папиллом гортани проводилось два года назад.

Эндоскопическая картина при выполнении видеоларингоскопии ригидным эндоскопом 70⁰ при поступлении (рис. 1): слизистая оболочка гиперемирована, влажная, блестящая, умеренно отечная. Надгортанник не изменен. Грушевидные синусы и валлекулы свободные. В межчерпаловидном пространстве рубец серого цвета, идущий к левой черпало-надгортанной складке. В области голосового отдела гортани множественные образования овально-округлой формы, розового цвета, с гладкой поверхностью, ярко гиперемированы, полностью заполняющие просвет гортани. Вестибулярные, голосовые складки не определяются. Подскладковое пространство не визуализируется.

Установлен основной клинический диагноз «рецидивирующий папилломатоз гортани. Рубец гортани. Трахеостома. Канюленосительство с 2003 г.».

Для профилактики бактериальных осложнений и купирования воспалительных явлений в предоперационном периоде назначено орошение слизистой оболочки гортани раствором Диоксидаина 0,5% – 2,0 мл три раза в день².

Оперативное вмешательство проводилось под эндотрахеальным наркозом при прямой опорной микроларингоскопии. Выполнялось удаление новообразований (папиллом), иссечение рубцов гортани с использованием

● **Рисунок 1.** Эндоскопическая картина гортани до операции
● **Figure 1.** Endoscopic view of larynx before surgery



полупроводникового лазера длиной волны 445 нм оптоволоконном 300 мкм. При резекции папиллом в области передней комиссуры после иссечения грубого рубца в области передней комиссуры визуализировано округлое образование с гладкой оболочкой на передней стенке в подскладковом отделе гортани. При вскрытии – густое гнойное отделяемое грязно-серого цвета (абсцесс). Папилломатозные образования в области абсцесса не визуализированы. Просвет гортани широкий. Удаленный материал отправлен на гистологическое исследование.

В течение 5 дней послеоперационного наблюдения в режиме стационара проводилось комплексное лечение в объеме: Цефтриаксон по 1,0 г 2 раза в день внутривенно капельно, Дексаметазон 16–12–8–8–4 мг/сут внутривенно капельно, Омепразол 20 мг 2 раза в день per os. Топическая антимикробная терапия: ингаляции с использованием небулайзера через рот и через трахеостому: раствор Диоксидаина 0,5% – 2 мл 3 раза в день, орошение гортани раствором Диоксидаина 0,5% по 2 мл 3 раза в день.

Эндоскопическая картина на первые сутки после операции (рис. 2а): слизистая оболочка гиперемирована, умеренно отечна. Надгортанник не изменен. Грушевидные синусы и валлекулы свободные. Область черпаловидных хрящей отечна. В области резекции ткани умеренно гиперемированы, отечны, покрыты небольшим количеством фибрина. Подголосовой отдел свободен. Просвет для дыхания широкий.

Эндоскопическая картина на 5-й день при выписке пациента (рис. 2б): слизистая оболочка розовая, без гиперемии, с легкой сосудистой инъекцией, влажная. Надгортанник не изменен. Грушевидные синусы и валлекулы свободные. Область черпаловидных хрящей не отечна, не гиперемирована. В межчерпаловидной области тонкий налет фибрина. Вестибулярные складки умеренно отечны, незначительно гиперемированы. Голосовые складки не отечны, розовые, остаточный фибрин по медианной поверхности. Подголосовой отдел свободен. Просвет для дыхания широкий. Двигательная функция гортани сохранена в полном объеме. Пациент выписан и направлен на долечивание по месту жительства с реко-

²Учитывая то, что данный способ применения Диоксидаина не отражен в инструкции по медицинскому применению, факт назначения был согласован коллегиально на врачебной комиссии, и у пациента было получено письменное информированное согласие на применение диоксидаина для орошения слизистой оболочки гортани и в виде ингаляции с использованием небулайзера через рот и трахеостому.

- **Рисунок 2.** Эндоскопическая картина гортани после операции
- **Figure 2.** Endoscopic view of larynx after surgery



а – эндоскопическая картина на 1-й день после оперативного вмешательства (видеоларингоскоп Karl Storz Tele Pack); б – эндоскопическая картина на 5-е сут. после вмешательства

мендациями продолжать ингаляции раствора Диоксида 0,5% с использованием небулайзера, посещения лор-врача, проведение орошения слизистой оболочки гортани раствором Диоксида 0,5% 2,0 мл.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка П. 57 лет поступила во взрослое хирургическое отделение ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» в октябре 2021 г. с жалобами на затруднение дыхания через верхние дыхательные пути, наличие трахеостомы. Из анамнеза: в 2018 г. выполнена тиреоидэктомия по поводу злокачественного заболевания щитовидной железы. Хирургическое лечение было осложнено билатеральным повреждением возвратных гортанных нервов с развитием двустороннего паралитического стеноза гортани. Пациентке была наложена трахеостома. В июне 2021 г. пациентка прооперирована в объеме ларинготрахеопластики при стенозе гортани. Была выполнена трансоральная микроэндоскопическая резекция средней и задней трети левой истинной голосовой складки с частью черпаловидного хряща.

При плановом осмотре в августе 2021 г. (рис. 3) определяется новообразование округлой формы в месте резекции. Проводилось консервативное лечение. В сентябре 2021 г. выполнена видеоларингоскопия (рис. 4): отмечается увеличение новообразования, гиперемия слизистой оболочки гортани.

Установлен основной клинический диагноз «доброкачественное новообразование (гранулема) гортани. Двусторонний паралитический стеноз гортани. Состояние после ларинготрахеопластики от июня 2021 г. Трахеостома».

Предоперационная подготовка: ингаляции с использованием небулайзера через рот и через трахеостому: раствор Диоксида 0,5% – 2 мл три раза в день, орошение гортани раствором Диоксида 0,5% по 2 мл три раза в день³.

³Учитывая то, что данный способ применения Диоксида не отражен в инструкции по медицинскому применению, факт назначения был согласован коллегиально на врачебной комиссии, и у пациента было получено письменное информированное согласие на применение диоксида для орошения слизистой оболочки гортани и в виде ингаляции с использованием небулайзера через рот и трахеостому.



- **Рисунок 3.** Эндоскопическая картина гортани через два месяца после оперативного вмешательства
- **Figure 3.** Endoscopic view of larynx two months after surgery



- **Рисунок 4.** Эндоскопическая картина гортани до оперативного вмешательства
- **Figure 4.** Endoscopic view of larynx before surgical intervention



- **Рисунок 5.** Эндоскопическая картина на первый день после оперативного вмешательства (видеоларингоскоп Karl Storz Tele Pack)
- **Figure 5.** Endoscopic view on the first day after surgery (Karl Storz Tele Pack video laryngoscope)



Оперативное вмешательство проводилось под эндотрахеальным наркозом при прямой опорной микроларингоскопии. Выполнялась резекция новообразования с использованием полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм оптоволоком 300 мкм. Поверхностные сосуды, идущие к новообразованию, коагулированы в дистантном режиме. Новообразование иссечено единым блоком. Просвет гортани широкий. Удаленный материал отправлен на гистологическое исследование.

Комплексная послеоперационная терапия: Цефтриаксон по 1,0 г два раза в день внутривенно капельно, Дексаметазон 16–12–8–8–4 мг/сут в/в капельно, Омепразол 20 мг два раза в день per os. Топическая антимикробная терапия: ингаляции с использованием небулайзера через рот и через трахеостому: раствор Диоксицина 0,5% – 2 мл три раза в день, орошение гортани раствором Диоксицина 0,5% по 2 мл три раза в день.

Эндоскопическая картина на первые сутки после операции: слизистая оболочка незначительно гиперемирована, отечна, однако выраженность воспалительных явлений меньше, чем до оперативного вмешательства (рис. 5). Надгортанник не изменен. Грушевидные синусы и валлекулы свободные. Область черпаловидных хрящей умеренно отечна. В области резекции ткани умеренно гиперемированы, отечны, покрыты небольшим количеством фибрина. Подголосовой отдел свободен. Просвет для дыхания широкий.

При выписке пациента на 4-й день эндоскопическая картина (рис. 6) следующая: слизистая оболочка розовая, влажная, блестящая, интенсивность воспалительных явлений существенно меньше. Надгортанник не изменен. Грушевидные синусы и валлекулы свободные. Область черпаловидных хрящей слева слегка отечна. Межчерпаловидная область без особенностей. Вестибулярные складки незначительно отечны, незначительно гиперемированы. В области резекции поверхность слизистой гладкая. Подголосовой отдел свободен. Просвет для дыхания

- **Рисунок 6.** Эндоскопическая картина на четвертый день после оперативного вмешательства (видеоларингоскоп Karl Storz Tele Pack)
- **Figure 6.** Endoscopic view on the fourth day after surgery (Karl Storz Tele Pack video laryngoscope)



широкий. Пациентка деканюлирована, выписана и направлена на долечивание по месту жительства с рекомендациями продолжать ингаляции раствора Диоксицина 0,5% с использованием небулайзера, посещения лор-врача, проведение вливаний в полость гортани раствора Диоксицина 0,5% 2,0 мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный обзор научных исследований, а также клинические случаи наглядно показывают эффективность местной антимикробной терапии, при которой осуществляется доставка антибактериального агента непосредственно в очаг воспалительного процесса – на слизистую оболочку лор-органов. Препарат Диоксидин широко известен в нашей стране с 1976 г., обладает трехступенчатым многоцелевым механизмом действия, обеспечивающим бактерицидную активность в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробных и анаэробных патогенов, устойчивых к другим противомикробным средствам, высокую антианаэробную активность, минимальный риск развития резистентности у чувствительных микроорганизмов. Топическая антимикробная терапия воспалительных заболеваний лор-органов с использованием растворов Диоксицина, а также с применением ингаляционного пути доставки препарата в очаг воспаления способствует более раннему выздоровлению и восстановлению трудоспособности пациентов.

Высокая эффективность и безопасность применения препарата Диоксидин в лечении воспалительных лор-органов, доказанная множеством клинических исследований, позволяет рекомендовать препарат к широкому применению во взрослой оториноларингологической практике.



Поступила / Received 18.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2021
Принята в печать / Accepted 15.11.2021

1. Babar-Craig H., Gupta Y., Lund VJ. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology*. 2010;48(3):344–347. <https://doi.org/10.4193/Rhin09.130>.
2. Fokkens WJ, Hoffmans R., Thomas M. Avoid prescribing antibiotics in acute rhinosinusitis. *The BMJ*. 2014;349:5703. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5703>.
3. Aminov R.I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol*. 2010;1:134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>.
4. Hansen M.P., Hoffmann T.C., McCullough A.R., van Driel M.L., Del Mar C.B. Antibiotic Resistance: What are the Opportunities for Primary Care in Alleviating the Crisis? *Front Public Health*. 2015;3:35. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00035>.
5. Шишева А.К., Коркмазов М.Ю. Социально-экономические аспекты оптимизации госпитальной помощи больным с патологией носа и околоносовых пазух в условиях крупного промышленного города. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура*. 2011;(26):62–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
6. Кривопапов А.А., Лейко Д.В., Щербук А.Ю., Щербук Ю.А., Шамкина П.А., Маркова А.М. Множественные отогенные абсцессы головного мозга у ребенка. *Российская оториноларингология*. 2019;18(5):96–101. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-96-101>.
7. Золотарева М.А., Назарук Е.И. Орбитальные и внутричерепные осложнения воспалительных заболеваний околоносовых пазух у взрослых по материалам оториноларингологического отделения ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», Республика Крым, за период с 2014 по 2018 г. *Российская оториноларингология*. 2020;1(1):37–45. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-37-45>.
8. Алексеев С.И., Молчанова М.В., Артюшкин С.А., Малиновская Н.А., Копылов В.В. Клинический случай риногенной флегмоны орбиты у ребенка четырех месяцев. *Российская оториноларингология*. 2019;1(1):92–97. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-92-97>.
9. Amyes S.G. Bacterial Resistance to Antimicrobials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;49(6):1047. <https://doi.org/10.1093/jac/dkf056>.
10. Dailas A., van Driel M., Morgan S., Tapley A., Henderson K., Oldmeadow C. Antibiotic prescribing for acute otitis media and acute sinusitis: a cross-sectional analysis of the ReCEnT study exploring the habits of early career doctors in family practice. *Fam Pract*. 2017;34(2):180–187. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmw144>.
11. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl*. 2005;18:1–87. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15847064/>.
12. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. *Rhinology*. 2020;58(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
13. Bachert C., Hörmann K., Mösges R., Rasp G., Riechelmann H., Müller R. et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy*. 2003;58:176–191. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.02172.x>.
14. Cherry J.D., Shapiro N.L., Deville J.G., Feigin R.D. (eds.). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004, pp. 201–212.
15. Горбачева И.А., Донская О.С., Попов Д.А., Сычева Ю.А., Осинцева Я.Е., Бабаева С.Э., Рязанцева Е.С. Отогенный синусит – мультидисциплинарная проблема. *Российская оториноларингология*. 2021;(1):27–34. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-27-34>.
16. Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Карнеева О.В., Юнусов А.С., Тулина А.С., Гаращенко М.В. Поствирусный риносинусит у детей: возможности топической монотерапии. *Российская оториноларингология*. 2020;(1):110–117. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-110-117>.
17. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Коркмазов А.М. Биохимические показатели характера оксидативного стресса в зависимости от проводимой послеоперационной терапии у пациентов, перенесших внутриносовые хирургические вмешательства. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(5 Suppl.):33–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636512>.
18. Гизингер О.А., Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Состояние факторов антимикробной защиты назального секрета у пациентов, оперированных по поводу искривления носовой перегородки в ранний послеоперационный период. *Российский иммунологический журнал*. 2017;11(2):117–119. Режим доступа: <https://www.rusimmun.ru/jour/article/view/597>.
19. Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
20. Крюков А.И., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Лучшева Ю.В., Шадрин Г.Б., Кравчук А.П. Ограниченный наружный отит – дифференциальная диагностика и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2015;(3):60–64. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/139>.
21. Коркмазов М.Ю., Крюков А.И., Дубинец И.Д., Тюхайз М.В., Учайев А.А., Маркелов А.В. Классификация структурных изменений костной ткани при хроническом гнойном среднем отите. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(1):12–17. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>.
22. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Смирнов А.А., Горбунов А.В. Сравнительный анализ характера и динамики хирургического лечения пациентов с хроническим средним отитом по данным ЛОР-отделения города Челябинска. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(5 Suppl.):64–65. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
23. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., Сычугов Г.В., Тюхайз М.В. Варианты модификации костной ткани при хроническом среднем отите по данным световой и электронной микроскопии. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(3):16–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
24. Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., Смирнов А.А., Корнова Н.В. Влияние немедикаментозной терапии на сроки реабилитации и занятие стеновой стрельбой после перенесенных ринохирургических вмешательств. *Человек. Спорт. Медицина*. 2020;20(1 Suppl.):136–144. <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
25. Морозова С.В., Карапетян Л.С., Магомедова А.М. Острый вирусный средний отит: этиология, диагностика, лечение. *Медицинский совет*. 2020;(16):95–100. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-95-100>.
26. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Шамкина П.А., Лежнева К.А., Донская О.С. Возможности назначения фитопрепаратов в комплексном лечении острых риносинуситов. *Медицинский совет*. 2020;(16):18–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-18-25>.
27. 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>.
28. Hadley J.A., Pfaller M.A. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(3):47–54. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.018>.
29. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И., Сединкин А.А., Алексанян Т.А., Янов Ю.К. и др. Возбудители острого бактериального риносинусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования СССР. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005;7(4):337–349. Режим доступа: <https://rumedo.ru/uploads/sites/5/2018/09/1-Vozbuditeli-ostrogo-bakterialnogo-sinusita.pdf>.
30. Мяхамова Г.Т., Шамансурова Э.А. Роль Streptococcus Pneumoniae в развитии острого среднего отита у детей. *Colloquium-journal*. 2020;(9–2):58–61. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42739149>.
31. Туровский А.Б., Карюк Ю.А., Кондрашина В.В. Антибактериальная терапия инфекций ЛОР-органов. *Клиницист*. 2013;7(3–4):98–103. Режим доступа: <https://klinitsist.abvpress.ru/Klin/article/view/19>.
32. Кривопапов А.А., Лейко Д.В., Щербук А.Ю., Щербук Ю.А., Шамкина П.А., Маркова А.М. Множественные отогенные абсцессы головного мозга у ребенка. *Российская оториноларингология*. 2019;(5):96–101. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-96-101>.
33. Никитин К.А. К вопросу о гигиене наружного слухового прохода. *Медицинский совет*. 2013;(3–2):33–38. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/961>.
34. Гуськова Т.А., Дурнев А.Д., Рейхарт Д.В., Чернявцева А.П. Антимикробная активность диоксида в отношении штаммов потенциальных возбудителей оториноларингологических инфекций. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(7):35–39. Режим доступа: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/3580>.
35. Попов Д.А., Анучина Н.М., Терентьев А.А., Костюк Г.В., Блатун Л.А., Русанова Е.В. и др. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;58(3–4):37–42. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/482>.
36. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Изотова Г.Н., Товмасын А.С., Сединкин А.А., Федоткина К.М. Изучение эффективности и безопасности местной антибактериальной терапии острого гнойного верхнечелюстного синусита. *Медицинский совет*. 2015;(15):12–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-15-12-19>.
37. Изотова Г.Н., Кунельская Н.Л., Захарова А.Ф., Сединкин А.А., Попова И.А. Комплексная терапия острого гнойного синусита. *Медицинский совет*. 2013;(7):6–10. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-6-10>.
38. Федянин С.Д., Шилин В.Е. Определение минимальной подавляющей концентрации диоксида для ведущих возбудителей хирургических инфекций. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2015;14(5):73–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24435141>.

39. Bakaĭ T.S., Fonshteĭn L.M. The nature of DNA damage and its repair after treatment of bacteria with dioxidine. *Mol. Gen. Mikrobiol. Virusol.* 1987;(4):35–39. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3299067>.
40. Fadeeva N.I., Degtiareva I.N., Fominova A.N., Degteva G.K. Effect of dioxidine on extracellular proteins and enzymes in *Staphylococcus aureus*. *Antibiot. Khimioter.* 1990;35(8):17–20. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2264746>.
41. Rudzit E.A., Ermachenko V.A., Kutsemako R.T., Dzhemukhadze G.K., Kharat'ian E.F. Action of dioxidine on the membrane apparatus of the bacterial cell. *Prikl. Biokhim. Mikrobiol.* 1983;19(5):603–609. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6647420>.
42. Degtiareva I.N., Fadeeva N.I., Budanova L.I., Kuzovkin V.A., Stebaeva L.F. Study of the effect of dioxidine on the subcellular fractions of microbial cells. *Farmakol. Toksikol.* 1981;44(3):330–334. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6169546>.
43. Degtiareva I.N., Fadeeva N.I., Gerasina S.F., Pershin G.N., Permogorov V.I. Effect of dioxidine on DNA and RNA synthesis in *Staphylococcus aureus*. *Farmakol. Toksikol.* 1981;44(2):217–220. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6168490>.
44. Palmer L.J., Chapple I.L., Wright H.J., Roberts A., Cooper P.R. Extracellular deoxyribonuclease production by periodontal bacteria. *J. Periodontal Res.* 2012;47(4):439–445. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01451.x>.
45. Uchiyama S., Andreoni F., Schuepbach R.A., Nizet V., Zinkernagel A.S. DNase Sda1 allows invasive M1T1 Group A *Streptococcus* to prevent TLR9-dependent recognition. *PLoS Pathog.* 2012;8(6):e1002736. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002736>.
46. Nijland R., Hall M.J., Burgess J.G. Dispersal of biofilms by secreted, matrix degrading, bacterial DNase. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e15668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015668>.
47. Пономарева Т.Р. Чувствительность клинических штаммов бактерий к диоксидину in vitro в аэробных и анаэробных условиях. *Антибиотики и медицинская биотехнология*. 1987;32(3):199–202. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3579247>.
48. Пономарева Т.Р., Малахова В.А. Экспериментальные критерии для интерпретации чувствительности бактерий к диоксидину методом диффузии из диска. *Антибиотики и химиотерапия*. 1990;35(7):23–25. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2126705>.
49. Большаков Л.В. Динамика чувствительности клинических штаммов бактерий к диоксидину с 1984 по 1988 г. *Антибиотики и химиотерапия*. 1990;35(9):17–19. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2275583>.
50. Падейская Е.Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2001;(5):150–155.
51. Асямов К.В., Салухов В.В., Харитонов М.А., Николаев А.В., Куренкова И.Г., Садыков Р.Р. и др. Начальный опыт успешного лечения внебольничной пневмонии ингаляциями гидроксиметилхиноксалиндиоксида. *Лечение и профилактика*. 2017;3(23):103–109. Режим доступа: <https://readera.org/143162926>.
52. Детушева Е.В., Фурсова Н.К., Коровкин С.А. Антимикробная активность диоксидина и диоксидин-содержащего препарата «носолин-ультра, капли назальные». *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(4):244–250. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/en/2020/issue-4/2047-antimikrobnaya-aktivnost-dioksida-i-dioksidin-soderzhashego-preparata-nosolin-ul-tra-kapli-nazalnye>.
53. Штанюк Е.А., Минухин В.В., Ляпунов Н.А., Лысокобылка А.А. Изучение антимикробной активности масел, содержащих диоксидин, на стандартных штаммах основных возбудителей раневой инфекции. *Universum: медицина и фармакология*. 2014;(5):10. Режим доступа: [https://7universum.com/pdf/med/5\(6\)/Shtanyuk.pdf](https://7universum.com/pdf/med/5(6)/Shtanyuk.pdf).
54. Мезенцева А.В., Ольхова Л.В., Мачнева Е.Б., Константинова В.В., Буря А.Е., Николаева Ю.А. и др. Успешное применение гидроксиметилхиноксалиндиоксида в комплексной противомикробной терапии у пациентов с фульминантными инфекционными осложнениями в индуцированной аплазии кроветворения, вызванными грамотрицательными возбудителями. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;(1):23–34. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-1-23-34>.
55. Блюменталь И.Я. Опыт применения диоксидина при лечении деструктивных пневмоний в отделениях пульмонологического профиля. *Казанский медицинский журнал*. 2002;83(2):136. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9123816>.
56. Коркмазов М.Ю., Зырянова К.С., Дубинец И.Д., Корнова Н.В. Оптимизация педагогического процесса на кафедре оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(1):82–85. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21204693>.
57. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Романенко С.Г., Павлихин О.Г., Муратов Д.Л. Возможности антисептических средств в терапии ларингеальной и тонзиллярной патологии. *Медицинский совет*. 2016;(6):36–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-36-40>.
58. Овчинников А.Ю., Егиян С.С. Эффективность антимикробного препарата Диоксидин при лечении воспалительных заболеваний наружного и среднего уха. *Вестник отоларингологии*. 2016;(2):61–66. <https://doi.org/10.17116/otorino201681261-66>.
59. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.В., Золотова А.В., Волкова К.Б. Возможность местного этиотропного лечения больных хроническим тонзиллитом. *Медицинский совет*. 2016;(18):116–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-116-120>.

References

1. Babar-Craig H., Gupta Y., Lund V.J. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology*. 2010;48(3):344–347. <https://doi.org/10.4193/Rhin09.130>.
2. Fokkens W.J., Hoffmans R., Thomas M. Avoid prescribing antibiotics in acute rhinosinusitis. *The BMJ*. 2014;349:5703. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5703>.
3. Aminov R.I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front. Microbiol.* 2010;1:134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>.
4. Hansen M.P., Hoffmann T.C., McCullough A.R., van Driel M.L., Del Mar C.B. Antibiotic Resistance: What are the Opportunities for Primary Care in Alleviating the Crisis? *Front. Public Health*. 2015;3:35. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00035>.
5. Shisheva A.K., Korkmazov M.Yu. Socio-economic aspects hospital help optimization for patient with pathology of nose and paranasal sinuses in the large industrial city conditions. *Vestnik Juzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: obrazovanie, zdravoohraneniye, fizicheskaya kultura = Bulletin of South Ural State University. Series. Education, Healthcare, Physical Education*. 2011;(26):62–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
6. Krivopalov A.A., Leiko D.V., Shcherbuk A.Yu., Shcherbuk Yu.A., Shamkina P.A., Markova A.M. Multiple otogenic brain abscesses in a child. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(5):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-96-101>.
7. Zolotareva M.A., Nazaruk E.I. Orbital and intracranial complications of inflammatory diseases of the paranasal sinuses in adults based on the materials of the otorhinolaryngological Department of the State Medical Institution of the Republic of Kazakhstan "N.A. Semashko RCB", Republic of Crimea, for the period from 2014 to 2018. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2020;(1):37–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-37-45>.
8. Alekseenko S.I., Molchanova M.V., Artyushkin S.A., Malinovskaya N.A., Kopylov V.V. A clinical case of rhinogenous orbit phlegmon in a four months old infant. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(1):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-27-34>.
9. Amyes S.G. Bacterial Resistance to Antimicrobials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;49(6):1047. <https://doi.org/10.1093/jac/49.6.1047>.
10. Dallas A., van Driel M., Morgan S., Tapley A., Henderson K., Oldmeadow C. Antibiotic prescribing for acute otitis media and acute sinusitis: a cross-sectional analysis of the ReCEnT study exploring the habits of early career doctors in family practice. *Fam. Pract.* 2017;34(2):180–187. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmw144>.
11. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol. Suppl.* 2005;18:1–87. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15847064/>.
12. 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. *Rhinology*. 2020;58(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
13. Bachert C., Hörmann K., Mösges R., Rasp G., Riechelmann H., Müller R. et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 2003;58:176–191. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.02172.x>.
14. Cherry J.D., Shapiro N.L., Deville J.G., Feigin R.D. (eds.). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004, pp. 201–212.
15. Gorbacheva I.A., Donskaya O.S., Popov D.A., Sycheva Yu.A., Osintseva Ya.E., Babaeva S.E., Ryazantseva E.S. Odontogenic sinusitis is a multidisciplinary problem. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2021;(1):27–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-27-34>.
16. Garashchenko T.I., Tarasova G.D., Karneeva O.V., Yunusov A.S., Tulina A.S., Garashchenko M.V. Post-viral rhinosinusitis in children: possibilities of topical monotherapy. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian*

- Otorhinolaryngology. 2020;(1):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-110-117>.
17. Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Korkmazov A.M. Biochemical parameters of the nature of oxidative stress depending on the postoperative therapy in patients who underwent intra-nasal surgical interventions. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;81(5 Suppl.):33–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636512>.
18. Gisinger O.A., Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. The state of antimicrobial protection factors of nasal secretion in patients operated on the curvature of the nasal septum in the early postoperative period. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2017;11(2):117–119. (In Russ.) Available at: <https://www.rusimmun.ru/jour/article/view/597>.
19. Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. Methods of correction of the functional infringements of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the multiple shell of the nose region with use of ultrasound cavitation. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2018;12(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
20. Kryukov A.I., Gurov A.V., Izotova G.N., Luchsheva Yu.V., Shadrin G.B., Kravchuk A.P. Furuncular otitis externa: differential diagnosis and treatment approaches. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(3):60–64. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/139>.
21. Korkmazov M.Yu., Krukov A.I., Dubinets I.D., Tyuhay M.V., Uchaev D.A., Markelov A.V. Evaluation of structural changes of bone in chronic purulent otitis media. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(1):12–17. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>.
22. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Smirnov A.A., Gorbunov A.V. Comparative analysis of the nature and dynamics of surgical treatment of patients with chronic otitis media according to the ENT department of the city of Chelyabinsk. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(5 Suppl.):64–65. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
23. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I., Sychugov G.V., Tyukhai M.V. Variants of bone tissue modification in chronic otitis media according to the data of light and electron microscopy. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(3):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
24. Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Smirnov A.A., Kornova N.V. Influence of non-drug therapy on the terms of rehabilitation and trap shooting after rhinosurgical interventions. *Chelovek. Sport. Meditsina = Human. Sport. Medicine*. 2020;20(1 Suppl.):136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
25. Morozova S.V., Karapetyan L.S., Magomedova A.M. Acute viral otitis media: etiology, diagnosis, treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-95-100>.
26. Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Shamkina P.A., Lezhneva K.A., Donskaya O.S. The possibilities of prescribing phytopreparations in the complex treatment of acute rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-18-25>.
27. Lopatin A.S. (ed.). *Acute rhinosinusitis: clinical recommendations*. Moscow: Russian Society of Rhinologists; 2017. 36 p. (In Russ.) Available at: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2017/09/Acute-rhinosinusitis-21.09.pdf>.
28. Hadley J.A., Pfaffler M.A. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(3):47–54. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.018>.
29. Strachunsky L.S., Tarasov A.A., Kryukov A.I., Sedinkin A.A., Aleksanyan T.A., Yanov Yu.K. et al. Pathogens of acute bacterial rhinosinusitis. Results of a multicenter microbiological study of SSSR. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;7(4):337–349. (In Russ.) Available at: <https://rumedo.ru/uploads/sites/5/2018/09/1-Vozbuditeli-ostrogobakterialnogosingusita.pdf>.
30. Makhkamova G.T., Shamansurova E.A. The role of Streptococcus Pneumoniae in the development of acute otitis media in children. *Colloquium-journal*. 2020;(9–2):58–61. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42739149>.
31. Turovsky A.B., Karyuk Yu.A., Kondrashina V.V. Antibacterial therapy of ENT organ infections. *Klinitsist = Clinician*. 2013;7(3–4):98–103. (In Russ.) Available at: <https://klinitsist.abvpress.ru/Klin/article/view/19>.
32. Krivopalov A.A., Leiko D.V., Shcherbuk A.Yu., Shcherbuk Yu.A., Shamkina P.A., Markova A.M. Multiple otogenic brain abscesses in a child. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2019;(5):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-96-101>.
33. Nikitin K.A. Hygiene of the external auditory canal. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(3–2):33–38. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/961>.
34. Guskova T.A., Durnev A.D., Reikhardt D.V., Chernyavtseva A.P. Antimicrobial activity of dioxidine against strains of potential pathogens of otorhinolaryngological infections. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016;50(7):35–39. Available at: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/3580>.
35. Popov D.A., Anuchina N.M., Terentyev A.A., Kostyuk G.V., Blatun L.A., Rusanova E.V. et al. Dioxidin: antimicrobial activity and prospects of its clinical use at present. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2013;58(37–42):37–42. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/482>.
36. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Tsarapkin G.Yu., Izotova G.N., Tovmasyan A.S., Sedinkin A.A., Fedotkina K.M. A study of the efficacy and safety of local antibiotic treatment of acute purulent maxillary sinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(15):12–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-15-12-19>.
37. Izotova G.N., Kunelskaya N.L., Zakharova A.F., Sedinkin A.A., Popova I. Combined treatment of acute purulent sinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(7):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-6-10>.
38. Fedyanin S.D., Shilin V.E. Determination of the minimum suppressive concentration of dioxidine for the leading pathogens of surgical infections. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2015;14(5):73–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24435141>.
39. Bakaï T.S., Fonshtein L.M. The nature of DNA damage and its repair after treatment of bacteria with dioxidine. *Mol Gen Mikrobiol Virusol*. 1987;(4):35–39. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3299067>.
40. Fadeeva N.I., Degtiareva I.N., Fominova A.N., Degteva G.K. Effect of dioxidine on extracellular proteins and enzymes in Staphylococcus aureus. *Antibiot Khimioter*. 1990;35(8):17–20. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2264746>.
41. Rudzit E.A., Ermachenko V.A., Kutsemako R.T., Dzhemukhadze G.K., Kharat'ian E.F. Action of dioxidine on the membrane apparatus of the bacterial cell. *Prikl Biokhim Mikrobiol*. 1983;19(5):603–609. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6647420>.
42. Degtiareva I.N., Fadeeva N.I., Budanova L.I., Kuzovkin V.A., Stebaeva L.F. Study of the effect of dioxidine on the subcellular fractions of microbial cells. *Farmakol Toksikol*. 1981;44(3):330–334. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6169546>.
43. Degtiareva I.N., Fadeeva N.I., Gerasina S.F., Pershin G.N., Permogorov V.I. Effect of dioxidine on DNA and RNA synthesis in Staphylococcus aureus. *Farmakol Toksikol*. 1981;44(2):217–220. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6168490>.
44. Palmer L.J., Chapple I.L., Wright H.J., Roberts A., Cooper P.R. Extracellular deoxyribonuclease production by periodontal bacteria. *J Periodontol Res*. 2012;47(4):439–445. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01451.x>.
45. Uchiyama S., Andreoni F., Schuepbach R.A., Nizet V., Zinkernagel A.S. DNase Sda1 allows invasive M1T1 Group A Streptococcus to prevent TLR9-dependent recognition. *PLoS Pathog*. 2012;8(6):e1002736. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002736>.
46. Nijland R., Hall M.J., Burgess J.G. Dispersal of biofilms by secreted, matrix degrading, bacterial DNase. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e15668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015668>.
47. Ponomareva T.R. Sensitivity of clinical bacterial strains to dioxidine in vitro under aerobic and anaerobic conditions. *Antibiot Med Biotechnol*. 1987;32(3):199–202. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3579247>.
48. Ponomareva T.R., Malakhova V.A. Experimental criteria for interpretation of bacterial sensitivity to dioxidine determined by diffusion from the disks. *Antibiot Khimioter*. 1990;35(7):23–25. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2126705>.
49. Bol'shakov L.V. Changes in sensitivity of clinical strains of bacteria to dioxidine from 1984 to 1988. *Antibiot Khimioter*. 1990;35(9):17–19. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2275583>.
50. Padeyskaya E.N. Dioxidine antibacterial drug: features of biological action and role in the treatment of various types of purulent infection. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya = Infections and Antimicrobial Therapies*. 2001;(5):150–155. (In Russ.)
51. Asyamov K.V., Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Nikolaev A.V., Kurenkova I.G., Sadykov R.R. et al. Initial experience of successful treatment of community-acquired pneumonia with hydroxymethylchinoxalindioxidyum inhalations. *Lecheniye i profilaktika = Treatment and Prevention*. 2017;3(23):103–109. (In Russ.) Available at: <https://readera.org/143162926>.
52. Detusheva Ye.V., Fursova N.K., Korovkin S.A. Antimicrobial activity of dioxidine and dioxidine-containing medicine nosolin-ultra, nasal drops. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020;65(4):244–250. Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/en/2020/issue-4/2047-antimikrobnaya-aktivnost-dioksida-i-dioksida-soderzhaschego-preparata-nosolin-ultra-kapli-nazal-nye>.
53. Shtanyuk E., Minukhin V., Lyapunov N., Lysokobylka A. Study antimicrobial activity of the ointments containing dioxidine against standard strains of common causative agents of wound infection *Universum: meditsina*

- i farmakologiya = Universum: Medicine and Pharmacology*. 2014;(5):10. (In Russ.) Available at: [https://7universum.com/pdf/med/5\(6\)/Shtanyuk.pdf](https://7universum.com/pdf/med/5(6)/Shtanyuk.pdf).
54. Mezentseva A.V., Olkhova L.V., Machneva E.B., Konstantinova V.V., Burya A.E., Nikolaeva Yu.A. et al. Successful use of hydroxymethylquinoxaline dioxide in complex antimicrobial therapy in patients with fulminant infectious complications in induced hematopoiesis aplasia by gram-negative agents. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(1):23–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-1-23-34>.
 55. Blumenthal I.Ya. Experience in the use of dioxidine in the treatment of destructive pneumonia in pulmonological departments. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2002;83(2):136. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9123816>.
 56. Korkmazov M.Yu., Zyrianova K.S., Dubinets I.D., Kornova N.V. Optimization of the pedagogical process at the department of otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2014;(1):33–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21204693>.
 57. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Izotova G.N., Romanenko S.G., Pavlikhin O.G., Muratov D.L. Prospects for antiseptics in the treatment of laryngeal and tonsillar pathology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(6):36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-36-40>.
 58. Ovchinnikov A.Yu., Egiyan S.S. The effectiveness of the antimicrobial drug Dioxidin in the treatment of inflammatory diseases of the outer and middle ear. *Vestnik otolaringologii = Bulletin of Otolaryngology*. 2016;(2):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201681261-66>.
 59. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.V., Zolotova A.V., Volkova K.B. Possibilities of topical etiotropic therapy of chronic tonsillitis patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(18):116–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-116-120>.

Информация об авторах:

Шамкина Полина Александровна, аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; p.s.ent@bk.ru

Кривопапов Александр Александрович, д.м.н., старший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; spbniilor@gmail.com

Панченко Павел Игоревич, врач-оториноларинголог, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; p.pan4enko@niilor.ru

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель директора по научно-координационной работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; 3162852@mail.ru

Information about the authors:

Polina A. Shamkina, Postgraduate Student, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; p.s.ent@bk.ru

Aleksandr A. Krivopalov, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; spbniilor@gmail.com

Pavel I. Panchenko, Otorhinolaryngologist, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; p.panchenko@niilor.ru

Sergey V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Director for Scientific and Coordination Work, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; 3162852@mail.ru

Возможности фитопрепаратов в лечении пациентов с острым кашлем

В.М. Свистушкин, <https://orcid.org/0000-0002-1257-9879>, svvm3@yandex.ru

Г.Н. Никифорова✉, <https://orcid.org/0000-0002-8617-0179>, gn_nik_63@mail.ru

А.В. Золотова, <https://orcid.org/0000-0002-3700-7367>, zolotova.anna.vl.@gmail.com

Е.С. Новцева, <https://orcid.org/0000-0003-0081-9975>, linovtseva787@mail.ru

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

Резюме

Пациенты с жалобами на кашель составляют значительный процент на приеме врачей разных специальностей. Кашель не является самостоятельным заболеванием, в большинстве клинических случаев это симптом респираторного заболевания. При острой респираторной патологии кашель, как правило, непродолжительный и прекращается после эрадикации инфекционного агента и купирования воспалительных изменений. Важно терапевтически обеспечить сокращение длительности и облегчение кашля, а также профилактику осложнений. Эффективным симптоматическим средством в лечении кашля различного генеза, в т.ч. при воспалительных заболеваниях дыхательных путей, являются препараты растительного происхождения. Достаточно широкое применение фитопрепаратов в клинической практике обусловлено их высокой безопасностью, физиологичностью действия, доступностью и эффективностью. Фармакологическое действие этих лекарственных средств при респираторных инфекциях проявляется противовоспалительным, цитопротективным, противовирусным и антиоксидантным эффектами, мультифакторным улучшением процессов мукоцилиарного очищения. Одним из таких фитопрепаратов является монокомпонентный сироп с отхаркивающим, муколитическим и спазмолитическим действием. Лечебный эффект препарата объясняется наличием в составе тритерпеновых гликозидов (сапонинов) из листьев плюща обыкновенного (вьющегося). Эффективность и безопасность препарата доказана значительным объемом клинических исследований и наблюдений. 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: кашель, респираторные инфекции, мукоактивная терапия, фитопрепараты, плющ обыкновенный

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Золотова А.В., Новцева Е.С. Возможности фитопрепаратов в лечении пациентов с острым кашлем. *Медицинский совет*. 2021;(18):56–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-56-61>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of phyto preparations in treatment of patients with acute cough

Valery M. Svistushkin, <https://orcid.org/0000-0002-1257-9879>, svvm3@yandex.ru

Galina N. Nikiforova✉, <https://orcid.org/0000-0002-8617-0179>, gn_nik_63@mail.ru

Anna V. Zolotova, <https://orcid.org/0000-0002-3700-7367>, zolotova.anna.vl.@gmail.com

Elizaveta S. Novtseva, <https://orcid.org/0000-0003-0081-9975>, linovtseva787@mail.ru

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

Abstract

Patients with complaints of coughing make up a significant percentage of doctors in various specialties. Cough is not an independent disease, in most clinical cases it is a symptom of a respiratory disease. In acute respiratory pathology, the cough is usually short-lived and stops after the eradication of the infectious agent and the relief of inflammatory changes. It is important therapeutically to provide a reduction in the duration and relief of cough, as well as the prevention of complications. An effective symptomatic agent in the treatment of coughs of various origins, including inflammatory diseases of the respiratory tract, are herbal preparations. The fairly widespread use of phytopreparations in clinical practice is due to their high safety, physiological action, availability and effectiveness. The pharmacological action of these drugs in respiratory infections is manifested by anti-inflammatory, cytoprotective, antiviral and antioxidant effects, multifactorial improvement of mucociliary cleansing processes. One of these phytopreparations is a monocomponent syrup with expectorant, mucolytic and antispasmodic. The therapeutic effect of drug is explained by the presence in the composition of triterpene glycosides (saponins) from the leaves of *Hedera helix*. The effectiveness and safety of drug is proved by a sufficient volume of clinical studies and observations. Literature data show that *Hedera helix* 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: cough, respiratory infections, mucoactive therapy, phytopreparations, *Hedera helix*

For citation: Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Zolotova A.V., Novtseva E.S. Possibilities of phyto preparations in treatment of patients with acute cough. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-56-61>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель – защитно-приспособительная реакция, направлена на сохранение проходимости респираторного тракта, развивается благодаря взаимодействию элементов центральных и периферических отделов нервной системы и обуславливает санацию респираторного тракта от различных раздражающих веществ и инородных агентов. Физиологическое очищение дыхательных путей у здорового человека осуществляется за счет мукоцилиарного клиренса, однако если данного механизма становится недостаточно, развивается кашель. Кашель представляет собой резкий форсированный рефлекторный выдох через рот вследствие сокращения дыхательной мускулатуры, но может быть и сознательным действием – человек способен произвольно вызывать и подавлять кашлевой акт. По эпидемиологическим данным, в мире кашлем страдает в среднем 11–20% населения, в России частота развития кашля при острой респираторной патологии составляет 40–48%, хронический кашель имеет место у 10–20% жителей нашей страны. Больные с жалобой на кашель доминируют на приеме у врача первичного звена, хронический кашель является наиболее частым признаком патологии респираторного тракта и отмечается почти у 38% пациентов, которые приходят на прием к пульмонологу [1–11].

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С КАШЛЕМ, ИХ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Кашель не является самостоятельным заболеванием, в большинстве клинических случаев это симптом острого или хронического респираторного заболевания, но причинами его развития могут быть и патология сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, неврологические и психические заболевания, прием ряда медикаментов, эндокринологические проблемы, аномалии развития и ряд других причин. Такое многообразие факторов, вызывающих данный симптом, связано с широким распространением кашлевых рецепторов в различных структурах человеческого организма: в лор-органах, нижних отделах респираторного тракта, перикарде, пищеводе. Кашель может формироваться в результате либо непосредственного воздействия на рецепторы дыхательных путей (изменение характеристик вдыхаемого воздуха, инфекционные и аллергические заболевания, инородные тела, внешнее воздействие, гипервентиляция, голосовая нагрузка), либо их рефлексогенного раздражения. Кроме этого, кашель

может развиваться при первичном возбуждении кашлевого центра через афферентные волокна блуждающего нерва или на фоне организации сложно координированной реакции при участии полисинаптических связей ретикулярной ткани. Формирование кашлевого рефлекса осуществляется несколькими структурами – кашлевыми рецепторами, афферентными нервными волокнами, кашлевым центром в продолговатом мозге, эфферентными нервами, дыхательными мышцами. Кашлевые рецепторы представлены ирритантными, быстро реагирующими на различные внешние раздражители, и С-рецепторами, стимулирующимися провоспалительными медиаторами. В начале кашлевого акта происходит глубокий и короткий вдох, затем – сокращение мышц гортани и смыкание голосовой щели. На следующем этапе резко сокращается мускулатура бронхов, брюшных и межреберных мышц, повышается внутригрудное и внутрибрюшное давление и происходит форсированный выдох с раскрытием голосовой щели и громким звуковым эффектом. Возникает сильный поток воздуха, скорость которого достигает 85% от скорости звука, увлекающий за собой наружу инородные частицы, слизь или мокроту, что способствует обеспечению адекватного воздухообмена в респираторном тракте [5, 12].

Кашель классифицируется по разным признакам интенсивности, звучности, времени возникновения, продолжительности, периодичности, течению. Вид кашля зависит не только от характера причины и ее локализации в человеческом организме, но и от особенностей возбудимости рецепторов и кашлевого центра – т. н. кашлевого порога, который индивидуален у каждого пациента и может меняться с течением патологического процесса. Одной из наиболее значимых характеристик кашля является длительность его течения. По данному критерию различают острый (кратковременный) кашель – до 3 нед., подострый (затяжной, постинфекционный) – от 3 до 8 нед. и хронический (длительный) – более 8 нед. Острый кашель, как правило, возникает на фоне острой респираторной инфекции и не требует специальных обследований и терапии. Затяжной подострый кашель формируется в результате повышенной реактивности, гипервентиляции и дискинезии трахеобронхиального дерева, как правило, после перенесенного инфекционного процесса, в основном обусловлен рефлекторными механизмами и трудно купируется стандартными лекарственными средствами. Причины формирования хронического кашля чрезвычайно разнообразны: воспалительные и неопластические процессы дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой

системы, патология лор-органов, дисплазии соединительной ткани, гельминтозы, психоэмоциональные нарушения; прием ряда лекарственных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов, нитратов, блокаторов кальциевых каналов (антагонистов кальция), теofilлинов, трициклических антидепрессантов, цитостатиков и некоторых других [4, 10, 13, 14]. По характеру кашель подразделяется на продуктивный (влажный), т. е. с выделением мокроты, и непродуктивный (сухой). Кашель обеспечивает санацию дыхательных путей у больных с патологией респираторного тракта, но может оказывать отрицательное действие – не быть направленным на эвакуацию секрета, утомлять пациента, нарушать сон и обычную деятельность, обуславливать развитие целого ряда негативных моментов и осложнений, включая угрожающие жизни состояния, – нарушения сна, снижение физической и интеллектуальной активности, дисфонию, головную боль, головокружение, недержание мочи и кала, рвоту, депрессию, беттолепсию (кашлево-обморочный синдром), синкопальные состояния, спонтанный пневмоторакс, переломы ребер, кровохарканье, формирование или увеличение диафрагмальных и паховых грыж, миалгии, нарушения гемодинамики и сердечного ритма, кровоизлияния в мозг, петехии и др. [8, 14–18].

РОЛЬ МУКОАКТИВНЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ОРЗ

Наиболее часто в клинической практике медицинские работники наблюдают кашлевой синдром на фоне инфекционно-воспалительных процессов лор-органов и нижних отделов дыхательных путей. В большинстве клинических случаев он непродолжительный и прекращается после эрадикации инфекционного агента и купирования воспалительных изменений. Такой кашель может быть непродуктивным или влажным при увеличении количества секрета [19, 20]. Диагностический поиск у пациентов с ОРЗ обычно ограничивается сбором жалоб и анамнестических данных и стандартным врачебным осмотром, включающим физикальные методы обследования, в т. ч. аускультацию. Однако в некоторых случаях, по данным литературы, в 15–20% могут потребоваться более широкие дополнительные лабораторные и инструментальные исследования [14, 20, 21]. Важность терапевтического влияния на кашель с целью сокращения длительности и облегчения данного симптома, а также профилактики осложнений при ведении таких пациентов не вызывает сомнений. В связи с тем что природа возникновения кашля может быть вызвана многообразием факторов, лечение в первую очередь должно быть патогенетическим. Прежде всего, врачу необходимо определить тактику ведения больного: в одних случаях нужно подавлять чрезмерный кашлевой рефлекс, в других – улучшать эвакуацию патологического секрета. На современном этапе для лечения пациентов с кашлем применяются две группы лекарственных препаратов – подавляющие кашель (противокашлевые) и мукоактивные препараты. Применение противокашлевых препаратов показано лишь при сухом интенсивном кашле, приводя-

щем пациентов в беспокойное состояние, нарушая их обычную деятельность и сон. Мукоактивное терапевтическое направление представлено комплексом лекарственных средств с муколитическими, мукокинетическими и мукорегуляторными свойствами, в каждом конкретном случае важно подобрать оптимальный препарат для лечения и профилактики осложнений, особенно для пациентов, находящихся в группе риска (курильщики, лица пожилого и старческого возраста, хронические больные). Среди мукоактивных препаратов различают мукокинетики прямого и рефлекторного действия; муколитические препараты, которые оказывают влияние на структуру слизи и мукорегуляторы [21, 22].

Эффективным симптоматическим средством в лечении кашля различного генеза, в т. ч. при воспалительных заболеваниях дыхательных путей, являются препараты растительного происхождения. Достаточно широкое применение фитопрепаратов в клинической практике обусловлено их высокой безопасностью, физиологичностью действия, доступностью и эффективностью. Фармакологическое действие этих лекарственных средств при респираторных инфекциях проявляется противовоспалительным, цитопротективным, противовирусным и антиоксидантным эффектами, мультифакторным улучшением процессов мукоцилиарного очищения. При использовании фитопрепаратов важно иметь данные о качестве сырья и технологии его переработки, уделять особое внимание производителю и имеющимся в литературе данным о профиле безопасности и терапевтической эффективности лекарственного средства [23].

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Для лечения больных с кашлем в народной и официальной медицине с давних времен используется плющ обыкновенный (или вьющийся) *Hedera helix* L. (Araliaceae Juss.). На основе листьев плюща обыкновенного выпускается ряд официальных лекарственных средств, их лечебный эффект объясняется наличием тритерпеновых гликозидов (сапонинов) [24–26]. Одним из таких фитопрепаратов является монокомпонентный сироп с отхаркивающим, муколитическим и спазмолитическим действием Геделикс производства немецкой компании «Кревель Мойзельбах». Эффективность и безопасность лекарственных средств фармацевтической компании «Кревель Мойзельбах» определяется их фармацевтическим качеством, растительной основой (в его составе исключительно натуральные компоненты) и системой жесточайшего контроля соответствия на каждом этапе производства: весь комплекс возможностей используется производителем – от собственных исследований до современных технологических инноваций. В форме сиропа Геделикс не имеет возрастных ограничений, его можно принимать с первых дней жизни. В составе сиропа Геделикс имеется высокая концентрация сапонинов плюща, вспомогательными веществами выступают макрогола глицерилгидроксистеарат, масло плодов аниса звездчатого, гиэтеллоза,

70%-ный раствор сорбитола, пропиленгликоль, глицерол, вода очищенная. Препарат не содержит сахар, алкоголь и консерванты. Сапонины, содержащиеся в экстракте плюща, не только обеспечивают эвакуацию патологического секрета, но и проявляют антибактериальную и противогрибковую активность, тритерпеноиды альфа-хедерин, хедеросапонины оказывают спазмолитическое, муколитическое и отхаркивающее действие. Флавоноиды (рутин, производные кемпферола) улучшают микроциркуляцию, проявляют гепато- и нефропротекторные свойства, повышают диурез, способствуют выведению солей мочевой кислоты. Кроме вышеперечисленного, плющ характеризуется общеукрепляющим и тонизирующим действием на организм. Активные компоненты плюща оказывают положительное терапевтическое действие как при сухом, так и при продуктивном кашле, обладают ранозаживляющим и антиоксидантным эффектом [26].

Все вышеназванные эффекты сапонинов активных компонентов плюща были продемонстрированы результатами ряда экспериментов и клинических исследований. Так, при ведении пациентов с кашлем на фоне респираторных инфекций исследователями на основе метаанализа (10 исследований, около 17 500 наблюдаемых) было отмечено, что использование препаратов плюща способствует уменьшению выраженности воспалительных симптомов при патологии верхних отделов дыхательных путей, данное лечение является безопасным, хорошо переносится больными. Хороший терапевтический эффект капель Геделикс был показан в лечении больных острым риносинуситом и хроническим бронхитом с длительным анамнезом курения – у таких пациентов на фоне использования фитопрепарата наблюдалось более быстрое уменьшение жалоб и меньший процент развития бактериальных осложнений и обострения хронического бронхита по сравнению с группой контроля [27–30].

В клинической практике сироп Геделикс назначают в качестве отхаркивающего средства при инфекционно-

воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей и бронхов с трудноотделяемой мокротой, противопоказаниями являются повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства, беременность и лактация. Необходимые дозировки препарата Геделикс указаны в официальной инструкции по применению или назначаются лечащим врачом с учетом возрастной категории пациента. Для эффективного лечения важно соблюдать питьевой режим с целью эффективного разжижения мокроты. Для того чтобы мокрота активно не отходила в ночное время, последний прием препарата рекомендуется за 3–4 ч до сна. Продолжительность использования Геделикса определяется видом и тяжестью заболевания, составляет не менее 7 дней, рекомендовано закончить лечение через 2–3 дня после купирования кашля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с жалобами на кашель составляют значительный процент на приеме врачей разных специальностей. Для успешного лечения таких больных необходимо своевременно определить вид и характер кашля, установить правильный диагноз и назначить адекватную терапию. При выборе препаратов для комплексного лечения пациентов с кашлем необходимо подобрать эффективную и безопасную мукоактивную терапию. С учетом хорошей переносимости для пациента и прогнозируемой высокой клинической эффективности препарат растительного происхождения Геделикс в форме сиропа полностью отвечает вышеуказанным требованиям. Это доказывает достаточный объем клинических исследований и наблюдений. Таким образом данный препарат можно рекомендовать к широкому применению у пациентов без возрастных ограничений с различными видами кашля.



Поступила / Received 15.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2021

Принята в печать / Accepted 15.10.2021

Список литературы

- Morice A.H. Chronic cough: diagnosis, treatment and psychological consequences. *Breathe*. 2006;3(2):165–174. <https://doi.org/10.1183/18106838.0302.164>.
- Орлова Н.В. Кашель в обзоре современных рекомендаций. *Медицинский совет*. 2019;(6):74–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-74-81>.
- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. *Кашель*. М.: Человек и лекарство; 2014.
- Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C., Boulet L.P., Braman S.S., Brightling C.E. et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl.):1S–23S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
- Madison J.M., Irwin R.S. Cough: a worldwide problem. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(1):1–13. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.11.001>.
- Bayer-Oglesby L., Schindler C., Hazenkamp-von Arx M.E., Braun-Fahrlander C., Keidel D., Rapp R. et al. Living near Main Street and Respiratory Symptoms in Adults. The Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Am J Epidemiol*. 2006;164(12):1190–1198. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj338>.
- Etter J.-F. Short-term change in self-reported COPD symptoms after smoking cessation in an internet sample. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1249–1255. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090509>.
- Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;(12):85–91. Режим доступа: https://pharm-spb.ru/docs/pub/2014_Cough%20-%20differential%20diagnosis%20and%20rational%20pharmacotherapy.pdf.
- Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: от основ к фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2020;(11):72–77. Режим доступа: https://www.consilium-orscience.ru/archive/2020/vol-22-11-2020/kashel-ot-osnov-k-farmakoterapii_7550.
- Morice A.H. The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung*. 2010;188(1 Suppl.):S87–90. <https://doi.org/10.1007/s00408-009-9185-z>.
- Song W.J., Chang Y.S., Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy*. 2014;4(1):3–13. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2014.4.1.3>.
- Morice A.H. Cough and sputum. In: Palange P., Simonds A.K. (eds.). *ERS Handbook of Respiratory Medicine*. 2nd ed. European Respiratory Society; 2013, pp. 110–117. <https://doi.org/10.1183/9781849840798.01>.
- Денисов И.Н., Мовшович Б.Л., Мухиддинович У.М. *Общая врачебная практика: внутренние болезни – интернология*. М.: ВМУЦ; 2001. 496 с. Режим доступа: <https://bookree.org/reader?file=790393&pg=11>.
- Tanaka K., Akechi T., Okuyama T., Nishiwaki Y., Uchitomi Y. Factors correlated with dyspnea in advanced lung cancer patients: organic causes and what else? *J Pain Symptom Manage*. 2002;23(6):490–500. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(02\)00400-1](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(02)00400-1).
- Banner A.S. Cough: physiology, evaluation, and treatment. *Lung*. 1986;164(2):79–92. <https://doi.org/10.1007/BF02713631>.
- Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Лечащий врач*. 2010;(10):66–69. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/10/15435060>.
- Морозова С.В., Кеда Л.А. Профилактика и лечение заболеваний верхних дыхательных путей, осложняющих течение острых респираторных инфекций. *Фарматека*. 2020;27(5):42–46. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.5.46-50>.

18. Irwin R.S., Rosen M.J., Braman S.S. Cough. A comprehensive review. *Arch Intern Med.* 1977;137(9):1186–1191. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/901087>.
19. Мовшович Б.Л. *Амбулаторная медицина: Практическое руководство для врачей первичного звена здравоохранения*. М.: МИА; 2010. 1064 с.
20. 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. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
21. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология.* 2020;(2):78–86. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kashel-problemy-i-resheniya/viewer>.
22. Бердникова Н.Г., Новиков К.Н., Климова О.Ю., Цыганко Д.В., Ленкова Н.И. Место растительных препаратов в лечении проявлений острого и хронического бронхитов. *ПМЖ.* 2017;(25):1868–1871. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Mesto_rastitelnykh_preparatov_v_lechenii_proyavleniy_ostrogo_i_hronicheskogo_bronhitov.
23. Брежнева Т.А., Самсонова Н.Д., Солoduхина А.А., Попова М.В., Сливкин А.И. Плющ обыкновенный и перспективы его использования в медицине. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2019;(1):27–141. Режим доступа: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>.
24. Sieben A., Prenner L., Sorkalla T., Wolf A., Jakobs D., Runkel F., Hanns H. Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of beta 2-adrenergic receptors. *Biochemistry.* 2009;48(15):3477–3482. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi802036b>.
25. Яковинин Л.А., Бажан П.И., Ратников В.Д., Гришковец В.И. Лекарственные препараты на основе плюща: ИК-Фурье-спектроскопический анализ. *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия.* 2019;5(71):259–267. Режим доступа: http://sn-biolchem.cfuv.ru/wp-content/uploads/2019/11/259-267_Yakovishin-L-A-Bazhan-P-I-Ratnikov-V-D-Grishkovets-V-I.pdf.
26. 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. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957627>.
27. Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Фитопрепараты в респираторной терапии. *Медицинский совет.* 2019;(15):70–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-70-76>.
28. Holzinger F., Chenot J.F. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:382789. <https://doi.org/10.1155/2011/382789>.
29. Гарашенко Т.И., Серебрякова И.Ю., Давудов К.С., Коробкин А.Ш. Оптимизация ведения курящих пациентов с острым риносинуситом. *Медицинский совет.* 2020;(16):128–132. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-128-132>.
30. Лазарева Н.Б., Карноух К.И. Фитопрепараты: современные возможности использования в терапии респираторных инфекций. *Медицинский совет.* 2020;(17):114–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-114-122>.

References

1. Morice A.H. Chronic cough: diagnosis, treatment and psychological consequences. *Breathe.* 2006;3(2):165–174. <https://doi.org/10.1183/18106838.0302.164>.
2. Orlova N.V. Management of Cough in the Review of Current Guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(6):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-74-81>.
3. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. *Cough*. Moscow: *Man and medicine*; 2014. (In Russ.)
4. Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C., Boulet L.P., Braman S.S., Brightling C.E. et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 Suppl.):1S–23S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
5. Madison J.M., Irwin R.S. Cough: a worldwide problem. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(1):1–13. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.11.001>.
6. Bayer-Oglesby L., Schindler C., Hazenkamp-von Arx M.E., Braun-Fahrlander C., Keidel D., Rapp R. et al. Living near Main Street and Respiratory Symptoms in Adults. The Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Am J Epidemiol.* 2006;164(12):1190–1198. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj338>.
7. Etter J.-F. Short-term change in self-reported COPD symptoms after smoking cessation in an internet sample. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1249–1255. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090509>.
8. Zaitsev A.A., Okovity S.V. Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2014;(12):85–91. (In Russ.) Available at: https://pharm-spb.ru/docs/pub/2014_Cough%20-%20differential%20diagnosis%20and%20rational%20pharmacotherapy.pdf.
9. Zaitsev A.A., Okovity S.V. Cough: from basics to pharmacotherapy. *Consilium Medicum.* 2020;(11):72–77. (In Russ.) Available at: https://www.consilium.orscience.ru/archive/2020/vol-22-11-2020/kashel-ot-osnov-k-farmakoterapii_7550.
10. Morice A.H. The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung.* 2010;188(1 Suppl.):S87–90. <https://doi.org/10.1007/s00408-009-9185-z>.
11. Song W.J., Chang Y.S., Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy.* 2014;4(1):3–13. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2014.4.1.3>.
12. Morice A.H. Cough and sputum. In: Palange P., Simmonds A.K. (eds.) *ERS Handbook of Respiratory Medicine*. 2nd ed. European Respiratory Society; 2013. pp. 110–117. <https://doi.org/10.1183/9781849840798.erh01>.
13. Denisov I.N., Movshovich B.L., Muhiddinovich U.M. *General medical practice: internal diseases – internalogy*. Moscow: All-Russian Educational, Scientific and Methodological Center for Continuous Medical and Pharmaceutical Education; 2001. 496 p. (In Russ.) Available at: <https://bookree.org/reader?file=790393&pg=11>.
14. Tanaka K., Akechi T., Okuyama T., Nishiwaki Y., Uchitomi Y. Factors correlated with dyspnea in advanced lung cancer patients: organic causes and what else? *J Pain Symptom Manage.* 2002;23(6):490–500. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(02\)00400-1](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(02)00400-1).
15. Banner A.S. Cough: physiology, evaluation, and treatment. *Lung.* 1986;164(2):79–92. <https://doi.org/10.1007/BF02713631>.
16. Lytkina I.N., Malyshev N.A. Prevention and Treatment of Influenza and Acute Respiratory Viral Infections among Epidemiologically Significant Population Groups. *Lechaschi Vrach.* 2010;(10):66–69. (In Russ.) Available at: <https://www.lvach.ru/2010/10/15435060>.
17. 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.) <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2020.5.46-50>.
18. Irwin R.S., Rosen M.J., Braman S.S. Cough. A comprehensive review. *Arch Intern Med.* 1977;137(9):1186–1191. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/901087>.
19. Movshovich B.L. *Outpatient Medicine: A Practical Guide for Primary Care Physicians*. Moscow: MIA; 2010. 1064 p. (In Russ.)
20. 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. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
21. Zaitsev A.A. Cough: Problems and Solutions. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology.* 2020;(2):78–86. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kashel-problemy-i-resheniya/viewer>.
22. Berdnikova N.G., Novikov K.N., Klimova O.Yu., Tsyganko D.V., Lenkova N.I. The place of herbal preparations in the treatment of manifestations of acute and chronic bronchitis. *RMI.* 2017;(25):1868–1871. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Mesto_rastitelnykh_preparatov_v_lechenii_proyavleniy_ostrogo_i_hronicheskogo_bronhitov.
23. Brezhneva T.A., Samsonova N.D., Soloduхina A.A., Popova M.V., Sливкин A.I. Ordinary Ivy and Prospects of Its Use in Medicine. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. 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>.
24. Sieben A., Prenner L., Sorkalla T., Wolf A., Jakobs D., Runkel F., Hanns H. Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of beta 2-adrenergic receptors. *Biochemistry.* 2009;48(15):3477–3482. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi802036b>.
25. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Korzh E.N. Ivy-based medicines: IR-Fourier spectroscopic analysis. *Uchenyye zapiski Krymskogo federal'ogo 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/2019/11/259-267_Yakovishin-L-A-Bazhan-P-I-Ratnikov-V-D-Grishkovets-V-I.pdf.
26. 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. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957627>.
27. Knyazheskaya N.P., Bobkov E.V. Phytopreparations in Respiratory Therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(15):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-70-76>.
28. Holzinger F., Chenot J.F. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:382789. <https://doi.org/10.1155/2011/382789>.
29. Garashchenko T.I., Serebryakova I.Y., Davudov Kh.Sh., Korobkin A.S. Optimizing the Management of Smoking Patients with Acute Rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(16):128–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-128-132>.
30. Lazareva N.B., Karnoukh K.I. Phytopreparations: modern possibilities of use in the treatment of respiratory infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(17):114–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-114-122>.

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

Новцева Елизавета Сергеевна, 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; novtseva787@mail.ru

Information about the authors:

Valery M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, 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 Department of Ear, Throat and Nose Diseases, 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 Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; zolotova.anna.vl@gmail.com

Elizaveta S. Novtseva, Resident of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; novtseva787@mail.ru

От клинических рекомендаций к практике. Клинический опыт лечения больных аллергическим ринитом

А.Ю. Овчинников[✉], lorent1@mail.ru, **Н.А. Мирошниченко**, **Е.М. Хон**, **Н.П. Джимшелейшвили**, **В.А. Симсова**, **Ю.О. Николаева**
Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва,
ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Антигистаминные препараты являются наиболее часто назначаемым классом лекарственных средств для лечения круглогодичного аллергического ринита и сезонного аллергического ринита. Одним из таких препаратов является левоцетиризин, R-энантиомер цетиризина, являющийся избирательным антагонистом периферических гистаминовых H1-рецепторов. В данной статье анализируются свойства левоцетиризина с точки зрения безопасности и эффективности при разных формах аллергического ринита.

Цель исследования. Оценить эффективность левоцетиризина у пациентов с сезонным аллергическим ринитом (САР) и круглогодичным аллергическим ринитом (КАР) в сравнении с плацебо, а также безопасность в отношении пациентов с аллергическим ринитом.

Материалы и методы. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании были рандомизированы 52 пациента с КАР и 28 пациентов с САР для получения левоцетиризина 5 мг в день однократно или плацебо. Средние общие показатели пяти симптомов (заложенность носа, зуд в носу, зуд в глазах, ринорея и чихание) сравнивались между группами лечения в течение 1, 2 и 4 нед. Также изучались все отдельные показатели симптомов.

Результаты. Левоцетиризин показал значительное улучшение состояния пациентов с КАР и САР за весь период лечения по сравнению с плацебо. Оценка отдельных симптомов показала статистически значимые различия в пользу левоцетиризина.

Выводы. Левоцетиризин продемонстрировал благоприятные характеристики, включая быстрое начало действия, высокую биодоступность, высокое сродство и активность с гистаминовыми H1-рецепторами, ограниченное распределение, минимальный метаболизм в печени вместе с минимальными неблагоприятными эффектами. Левоцетиризин является эффективным, безопасным и хорошо переносимым препаратом для лечения КАР и САР.

Ключевые слова: аллергия, оториноларингология, аллергический ринит, левоцетиризин, антигистаминные препараты

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Хон Е.М., Джимшелейшвили Н.П., Симсова В.А., Николаева Ю.О. От клинических рекомендаций к практике. Клинический опыт лечения больных аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2021;(18):62–67. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-62-67>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

From clinical guidelines to practice. Clinical experience in treatment of patients with allergic rhinitis

Andrey Y. Ovchinnikov[✉], lorent1@mail.ru, **Nina A. Miroshnichenko**, **Elena M. Khon**, **Nata P. Jimshelishvili**, **Victoriya A. Simsova**, **Yulia O. Nikolaeva**

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

Abstract

Introduction. Antihistamines are the most commonly prescribed class of medications for the treatment of allergic rhinitis (AR). However, they are also widely used in the treatment of inflammatory diseases of the ENT organs. One such drug is levocetirizine, (R) an enantiomer of cetirizine, which is a selective antagonist of peripheral histamine H1-receptors. This article analyzes the properties of levocetirizine in terms of safety and efficacy in allergic rhinitis.

Aim of the study is to assess the efficacy of levocetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis (SAR) and perennial allergic rhinitis (PAR) versus placebo, and safety for patients with allergic rhinitis.

Materials and methods. In this, double-blind, placebo-controlled study, 52 patients with year-round allergic rhinitis and 28 patients with seasonal allergic rhinitis were randomized to receive levocetirizine 5 mg/day once or placebo. Mean overall measures of five symptoms (nasal congestion, nasal itching, itchy eyes, rhinorrhea, and sneezing) were compared between treatment groups at 1, 2, and 4 weeks. All individual symptom scores were also examined.

Results. Levocetirizine showed a significant improvement in the condition of patients with CAR and SAR over the entire treatment period compared to placebo. Assessment of individual symptoms showed statistically significant differences in favor of levocetirizine.

Conclusion. Levocetirizine is an effective, safe, and well-tolerated drug for the treatment of allergic rhinitis.

Keywords: allergy, otolaryngology, allergic rhinitis, levocetirizine, antihistamines

For citation: Ovchinnikov A.Y., Miroshnichenko N.A., Khon E.M., Jimsheleishvili N.P., Simsova V.A., Nikolaeva Y.O. From clinical guidelines to practice. Clinical experience in treatment of patients with allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-62-67>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Антигистаминные препараты являются наиболее часто назначаемым классом лекарственных средств для лечения круглогодичного аллергического ринита (КАР) и сезонного аллергического ринита (САР). Они включены в методы и алгоритмы лечения, которые представлены в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению аллергического ринита 2020 г. [1], нескольких международных документах, в частности в программе ВОЗ ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [2]. Одним из рекомендованных препаратов является левоцетиризин.

Левоцетиризин является фармакологически активным (R)-энантиомером цетиризина и представляет собой мощный антагонист гистаминовых H₁-рецепторов [3]. Цетиризин – это рацемическая смесь двух изомеров: левоцетиризина и декстроцетиризина. Эти два энантиомера различаются по фармакологической активности сродству связи с рецептором гистаминовых H₁-рецепторов и константе диссоциации. Различные исследования сходятся в том, что (R)-цетиризину приписывается вся фармакологическая активность, более высокое сродство связи и более длительный период полураспада диссоциации [4, 5]. Эти характеристики делают левоцетиризин отличным антагонистом гистаминовых H₁-рецепторов, который не так легко вытесняется гистамином, как цетиризин *in vivo*. Высокая сила и специфичность левоцетиризина были продемонстрированы на уровне как эндотелиальных клеток, так и гладкомышечных фиброцитов микроциркуляции крови [6, 7]. На этих участках антагонизм гистамина отвечает за торможение повышения проницаемости сосудов и вазодилатацию. Ингибирование образования отека и секреции слизи представляет собой результат воздействия левоцетиризина на кожу и слизистую оболочку дыхательных путей соответственно. Эти фармакологические действия лежат в основе терапевтического эффекта левоцетиризина при аллергических заболеваниях, а также возможно его эффективное применение при лечении других воспалительных заболеваний ЛОР-органов.

Цель исследования – оценить эффективность левоцетиризина у пациентов с САР и КАР в сравнении с плацебо. В большинстве ранее проводимых исследований было обнаружено, что левоцетиризин является наиболее сильнодействующим из протестированных антигистаминных препаратов, включая исходное соединение

цетиризина [8]. Крупные клинические испытания продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и эффективность левоцетиризина у взрослых и детей с аллергическим ринитом [9, 10]. Помимо того, что он является мощным антигистаминным препаратом, левоцетиризин обладает противовоспалительным эффектом, который наблюдается при клинически значимых концентрациях, что в свою очередь может усилить его терапевтический эффект. Стоит сказать, что левоцетиризин оказывает положительное влияние на заложенность носа, это является важным открытием, поскольку многие антигистаминные препараты в этом отношении неэффективны [11].

Левоцетиризин также имеет несколько иных фармакологических эффектов, частично связанных с его антагонизмом в отношении гистаминовых H₁-рецепторов. Т-лимфоциты, дендритные клетки и макрофаги легких экспрессируют гистаминовый H₁-рецептор на своей клеточной поверхности, который индуцирует экспрессию молекул активации и синтез цитокинов и хемокинов с провоспалительным действием при активации [12]. Левоцетиризин может ингибировать синтез ИЛ-6 из макрофагов легких человека и индуцированное гистамином производство ИЛ-8 дендритными клетками [13, 14]. Ингибирующее действие препарата также изучалось на кератиноциты, где он блокирует секрецию хемокинов и GM-CSF [15]. Кроме того, левоцетиризин снижает экспрессию молекул активации (CD134 и ICAM-1) и фактора транскрипции, участвующего в дифференцировке лимфоцитов Th2 (GATA-3). Ингибирование комплекса факторов транскрипции NF-κB, индуцированного левоцетиризином, подавляет эндотелиальную продукцию зотаксина, IL-1β, TNF-α и VCAM-1, стимулируемую гистамином [16, 17]. Наконец, левоцетиризин значительно ингибирует как индуцированную зотаксином трансэндотелиальную миграцию эозинофилов, так и адгезию эндотелия и модулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β и IL-7, в то же время увеличивая тканевые ингибиторы металлопротеиназы-1 и металлопротеиназы-4 и матриксной металлопротеиназы-9 [18–20].

Фармакокинетические параметры левоцетиризина имеют линейную зависимость, не зависят от дозы и времени, демонстрируют низкую вариабельность между пациентами. В процессе абсорбции или выведения не наблюдается хиральная инверсия. Препарат после перорального применения быстро и интенсивно всасы-

вается [21, 22]. Обладает минимальным объемом распределения (0,4 л/кг) среди антигистаминных препаратов, что обеспечивает высокую концентрацию препарата на поверхности клеток-мишеней и минимальное проникновение в паренхиматозные органы [23]. Исследование проникновения левоцетиризина в головной мозг и взаимодействия с H1-рецепторами с помощью позитрон-эмиссионной томографии выявило H1RO (занятость рецептора H1-гистамина; $\geq 20\%$ — наличие измеримого и значимого седативного эффекта) для левоцетиризина 8,1%; исследователи заключили, что левоцетирин «может быть классифицирован, как неседативный антигистаминный препарат в рекомендованных дозах» [24].

Что касается профиля безопасности, то клинические исследования не выявили отрицательного воздействия на бдительность, способность к реакции или способность управлять транспортными средствами [25–27].

В организме человека уровень метаболизма составляет меньше 14% от дозы, и поэтому разница в результате генетического полиморфизма или сопутствующего приема ферментных ингибиторов будет незначительной. Процесс метаболизма включает ароматическую оксидацию, N- и O-деалкилирование и соединение с таурином [28]. Деалкилирование в первую очередь происходит при участии цитохрома CYP 3A4, тогда как в процессе ароматической оксидации принимают участие многочисленные и/или неопределенные изоформы CYP. Левоцетирин не влияет на активность цитохромных изоферментов 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 в концентрациях, значительно превышающих максимальные после приема дозы 5 мг перорально [29–31]. Учитывая низкую степень метаболизма и отсутствие способности к угнетению метаболизма, взаимодействие левоцетиризина с другими веществами маловероятно. Экскреция левоцетиризина происходит двумя путями — за счет клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Поэтому рекомендуется увеличивать интервал между дозами у пациентов с хронической почечной недостаточностью [30]. Безопасность препарата подтверждается отсутствием кардиотоксических эффектов и легким характером отмеченных побочных реакций (утомляемость, головная боль, головокружение и сухость во рту) во время лечения, которые, как правило, не влияют на самочувствие пациента даже в случае длительного лечения [32].

В отношении аллергического ринита левоцетирин будет действовать на устранение всех пяти основных симптомов, а именно заложенности носа, зуда в носу и в глазах, ринореи и чихания. Вышеперечисленные симптомы, несомненно, оказывают неблагоприятное влияние на социальную жизнь пациентов и их эмоциональное состояние. Ввиду этого применение левоцетиризина как обязательного препарата, входящего в состав комплексной терапии КАР и САР, поможет нам улучшить качество жизни пациентов, их психическое, физическое состояние и тем самым ускорить их выздоровление.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры оториноларингологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в 2020–2021 гг. было проведено клиническое исследование с использованием левоцетиризина в терапии КАР и САР. В данном исследовании принимали участие 84 пациента в возрасте от 18 до 55 лет обоих полов. Важным критерием было отсутствие сопутствующей патологии со стороны лор-органов, беременность и кормление грудью. Из 84 пациентов 56 — с КАР, 28 — с САР. Пациенты с круглогодичным аллергическим ринитом были разделены на первую и вторую группы по 26 человек каждая. Первой группе был назначен препарат левоцетирин в дозе 5 мг/сут на протяжении с 1-го по 7-й день, второй группе — плацебо. Если по истечении первой недели лечения у пациентов из второй группы, принимающих плацебо, не было улучшения, им назначался левоцетирин в дозе 5 мг/сут на оставшиеся 3 нед. По такому же принципу было решено разделить 28 пациентов с сезонным аллергическим ринитом на две группы поровну.

Общее время лечения составило 4 нед. Соответственно, пациентам были назначены 5 приемов для динамики их состояния (до начала лечения, далее в конце каждой недели), которое оценивалось передней риноскопией, эндоскопией полости носа, а также опросником, выдаваемым во время приемов (по шкале от 1 до 5 оценивалась тяжесть симптомов и их наличие: заложенность носа, зуд в носу, зуд в глазах, ринорея и чихание).

Ниже предоставлены данные о тяжести симптомов до начала лечения всех 84 пациентов, основанные на данных опросников (указано количество пациентов, имеющих нижеперечисленные симптомы).

В табл. 1 можно увидеть равнозначную выраженность симптомов САР и КАР перед началом лечения как левоцетирином, так и плацебо. При осмотре полости носа было выявлено: значительное количество водянистого секрета, отечность носовых раковин, ярко выраженная гиперемия слизистой оболочки носа у пациентов с САР, цианотичность — у пациентов с КАР. Как говорилось ранее, плацебо принимали пациенты 2-й и 4-й групп на протяжении первой недели, на 8-й день исследования у данных пациентов

● **Таблица 1.** Количество пациентов, имеющих симптомы до лечения КАР и САР с использованием препарата левоцетирин и плацебо

● **Table 1.** Number of patients with symptoms of PAR and SAR before treatment with levocetirizine and placebo

1-й день	Круглогодичный аллергический ринит		Сезонный аллергический ринит	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Заложенность носа	28	28	14	14
Ринорея	20	21	14	14
Чихание	15	17	14	14
Зуд в носу	28	28	14	14
Зуд в глазах	10	7	12	9

● **Таблица 2.** Количество пациентов, имеющих симптомы КАР и САР на 8-й день лечения с использованием препарата левоцетиризин и плацебо

● **Table 2.** Number of patients with symptoms of PAR and SAR at day 8 of treatment with levocetirizine and placebo

8-й день	Круглогодичный аллергический ринит		Сезонный аллергический ринит	
Симптомы	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Заложенность носа	7	22 ($\chi^2 < 0,01$)	5	12 (Фишера $p < 0,05$)
Ринорея	5	15 (Фишера $p < 0,05$)	6	11 (Фишера $p > 0,05$)
Чихание	4	12 (Фишера $p < 0,05$)	6	13 (Фишера $p < 0,05$)
Зуд в носу	6	20 ($\chi^2 < 0,01$)	3	11 (Фишера $p < 0,05$)
Зуд в глазах	2	5 (Фишера $p > 0,05$)	3	7 (Фишера $p < 0,05$)

не было выявлено положительной динамики и улучшения общего состояния, как и при риноскопии.

За первую неделю, по данным опросника, у пациентов с КАР и САР, принимающих плацебо, отмечалось незначительное улучшение, симптомы были достаточно выраженными (табл. 2). В связи с этим пациентам с плацебо был назначен левоцетиризин в дозе 5 мг/сут на следующие три недели. Таким образом, в конце лечения оценивалось действие препарата у всех 84 пациентов, принимающих участие в исследовании. Ниже представлены данные по окончании курса лечения.

В табл. 3 видно, что у всех групп пациентов и тех, кому заменили плацебо на левоцетиризин, отмечено улучшение состояния и снижение выраженности симптомов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Левоцетиризин показал выраженное улучшение состояния пациентов при КАР и САР за весь период лечения. Оценка отдельных симптомов показала статистически значимые различия ($p < 0,05$, критерий Мак-Немара) в пользу левоцетиризина к концу исследования (КАР: заложенность носа до лечения – 56 (100%) пациентов, после – 8 (14,3%), ринорея – до 41 (73,2%), после – 5 (8,9%), чихание – до 32 (57,1%), после – 3 (5,4%), зуд в носу – до 56 (100%), после – 4 (7,1%), зуд в глазах – до 17 (30,4%), после – 0 (0%); САР: заложенность носа до лечения – 28 (100%) пациентов, после – 6 (21,4%), ринорея – до 28 (100%), после – 5 (17,9%), чихание – до 28 (100%), после – 4 (14,3%), зуд в носу до 28 (100%), после – 3 (10,7%), зуд в глазах – до 21 (75%), после – 1 (3,6%)). В ходе исследования ни у одного из пациентов не было выявлено каких-либо побочных действий со стороны приема левоцетиризина.

● **Таблица 3.** Количество пациентов, имеющих симптомы КАР и САР по окончании лечения с использованием препарата левоцетиризин

● **Table 3.** Number of patients with symptoms of PAR and SAR after the completion of treatment with levocetirizine

28-й день	Круглогодичный аллергический ринит		Сезонный аллергический ринит	
Симптомы	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Заложенность носа	3	5	3	3
Ринорея	2	3	2	3
Чихание	1	2	2	2
Зуд в носу	2	2	1	2
Зуд в глазах	0	0	0	1

ВЫВОДЫ

Левоцетиризин, представляющий собой активный (R)-энантиомер цетиризина и мощный антагонист гистаминовых H1-рецепторов, показал значимый эффект и хорошую переносимость в лечении КАР и САР. Данный препарат демонстрирует фармакодинамически и фармакокинетически благоприятные характеристики, включая быстрое начало действия, высокую биодоступность, высокое сродство и активность с гистаминовыми H1-рецепторами, ограниченное распределение, минимальный метаболизм в печени вместе с минимальными неблагоприятными эффектами [21–32].



Поступила / Received 28.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2021

Принята в печать / Accepted 25.10.2021

Список литературы / References

- 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.: 2020. 84 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf.
- Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 84 p. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf.
- Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N.; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl):147–334. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118891>.
- Day J.H., Ellis A.K., Rafeiro E. Levocetirizine: a new selective H-1 receptor antagonist for use in allergic disorders. *Drugs Today*. 2004;40(5):415–421. <https://doi.org/10.1358/dot.2004.40.5.850489>.

4. Skoner D.P. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1 Suppl.):2–8. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.115569>.
5. Gillard M., Van Der Perren C., Moguilevsky N., Massingham R., Chatelain P. Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H(1) histamine receptors: contribution of Lys(191) and Thr(194). *Mol Pharmacol.* 2002;61(2):391–399. <https://doi.org/10.1124/mol.61.2.391>.
6. Giustizieri M.L., Albanesi C., Fluhr J., Gisondi P., Norgauer J., Girolomoni G. H1 histamine receptor1 mediates inflammatory responses in human keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1176–1182. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.07.054>.
7. Thomson L., Blaylock M.G., Sexton D.W., Campbell A., Walsh G.M. Cetirizine and levocetirizine inhibit eotaxin-induced eosinophil transendothelial migration through human dermal or lung microvascular endothelial cells. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(8):1187–1192. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2745.2002.01444.x>.
8. Hulthoven R., Rosillon D., Letiexhe M., Meeus M.A., Daooust A., Stockis A. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:1011–1017. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0366-5>.
9. Hasala H., Janka-Junttila M., Moilanen E., Kankaanranta H. Levocetirizine and cytokine production and apoptosis of human eosinophils. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(5):582–591. <https://doi.org/10.2500/aap.2007.28.3045>.
10. Marshall G.D. Jr. Therapeutic options in allergic disease: antihistamines as systemic antiallergic agents. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5 Suppl.):303–309. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.110165>.
11. Wang K.Y., Arima N., Higuchi S., Shimajiri S., Tanimoto A., Murata Y. et al. Switch of histamine receptor expression from H2 to H1 during differentiation of monocytes into macrophages. *FEBS Lett.* 2000;473(3):345–348. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01560-X](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01560-X).
12. Hulthoven R., Rosillon D., Letiexhe M., Meeus M.A., Daooust A., Stockis A. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:1011–1017. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0366-5>.
13. Stuck B.A., Czajowski J., Hagner A.E., Klimek L., Verste T., Hörmann K., Maurer J.T. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):663–668. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.589>.
14. Crystal-Peters J., Crown W.H., Goetzel R.Z., Schutt D.C. The cost of productivity losses associated with allergic rhinitis. *Am J Manag Care.* 2000;6(3):373–378. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10977437>.
15. Casale T.B., Blais M.S., Gelfand E., Gilmore T., Harvey P.D., Hindmarch I. et al. First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(5):835–842. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1550>.
16. Petecchia L., Serpero L., Silvestri M., Sabatini F., Scarso L., Rossi G.A. The histamine-induced enhanced expression of vascular cell adhesion molecule-1 by nasal polyp-derived fibroblasts is inhibited by levocetirizine. *Am J Rhinol.* 2006;20(5):445–449. <https://doi.org/10.2500/ajr.2006.20.0796>.
17. Pasquali M., Baiardi I., Rogkakou A., Riccio A.M., Gamalero C., Descalzi D. et al. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis and asthma: effects on symptoms, quality of life and inflammatory parameters. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(9):1161–1167. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02548.x>.
18. Hasala H., Janka-Junttila M., Moilanen E., Kankaanranta H. Levocetirizine and cytokine production and apoptosis of human eosinophils. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(5):582–591. <https://doi.org/10.2500/aap.2007.28.3045>.
19. Lee D.K., Gray R.D., Wilson A.M., Robb F.M., Soutar P.C., Lipworth B.J. Single and short term dosing effects of levocetirizine in adenosine monophosphate bronchoprovocation in atopic asthma. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(1):34–39. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02110.x>.
20. Hide M., Francis D.M., Grattan C.E., Hakimi J., Kochan J.P., Greaves M.W. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med.* 1993;328:1599–1604. <https://doi.org/10.1056/NEJM199306033282204>.
21. Frossard N., Strolin-Benedetti M., Purohit A., Pauli G. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(2):172–179. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03009.x>.
22. Mahmoud F., Arifhodzic N., Haines D., Novotney L. Levocetirizine modulates lymphocyte activation in patients with allergic rhinitis. *J Pharmacol Sci.* 2008;108(2):149–156. <https://doi.org/10.1254/jphs.08037fp>.
23. Zhang L., Cheng L., Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacology.* 2013;92(1–2):14–25. <https://doi.org/10.1159/000351843>.
24. Verster J.C., de Weert A.M., Bijtjes S.I.R., Aarab M., van Oosterwijk A.A., Eijken E.J.E. et al. Driving ability after acute and subchronic administration of levocetirizine and diphenhydramine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology.* 2003;169:84–90. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1462-6>.
25. Hiraoka K., Tashiro M., Grobosch T., Maurer M., Oda K., Toyohara J. et al. Brain histamine H1 receptor occupancy measured by PET after oral administration of levocetirizine, a non-sedating antihistamine. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(2):199–206. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.989831>.
26. Gandon J.M., Allain H. Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(1):51–58. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01611.x>.
27. Grant J.A., Riethuisen J.M., Moulart B., DeVos C. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(2):190–197. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61995-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61995-3).
28. Stübner P., Ziegelmayer R., Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR. randomized, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit – the Vienna Challenge Chamber (VCC). *Curr Med Res Opin.* 2004;20(6):891–902. <https://doi.org/10.1185/030079904125003700>.
29. Passalacqua G., Guerra L., Compalati E., Massacane P., Rogkakou A., Zanella C. et al. Comparison of the effects in the nose and skin of a single dose of desloratadine and levocetirizine over 24 hours. *Int Arch Allergy Clin Immunol.* 2004;135:143–147. <https://doi.org/10.1159/000080657>.
30. Ciprandi G., Cirillo I., Vizzaccaro A., Tosca M.A. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(6):958–964. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01960.x>.
31. Potter P.C. Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult sensitized to house dust mites. *Allergy.* 2003;58(9):893–899. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00171.x>.
32. Bousquet J., Demarteau N., Mullol J., van den Akker-van Marle M.E., Van Ganse E., Bachert C. Costs associated with persistent allergic rhinitis are reduced by levocetirizine. *Allergy.* 2005;60(6):788–794. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00820.x>.

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; <https://orcid.org/0000-0002-7262-1151>; 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; <https://orcid.org/0000-0003-4213-6435>; mirnino@yandex.ru

Хон Елена Макаровна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9585-4986>; khonlana@mail.ru

Джимшелеишвили Ната Паатовна, аспирант кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5502-569X>; npiet@gmail.com

Симсова Виктория Александровна, аспирант кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9099-711X>; 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; <https://orcid.org/0000-0001-7930-8259>; yu.o.nikolaeva@gmail.com

Information about the authors:

Andrey Y. Ovchinnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7262-1151>; lorent1@mail.ru

Nina A. Miroshnichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4213-6435>; mirnino@yandex.ru

Elena M. Khon, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9585-4986>; khonlena@mail.ru

Nata P. Jimshelishvili, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5502-569X>; npjent@gmail.com

Victoriya A. Simsova, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9099-711X>; vika.simsova@gmail.com

Yulia O. Nikolaeva, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7930-8259>; yu.o.nikolaeva@gmail.com

Перспективы использования бактериальных лизатов в комплексной терапии хронического аденоидита

И.Д. Дубинец^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7085-113X>, 89124728166@mail.ru

А.М. Коркмазов¹, <http://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, Korkmazov09@gmail.com

М.С. Ангелович^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2848-4313>, lor-kafedra@mail.ru

А.В. Солодовник^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-6271-5699>, anna-solodovnik@yandex.ru

Д.М. Мирзагалиев¹, <https://orcid.org/0000-0002-9060-8364>, xbit111@mail.ru

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Челябинская областная детская клиническая больница; 454000, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42а

³ Детская городская клиническая больница № 8; 454047, Россия, Челябинск, ул. Дружбы, д. 2

Резюме

Введение. Аденомотомия является распространенной хирургической процедурой в детском возрасте. У детей с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта гипертрофия глоточной миндалины – признак лимфопролиферативного синдрома вторичного иммунодефицитного состояния характеризуется пониженными адаптационными способностями мукозального иммунитета с нарушением биоценоза при хроническом воспалении. Хирургия глоточной миндалины рассматривается как стресс у часто болеющих детей, следовательно, требуется предоперационная подготовка. В этом контексте актуально изучение характера изменений факторов мукозального иммунитета по клеточной деструкции в назальном секрете при комплексном лечении детей с гипертрофией глоточной миндалины и хроническим аденоидитом как профилактики осложнений аденомотомии в послеоперационном периоде.

Цель. Повысить эффективность лечения часто болеющих детей с хроническим аденоидитом с помощью сочетанного воздействия низкочастотной ультразвуковой кавитации с монохроматическим неполяризованным светом и бактериальных лизатов.

Материалы и методы. С целью проверки гипотезы о возможности отмены аденомотомии у 77 детей в возрасте 3–6 лет с гипертрофией глоточной миндалины, сопровождавшейся хроническим воспалением, проведено проспективное исследование «случай-контроль». Эффективность комплексного лечения оценивали по функционально-метаболическому статусу факторов неспецифической резистентности в назальном смыве.

Результаты и обсуждение. Сочетанное воздействие низкочастотной ультразвуковой кавитации с фотохромотерапией и бактериальных лизатов приводит к нормализации патофизиологических изменений на поверхности слизистой оболочки глоточной миндалины, приводящих к балансу качественного и количественного состава функционально-метаболического клеточного статуса в симбиозе с микробиотой, что позволяет отложить аденомотомию. Лучший клинический результат наблюдается при использовании комплексной терапии – бактериальных лизатов в сочетании с физиотерапией у детей с хроническим аденоидитом и в определенной мере обосновывает целесообразность сочетанного воздействия как неинвазивного и эффективного метода.

Выводы. Топический бактериолизат в курсовой схеме лечения детей с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта на фоне хронического воспаления устраняет бактериальные антигены и усиливает собственные защитные силы слизистой оболочки глоточной миндалины.

Ключевые слова: аденомотомия, гипертрофия глоточной миндалины, хронический аденоидит, бактериальные лизаты, низкочастотная ультразвуковая кавитация

Для цитирования: Дубинец И.Д., Коркмазов А.М., Ангелович М.С., Солодовник А.В., Мирзагалиев Д.М. Перспективы использования бактериальных лизатов в комплексной терапии хронического аденоидита. *Медицинский совет*. 2021;(18):69–79. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-69-79>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for the use of bacterial lysates in the complex therapy of chronic adenoiditis

Irina D. Dubinets^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7085-113X>, 89124728166@mail.ru

Arsen M. Korkmazov¹, <http://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, Korkmazov09@gmail.com

Mihail S. Angelovich^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2848-4313>, lor-kafedra@mail.ru

Anna V. Solodovnik^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-6271-5699>, anna-solodovnik@yandex.ru

Damir M. Mirzagaliyev¹, <https://orcid.org/0000-0002-9060-8364>, xbit111@mail.ru

¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

² Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42a, Blucher St., Chelyabinsk, 454000, Russia

³ Children's City Clinical Hospital No. 8; 2, Druzhba St., Chelyabinsk, 454047, Russia

Abstract

Introduction. Adenotomy is a common surgical procedure in childhood. In children with recurrent infections of the respiratory tract, hypertrophy of the pharyngeal tonsil, a sign of lymphoproliferative syndrome of a secondary immunodeficiency state, is characterized by reduced adaptive abilities of mucosal immunity with impaired biocenosis in chronic inflammation. Pharyngeal tonsil surgery is considered stressful in frequently ill children and therefore requires preoperative preparation. In this context, it is relevant to study the nature of changes in the factors of mucosal immunity in terms of cell destruction in the nasal secretion in the complex treatment of children with hypertrophy of the pharyngeal tonsil and chronic adenoiditis, as prevention of complications in the postoperative period of adenotomy.

Aim. To increase the effectiveness of the treatment of chronic adenoiditis in children with recurrent infections of the respiratory tract using the combined effect of low-frequency ultrasonic cavitation with monochromatic unpolarized light and bacterial lysates.

Materials and methods. In order to test the hypothesis about the possibility of canceling adenotomy in 77 children aged 3–6 years with hypertrophy of the pharyngeal tonsil, accompanied by chronic inflammation. The effectiveness of the complex treatment was assessed by the functional and metabolic status of nonspecific resistance factors in the nasal lavage.

Results and discussion. The combined effect of low-frequency ultrasonic cavitation with photochromotherapy and bacterial lysates leads to the normalization of pathophysiological changes on the surface of the mucous membrane, leading to a balance of the qualitative and quantitative composition of the functional-metabolic status of NG, which makes it possible to postpone adenotomy. The best clinical result is observed when bacterial lysates are used in complex therapy in combination with physiotherapy in children with chronic adenoiditis and, to a certain extent, substantiate the advisability of a combined effect as a non-invasive and effective method.

Conclusions. Topical bacteriolysate in a complex treatment regimen for children with recurrent infections of the respiratory tract against a background of chronic inflammation eliminates bacterial antigens and enhances the intrinsic defenses of the mucous membrane of the pharyngeal tonsil.

Keywords: adenotomy, pharyngeal tonsil hypertrophy, chronic adenoiditis, bacterial lysates, low-frequency ultrasonic cavitation

For citation: Dubinets I.D., Korkmazov A.M., Angelovich M.S., Solodovnik A.V., Mirzagaliyev D.M. Prospects for the use of bacterial lysates in the complex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):69–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-69-79>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Глоточная миндалина (ГМ) – часть лимфоэпителиального кольца Пирогова – Вальдейера – относится к периферическим органам иммунной системы и является скоплением лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT – mucosa associated lymphoid tissue). Она расположена на своде носоглотки и представлена валиками и лакунами, покрытыми многоядным мерцательным эпителием и инфильтрированными значительным количеством иммунокомпетентных клеток с постоянным симбиозом микробиоты, которые по совокупности обеспечивают первый барьер иммунной защиты, реагирующий на антигенное раздражение, адаптируя организм ребенка к внешней среде [1–4]. Без эндоскопического оборудования ГМ малодоступна для клинического обследования, что затрудняет определение местных признаков хронизации острого воспаления и своевременную терапию [5, 6].

Физиологическая гиперплазия ГМ – одно из распространенных состояний лор-органов у детей с пиком заболеваемости в 3–6 лет [7–9]. Важную роль в поддержании мукозального иммунитета слизистых оболочек лор-органов в детском возрасте выполняет ГМ [10], а ее гипертрофия приводит к выраженному затруднению носового дыхания, вторичным изменениям анатомических образований свода носоглотки, полости носа, зубочелюстного прикуса, лицевого отдела черепа и провоцирует ряд заболеваний, таких как острые и хронические гнойные заболе-

вания: аденоидиты, риносинуситы, средние отиты с прогрессирующей тугоухостью [11–21]. В литературе описаны причины хронического воспаления ГМ: перенесенные респираторные вирусные заболевания (аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), вирус простого герпеса); высокая степень обсеменения патогенной и условно-патогенной микрофлорой респираторного тракта из-за постоянного контакта в детских коллективах; аллергические аденоидиты у детей с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями; инфицирование носоглотки микрофлорой желудочно-кишечного тракта (рефлюксный эзофагит с развитием дисбиоза носоглотки) и неадекватные (короткие или узконаправленные) курсы терапии у часто болеющих детей (ЧБД) [22–25]. Хронический аденоидит как локально персистирующая инфекция слизистых оболочек сопровождается рецидивирующими заболеваниями лор-органов, синдромом индуцированного кашля верхних дыхательных путей и наличием нескольких инфекционно-иммунных заболеваний [26, 27].

В последние годы заболеваемость хроническим аденоидитом увеличилась в результате более частых вирусных инфекций и обострений хронических инфекций носоглотки и среднего уха [28–30]. Кроме того, у ЧБД хроническое воспаление ГМ – кардинальный клинический маркер иммунодефицитного состояния вследствие бактериальной обсемененности носоглотки и сенсибилизации организма [22]. У пациентов, страдающих хронической инфекцией ГМ, обнаруживаются значительные патологические изме-

нения слизистой оболочки, обусловленные нарушением взаимодействия между мукоцилиарной и иммунной защитами [31–35]. Доказано, что на фоне нарушения функционирования механизмов антимикробной мукозальной защиты при хроническом аденоидите, особенно у ЧБД, при повреждении эпителиальных клеток слизистой носовой полости значительно увеличивается количество вирусно-бактериальных ассоциаций в лимфодренажном кольце. Отмечается пролиферация лимфоидной ткани, когда не в полной мере реализуется эксклюзия инфекционных патогенов с участием нейтрофильных гранулоцитов (НГ), Th1-лимфоцитов и макрофагов, развиваются отек и секреторная недостаточность слизистой оболочки полости носа, носоглотки и полости среднего уха, угнетение двигательной активности мерцательного эпителия с активацией условно-патогенной или сапрофитной флоры с участием медиаторов воспаления на поверхности слизистых оболочек [28, 36, 37]. Дополнительные условия для активации патогенной микрофлоры создаются при проведении аденотомии [38, 39]. Показано, что хирургическое вмешательство при активности воспалительного процесса потенцирует запуск каскада провоспалительных и противовоспалительных факторов, причем нарушение баланса функционально-метаболического статуса неспецифической резистентности с симбиозом микрофлоры повышает риск развития осложнений аденотомии в послеоперационном периоде [38–41]. Аденотомия, выполненная по строгим показаниям, устраняет местную обструкцию и помогает предотвратить развитие коморбидной патологии у ЧБД [42]. Гнойное воспаление ГМ увеличивает риск осложнений как во время, так и после операции [43, 44]. При отсутствии воспаления меньше кровопотеря и послеоперационный период протекает более гладко [45, 46]. На сегодняшний день нет единого мнения о предоперационной подготовке пациентов с хроническим аденоидитом [47, 48]. В связи с достаточно высокой частотой встречаемости данной патологии, а также современной тенденцией к максимальному сохранению лимфоэпителиальных структур необходимо подробно рассмотреть выбор метода лечения [49, 50].

Учитывая вышесказанное, ведутся исследования по совершенствованию тактики лечения [51–53]. Консервативное лечение хронического аденоидита с применением топической терапии способствует выраженному снижению воспалительного процесса в ткани ГМ, нормализации функции носового дыхания, показателей клеточного иммунитета и микробного пейзажа носоглотки (деконгестанты, орошение растворами антибиотиков, антисептиков, иммуномодуляторов, антигистаминных и глюкокортикостероидных препаратов) [54–57].

Для повышения локальной резистентности активно применяются топические бактериальные лизаты [57–59]. Главным обоснованием при назначении иммунокорригирующей терапии является клиническая картина, характеризующаяся наличием рецидивирующих, хронических, трудно поддающихся обычному лечению инфекционно-воспалительных процессов ГМ. Бактериальные лизаты не применяются в виде монотерапии, а являются, как правило, составной частью комплексного лечения часто

и длительно болеющих детей с очагами хронической инфекции. При хроническом аденоидите происходят патофизиологические изменения на поверхности слизистой оболочки ГМ [60, 61], приводящие к нарушению качественного и количественного состава фагоцитов, дисбалансу иммунного ответа. Поэтому при иммунологическом исследовании необходимо изучить состояние функционально-метаболического статуса НГ поверхности слизистой оболочки как одного из главных маркеров хронического инфекционного воспаления ГМ [61].

Из немедикаментозных методов лечения широко используются физиотерапевтические способы воздействия на слизистую оболочку (низкочастотное ультразвуковое (НУЗ) и низкоэнергетическое лазерное излучения, магнитотерапия, баротерапия, ультрафиолетовое облучение, электрофорез, магнитотерапия и т. д.) [62–64]. Основной задачей физиотерапии является сведение к минимуму альтернативного воздействия патогенов, которое определяет течение заболевания, его хронизацию и коморбидные проявления со стороны других органов и систем. В этом контексте обоснованным и эффективным немедикаментозным методом лечения является низкоинтенсивная лазеротерапия, которая уменьшает воспалительные проявления и повышает результативность консервативного лечения [65–67]. Фотохромотерапия (ФХТ) основана на известных механизмах квантов света, связанных с поглощением молекулами пиридиновых нуклеотидов и повышением активации дыхательной цепи переноса электронов. Таким образом, рецидивирующие и хронические инфекции слизистой оболочки гипертрофированной ГМ, включая рецидивирующие инфекции со стороны лор-органов и организма в целом, у ЧБД требуют взвешенного подхода к консервативной терапии и поиска адъювантных подходов на основе комбинированных физиотерапевтических воздействий с использованием фармацевтических препаратов, способных ликвидировать клинические и иммунологические нарушения с целью снизить потребность в хирургическом вмешательстве.

Цель исследования – повысить эффективность лечения часто болеющих детей с хроническим аденоидитом с помощью сочетанного воздействия низкочастотной ультразвуковой кавитации с монохроматическим неполяризованным светом и бактериальных лизатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование «случай-контроль» лечения 77 пациентов, из них 40 мальчиков и 37 девочек в возрасте детей 3–6 лет ($4,25 \pm 0,26$) с гипертрофией ГМ 2–3-й степени и хроническим аденоидитом с более чем четырьмя обострениями в год перед плановой эндоскопической аденотомией под наркозом с учетом критериев включения – информированного письменного согласия родителей детей. Критерии исключения: дети до 3 и старше 6 лет; положительные результаты ПЦР на ВЭБ и ЦМВ; в анамнезе аллергические и аутоиммунные заболевания; в риноцитограмме более 10% эозинофилов; имеющие абсолютные показания

к аденомотии (синдром обструктивного апноэ сна, хронический гнойный синусит, хронический гнойный средний отит); повышенная чувствительность к активным и (или) вспомогательным компонентам препарата, включая мятный ароматизатор. Дизайн и методы исследования были одобрены этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 7 от 25 сентября 2016 г.). Диагноз устанавливали на основании стандартного оториноларингологического осмотра на лор-комбайне ОТОПРОНТ с эндоскопическим оборудованием HOPKINS, Karl Storz (Германия), Eleps (Россия) с углами 0°, 30°, 70° диаметром 2,7 мм. Особое внимание уделяли состоянию слизистой оболочки и степени гипертрофии ГМ. Всем пациентам групп контроля и исследования проведена консервативная комплексная терапия с соблюдением современных рекомендаций [68]. Пациенты случайным образом (1 : 1) разделены на две группы: 35 детей 1-й группы (контрольной), которые получили общепринятое лечение и НУЗ кавитацию полости носа и носоглотки изотоническим раствором, и 35 детей 2-й группы (основной), которым дополнительно применяли сочетанное воздействие НУЗ кавитации с фотохромным облучением монохроматическим непolarизованным спектром света (ФХТ) и курсовое лечение бактериальными лизатами (рис.).

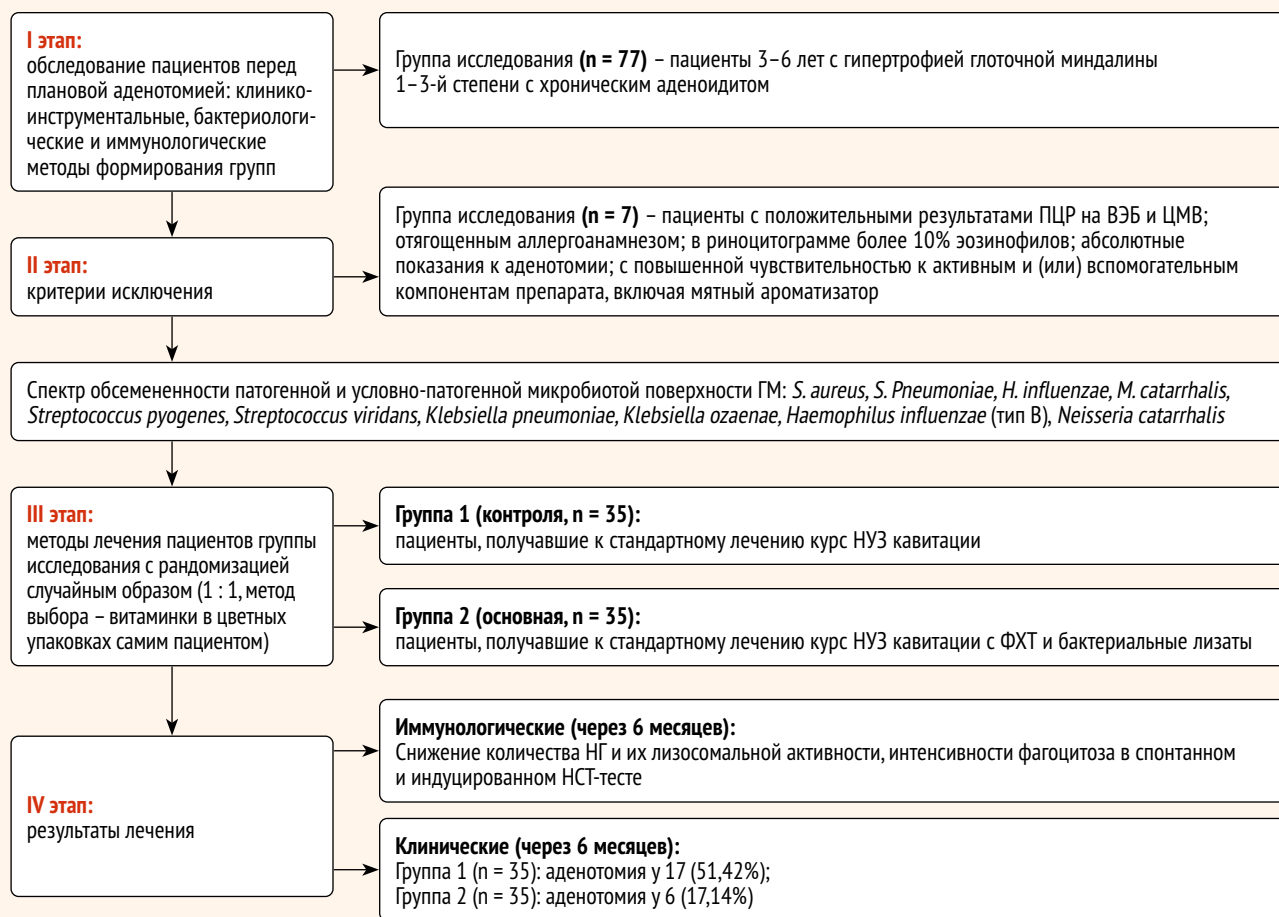
НУЗ кавитацию и ФХТ проводили по авторской методике (УЗОЛ-01 «Ч» Кавитар «Фотохром») при следующих параметрах воздействия: частота 29 кГц, амплитуда 25 мкМ, мощность излучения 50 мВт, длина волны 450 ± 10 нм (синий свет), доза излучения 3 Дж/см², расположение матрицы по отношению к облучаемой поверхности неконтактно, продолжительность одной процедуры 3 мин, количество процедур – 10 [69].

В качестве местного бактериолизата выбран комбинированный иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения для сублингвального приема, который содержит смесь лизатов по МНН: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* (типы TY1, TY2, TY3, TY5, TY8, TY47), *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae* (тип В), *Neisseria catarrhalis*. Исмиген®¹ представляет собой поливалентный антигенный комплекс часто встречающихся возбудителей респираторных инфекций, который активирует фагоцитоз, увеличивает содержание лизоцима, способствует увеличению количества иммунокомпетентных клеток, повышает концентрацию сывороточных иммуноглобулинов, повышает функциональную активность макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов, что способствует уничтоже-

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Исмиген® для медицинского применения. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/ismiigen_40982.

● **Рисунок.** Дизайн группы исследования

● **Figure.** Study group design



нию инфекционных агентов. Согласно официальной инструкции от компании-производителя и данным электронного издания справочника «Видаль» (2021), режим дозирования – натошак, сублингвально по 1 таб/сут курсом 10 дней, курс лечения при обострениях хронических и рецидивирующих инфекций включает три цикла по 10 дней с 20-дневными интервалами между ними (лицензионные права: LALLEMAND PHARMA, AG (Швейцария), произведено: BRUSCHETTINI, S.r.L. (Италия); представитель: ЗАО «ФармФирма COTEKC» (Россия)).

Бактериологическое обследование включало в себя микроскопическое исследование материала с определением вида микробов по культуральным свойствам с использованием нескольких сред: кровяного агар (агар «Колумбия»), мясопептонного агар – общей неселективной среды; манитносолевого агар – селективной стафилококковой среды; среды Эндо [70].

Для изучения факторов антимикробной защиты получены смывы с поверхности слизистой оболочки ГМ всех пациентов в первый и последний день лечения. Техника выполнения процедуры: перед началом работы 0,9%-й раствор хлорида натрия подогревали до 38,5–39,0 °С. Рабочий конец волновода подводили к преддверию носа, нажатием кнопки на рукоятке волновода производили НУЗ струйно-кавитационное орошение слизистой оболочки по 3 мин в каждую половину носа курсом лечения 10 процедур [66, 67]. Для получения клеточных концентратов назальные смывы центрифугировали при 300 оборотах в течение 5 мин, осадок наносили на стекло, окрашивали по методу Романовского – Гимзы (азур II, эозин). Иммунологическое исследование проводили с оценкой клеточных факторов антимикробной резистентности слизистой оболочки ГМ в назальных смывах в НИИ иммунологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, где определяли функционально-метаболический статус НГ в назальном смыве (лизосомальная и фагоцитарная активность и интенсивность НГ в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесте)) и цитологический состав (индекс модуляции и процент метаплазии эпителиальных клеток, окрашенных по методу Романовского – Гимзы с помощью светового микроскопа, окуляр ×15, объектив ×1000) [71]. Изучение состояния нейтрофильных и эпителиальных клеток, показателей клеточной деструкции, лизосомальной активности НГ (у. е.) центрифугатов назальных смывов слизистой оболочки ГМ пациентов проводили путем исследования интенсивности люминесценции лизосом в цитоплазме НГ. Кислородзависимый метаболизм фагоцитов оценивали в НСТ-тесте (НСТ-редуцирующая активность НГ) по методу Маянского с учетом интенсивности восстановления НГ НСТ в диформазан. Показатель деструкции рассчитывали в соответствии с ее классом: 0 – нормальная структура цитоплазмы и ядра клетки; 1 – до 50% деструкции цитоплазмы при нормальной структуре ядра; 2 – 50% и более деструкции цитоплазмы, частичная деструкция ядра; 3 – 100% деструкция цитоплазмы, до 50% деструкции ядра; 4 – 100% деструкция цитоплазмы и ядра [72, 73].

Статистическое исследование проведено с использованием лицензионной статистической программы

Statistica 6.0 for Windows. Определяли среднее арифметическое (М), ошибку среднего арифметического (m). Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Достоверность различий при отсутствии нормального распределения определяли с применением критерия Манна – Уитни, сравнение процентного соотношения признаков в группах проводили с помощью Z-критерия.

Эффективность курсового консервативного лечения оценивали под контролем эндоскопа по морфофункциональным (отсутствие секрета в носоглотке, уменьшение степени гипертрофии ГМ) и клиническим признакам (отказ от аденоотомии).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На поверхности ГМ у детей с хроническим аденоидитом выделена различная микрофлора, но учитывались наиболее этиологически значимые микробиоты (табл. 1). Анализ результатов микробиологического исследования позволил выявить дисбиотические нарушения в микробиоте поверхности ГМ с преобладанием патогенных возбудителей. Наиболее распространенными патобиотами хронического аденоидита являлись *S. aureus*, *S. pneumoniae*, реже *H. influenzae*, *M. catarrhalis*.

Проведенные до начала исследования иммунологические исследования выявили патогенетически значимые изменения локального иммунного статуса в виде нарушения функционального резерва НГ в назальных смывах. В центрифугатах назальных смывов выявлены эозинофилы, эпителиальные клетки, лимфоциты, макрофаги, НГ (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные микробиологические и иммунологические изменения слизистой оболочки провоцируют развитие и поддержание персистирующего хронического воспаления ГМ с формированием клинической картины хронического аденоидита и временным противопоказанием к хирургическому лечению у ЧБД. В центрифугатах назальных смывов до лечения выявлены НГ, лимфоциты и макрофаги, что является закономерным физиологическим процессом с учетом их роли в обеспечении антимикробной защиты на поверхности слизистой оболочки ГМ. Значение клеточного состава менялось после лечения и приближалось к пределам физиологической нормы при количественном и качественном уменьшении бактериальных ассоциаций, что подтверждает отсутствие воспалительной реакции на поверхности слизистой оболочки ГМ, что под эндоскопическим контролем сопровождалось уменьшением объема лимфоидной ткани носоглотки и прекращением постназальной экссудации.

Активность хронического воспаления оценивали по фагоцитарной функции НГ – способности клетки поглощать частицы монодисперсного полистирольного латекса до и после лечения. У пациентов с хроническим аденоидитом отмечается снижение НСТ-редуцирующей активности, когда при дополнительной нагрузке в виде латексных

● **Таблица 1.** Качественный и количественный состав микробиоты с поверхности глоточной миндалины у детей до и после лечения

● **Table 1.** Qualitative and quantitative composition of microbiota from the surface of the pharyngeal tonsil in children before and after treatment

Микрофлора с поверхности глоточной миндалины		Пациенты до лечения, n = 70 (100%)	Пациенты после лечения, n = 70 (100%)
Монофлора, n = 10 ⁵ и более	<i>S. aureus</i>	20 (28,57%)	12 (40%)
	<i>S. pneumoniae</i>	11 (15,71%)	–
	<i>H. influenzae</i>	12 (17,14%)	3 (10%)
	<i>M. catarrhalis</i>	7 (10%)	–
Полифлора, n = 10 ⁵ и более	<i>S. aureus</i> и <i>S. pneumoniae</i>	11 (15,71%)	–
	<i>S. pneumoniae</i> и <i>H. influenzae</i>	5 (7,15%)	–
	<i>S. aureus</i> и <i>H. influenzae</i>	2 (2,86%)	–
	<i>S. aureus</i> и <i>M. catarrhalis</i>	1 (1,43%)	–
Монофлора, n = 10 ³ и менее	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella ozaenae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> (тип В), <i>Neisseria catarrhalis</i>	1 (1,43%)	15 (50%)

● **Таблица 2.** Сводные данные по относительному содержанию эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, по клеточной деструкции, индексу модуляции и проценту метаплазии эпителиальных клеток, по НСТ-редуцирующей активности нейтрофильных гранулоцитов в центрифугатах назальных смывов у пациентов основной и контрольной групп до и после лечения

● **Table 2.** Summary data on the relative content of eosinophils, lymphocytes, macrophages, epithelial cells, on cell destruction, modulation index and percentage of metaplasia of epithelial cells, on NBT-reducing activity of neutrophilic granulocytes in nasal wash centrifugates in patients of the main and control groups before and after treatment

Показатель	Группа 1 (n = 35)		Группа 2 (n = 35)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эозинофилы (%)	0,68 ± 0,12	0,97 ± 0,62	0,73 ± 0,35	0,87 ± 0,16
Лимфоциты (%)	19,33 ± 0,35	14,18 ± 0,12*	18,59 ± 0,12	12,18 ± 0,12*
Эпителиальные клетки (%)	37,12 ± 0,15	32,33 ± 0,21	38,11 ± 0,17	36,33 ± 0,11
Макрофаги (%)	5,23 ± 0,65	4,3 ± 0,11	6,66 ± 0,74	2,9 ± 0,13*
Нейтрофильные гранулоциты (%)	54,98 ± 0,17	48,59 ± 0,19	53,30 ± 0,14	40,35 ± 0,11*
Клеточная деструкция эпителиальных клеток (%)	19,00 ± 0,16	2,26 ± 0,12*	18,98 ± 0,18	1,2 ± 0,15*
Индекс модуляции эпителиальных клеток	0,12 ± 0,11	0,06 ± 0,03*	0,13 ± 0,12	0,01 ± 0,01*
Метаплазия эпителиальных клеток (%)	44,12 ± 0,17	25,12 ± 0,15*	39,99 ± 0,78	18,11 ± 0,17*
НСТ-редуцирующая активность нейтрофильных гранулоцитов	19,59 ± 0,14	26,13 ± 0,12*	18,99 ± 0,22	29,63 ± 0,32*
НСТ-редуцирующая активность НГ (у.е.)	0,13 ± 0,12	0,23 ± 0,24*	0,15 ± 0,14	0,33 ± 0,26*

Примечание. Достоверность различий между группами по критерию Манна – Уитни.

* p < 0,05.

частиц клетки снижают способность к утилизации захваченного патогена с помощью механизмов внутриклеточной бактерицидности и лизосомальных ферментов НГ. Регистрируемые изменения согласуются с результатами, ранее полученными А.Н. Маянским, и свидетельствуют о функционировании НГ на пределе своих возможностей со снижением биоцидных свойств, характерных для хронического инфекционно-воспалительного процесса у ЧБД [73, 74]. По показателям индекса НСТ-редуцирующей активности НГ в центрифугатах назальных смывов выявлены достоверные отличия, выраженные в увеличении показателей НСТ-теста

при комбинированном лечении бактериальными лизатами. Количество эозинофилов и эпителиальных клеток в подгруппах достоверно не менялось (p ≥ 0,05), следовательно, терапия с использованием НУЗ кавитации и ФХТ и бактериальные лизаты не оказали значимого влияния на содержание эозинофилов и эпителиальных клеток в назальных смывах по причине клеточного дисбаланса, связанного со снижением числа и функционального статуса эпителиоцитов, возможно, происходящим на фоне увеличения патологического секрета и количества НГ, что свидетельствует об их вовлечении в воспалительный процесс.

Показатели клеточной деструкции эпителиальных клеток: средний показатель деструкции, индекс модуляции клеток, процент метаплазии клеток достоверно выше до лечения и отражают снижение регенераторного потенциала эпителиоцитов и антимикробную резистентность слизистой оболочки ГМ, что является результатом нарушения функции эпителиоцитов при хроническом аденоидите. Иммунологические исследования показали, что клеточная деструкция свидетельствует о сниженной способности десквамированных эпителиоцитов к регенерации и может использоваться как объективный показатель риска развития послеоперационных гнойных осложнений аденоидитом. После комбинированного физиолечения с бактериальными лизатами на поверхности слизистых оболочек ГМ число десквамированных эпителиоцитов нормализовалось у пациентов группы 2: зарегистрировано восстановление индекса модуляции (норма 0,01), содержание метаплазированных клеток уменьшилось с 39 до 18% ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что у пациентов с хроническим аденоидитом различной бактериальной этиологии, получавших лечение с использованием кавитационной терапии и ФХТ с бактериальными лизатами, выявлена нормализация количественного состава НГ в 1,3 раза с усилением их лизосомальной активности в 1,5 раза и интенсивности фагоцитоза в 2 раза в относительных величинах НСТ-редуцирующей активности. Отмеченные положительные изменения основаны на эффектах НУЗ и монохроматического синего света, которые, действуя как синергисты, активируют

процессы окислительно-восстановительного равновесия на поверхности мембран клеток, дополненные действием поливалентного антигенного комплекса топического бактериолизата, активирующего функцию НГ, что способствует элиминации значимых инфекционных патогенов: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Монотерапия одним физическим фактором также приводила к изменениям функциональной активности НГ, однако полученные результаты по большинству изучаемых параметров были расценены как имеющие тенденцию к нормализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз хронического аденоидита с гипертрофией ГМ у ЧБД 3–6 лет расценивается как статус иммунодефицитного состояния, когда наблюдается клеточный дисбаланс с преобладанием НГ с нарушенными биоцидными возможностями в условиях повышенного антигенного прессинга патогенной микрофлоры. Аденоидит должен проводиться по строгим показаниям с учетом индивидуальных особенностей организма ребенка и наличия сопутствующих заболеваний с обязательным этапом курсового комплексного консервативного лечения, включая элиминацию возбудителей с поверхности слизистой оболочки ГМ с помощью НУЗ с фотохроматическим синим светом и бактериальных лизатов, позволяющих направить иммунный ответ по правильному, адекватному пути у детей с хроническим аденоидитом.



Поступила / Received 20.11.2021
Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2021
Принята в печать / Accepted 15.11.2021

Список литературы

- Bowers I., Shermetaro C. *Adenoiditis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536931/>.
- Heimroth R.D., Casadei E., Salinas I. Molecular drivers of lymphocyte organization in vertebrate mucosal surfaces: revisiting the TNF superfamily hypothesis. *J Immunol*. 2020;204(10):2697–2711. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901059>.
- Arambula A., Brown J.R., Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021;7(3):155–160. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2021.04.003>.
- Mnatsakanian A., Heil J.R., Sharma S. *Anatomy, Head and Neck, Adenoids*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538137/>.
- Smilianov Y.V., Smilianov V.A., Sniehirova I.A., Smilianova O.I. Algorithm of adenoiditis treatment in adults, depending on the pharyngeal tonsil hypertrophy stage. *Wiad Lek*. 2018;71(3 pt 1):564–568. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29783226/>.
- Pathak K., Ankale N.R., Harugop A.S. Comparison between radiological versus endoscopic assessment of adenoid tissue in patients of chronic adenoiditis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;71(1 Suppl):981–985. <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01669-z>.
- Ye J.Y., Li J.J. Otolaryngologist's perspective in childhood adenotonsillar hypertrophy. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016;30(6):449–451. (In Chinese) <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2016.06.007>.
- Onal M., Kocak N., Duymus F., Bozkurt M.K., Elsurur C., Erdur O., Onal O. Relationship of endoplasmic reticulum stress with the etiopathogenesis of chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy in pediatric patients: a prospective, parallel-group study. *Mol Biol Rep*. 2021;48(7):5579–5586. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06579-4>.
- Johnston J., McLaren H., Mahadevan M., Douglas R.G. Clinical characteristics of obstructive sleep apnea versus infectious adenotonsillar hyperplasia in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;116:177–180. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.11.004>.
- Brodsky L., Koch R.J. Anatomic correlates of normal and diseased adenoids in children. *Laryngoscope*. 1992;102(11):1268–1274. <https://doi.org/10.1288/00005537-199211000-00013>.
- Marseglia G.L., Poddighe D., Caimmi D., Marseglia A., Caimmi S., Ciprandi G. et al. Role of adenoids and adenoiditis in children with allergy and otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9(6):460–464. <https://doi.org/10.1007/s11882-009-0068-4>.
- Unlu I., Unlu E.N., Kesici G.G., Guclu E., Yaman H., Ilhan E. et al. Evaluation of middle ear pressure in the early period after adenoidectomy in children with adenoid hypertrophy without otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol*. 2015;36(3):377–381. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2015.01.005>.
- Saafan M.E., Ibrahim W.S., Tomoum M.O. Role of adenoid biofilm in chronic otitis media with effusion in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(9):2417–2425. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-2259-1>.
- Очилов Р.Т. Современные данные о проблеме лимфоэпителиального глоточного кольца. *Российская оториноларингология*. 2014;(1):169–171. Режим доступа: http://entr.u/files/preview/2014/01/j_rus_LOR_1_2014.pdf.
- Цветков Э.А., Чурилов Л.П., Зайчик А.Ш. *Аденонозилиты и их осложнения у детей. Лимфоэпителиальное глоточное кольцо в норме и патологии*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2003. 124 с.
- Purnell P.R., Ramadan J.H., Ramadan H.H. Can symptoms differentiate between chronic adenoiditis and chronic rhinosinusitis in pediatric patients. *Ear Nose Throat J*. 2019;98(5):279–282. <https://doi.org/10.1177/0145561319840133>.
- Lai D., Qin G., Pu J., Liu L., Yang Y. Pre- and post-operative application of acoustic rhinometry in children with otitis media with effusion and with or without adenoid hypertrophy—a retrospective analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;103:51–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.10.009>.
- Geiger Z., Gupta N. *Adenoid Hypertrophy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536984/>.
- Дубинец И.Д., Куренков Е.Л., Кофанов Р.В. Влияние характера морфологических изменений слизистой оболочки среднего уха на течение репаративных процессов в неотитманальной мембране при реконструктивно-санитизирующей операции у больных с хроническим средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2007;(5):11–14. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/scripts/secure/file.php?TYPE=ISSUE&ID=79000&LANG=RU>.

20. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., Сычугов Г.В., Тюхай М.В. Варианты модификации костной ткани при хроническом среднем отите по данным световой и электронной микроскопии. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(3):16–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
21. Дубинец И.Д. Классификационные критерии первичного диагноза хронического гнойного среднего отита. *РМЖ*. 2020;26(6):431–438. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45539924>.
22. Cho K.S., Kim S.H., Hong S.L., Lee J., Mun S.J., Roh Y.E. et al. Local atopy in childhood adenotonsillar hypertrophy. *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32(3):160–166. <https://doi.org/10.1177/1945892418765003>.
23. Богомилский М.Р., Самсыгина Г.А. (ред.). *Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста*. М.; 2006. 281 с.
24. Hwang M.S., Forman S.N., Kanter J.A., Friedman M. Tonsillar *Helicobacter pylori* colonization in chronic tonsillitis: systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(3):245–249. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.3296>.
25. Niu X., Wu Z.H., Xiao X.Y., Chen X. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12540. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012540>.
26. Marchisio P., Nazzari E., Torretta S., Esposito S., Principi N. Medical prevention of recurrent acute otitis media: an updated overview. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(5):611–620. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.899902>.
27. Wang H. Chronic adenoiditis. *J Int Med Res*. 2020;48(11):300060520971458. <https://doi.org/10.1177/0300060520971458>.
28. Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д., Лелгина М.А., Солодовник А.В. Локальные концентрации секреторного иммуноглобулина А у пациентов с аденоидитом, риносинуситом и обострением хронического гнойного среднего отита на фоне применения в комплексной терапии физических методов воздействия. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):297–304. Режим доступа: <https://www.rusimmun.ru/jour/article/view/999>.
29. Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., Лелгина М.А. Возможности топической антиоксидантной защиты оперированных полостей в практической оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(55):14–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285713>.
30. Дубинец И.Д., Синицкий А.И., Коркмазов М.Ю., Черных Е.И., Кухтик С.Ю. Окислительная модификация белков ткани височной кости при хронических средних отитах. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(2):226–231. <https://doi.org/10.17816/KMI2019-226>.
31. Мальцева Г.С., Дроздова М.В., Рязанцев С.В., Захарова Г.П., Беззачечный С.Б. Тактика консервативного лечения хронического аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(2):36–39. <https://doi.org/10.17116/otorino20198402136>.
32. Schrom T. Histology of adenoids. *HNO*. 2019;67(1):27–29. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00106-018-0592-4>.
33. Брандтзег П. Иммунология и иммуноморфология слизистой оболочки верхних дыхательных путей. *Российская ринология*. 1996;(2–3):12–13.
34. Богомилский М.Р. Аденоиды. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):61–64. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-46682013314>.
35. Keilmann A., Läßig A.K., Pollak-Hainz A., Mann W.J., Beck M., Hainz M. Adenoids of patients with mucopolysaccharidoses demonstrate typical alterations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(2):115–118. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.11.014>.
36. Егоров В.И., Савленич Е.Л. Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и перспективы тактики консервативного лечения. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(7):850–856. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-7-850-856>.
37. Komorowska A., Komorowski J., Banasik M. Cytokines locally produced by lymphocytes removed from the hypertrophic nasopharyngeal and palatine tonsils. *J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;69(7):937–941. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.01.035>.
38. Ким И.А., Носуля Е.В. Совершенствование патогенетической коррекции послеоперационных изменений слизистой оболочки носа в современной ринопластике. *Российская ринология*. 2009;(1):184–187. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14565130>.
39. Никифорова Г.Н., Дедова М.Г., Шевчик Е.А., Золотова А.В. Оптимизация послеоперационного периода у больных после хирургической коррекции носового дыхания. *Российская оториноларингология*. 2013;(5):140–144. Режим доступа: http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_5_2013.pdf.
40. Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Лаврова А.С., Артемьев М.Е. Послеоперационный гемостаз при внутриносовых хирургических вмешательствах. *РМЖ*. 2011;(24):1465–1467. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Posleoperacionnyj_gemostaz_pri_vnutrinosovyh_hirurgicheskikh_vmeshatelystvah/.
41. Abdel Tawab H.M., Tabook S.M.S. Correlation between adenoid hypertrophy, tympanometry findings, and viscosity of middle ear fluid in chronic otitis media with effusion, Southern Oman. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(3):NP141–NP146. <https://doi.org/10.1177/0145561319875438>.
42. Sunnergren O., Odhagen E., Stalfors J. Incidence of second surgery following pediatric adenotonsillar surgery: a population-based cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(7):2945–2951. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4543-6>.
43. Lee C.H., Chang W.H., Ko J.Y., Yeh T.H., Hsu W.C., Kang K.T. Revision adenoidectomy in children: a population-based cohort study in Taiwan. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(10):3627–3635. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4655-z>.
44. Önal M., Yılmaz T., Bilgiç E., Müftüoğlu S., Sözen T., Bajin M.D. Possible role of apoptosis in pathogenesis of adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis: Prospective case-control study. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42(6):449–452. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2015.04.012>.
45. Карпова Е.П., Харина Д.В. Возможности рациональной фармакотерапии аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(5):73–76. <https://doi.org/10.17116/otorino201681573-76>.
46. Шпигель А.С., Сердавина Н.Ю. Эффективность сопутствующей терапии при травмах и хирургических вмешательствах на лор-органах. *РМЖ*. 2016;(4):262–269. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Effektivnosty_soputstvuyushey_terapii_pri_travmah_hirurgicheskikh_vmeshatelystvah_na_LOR-organah/.
47. Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
48. Щетинин С.А., Гизингер О.А., Коркмазов М.Ю. Клинические проявления и дисфункции иммунного статуса у детей с хроническим аденоидитом и методы их коррекции с использованием озонотерапии. *Российский иммунологический журнал*. 2015;9(3–1):255–257. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
49. Зайцева О.В. Антигистаминные препараты в практике педиатра. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Спасского*. 2003;(2):56–60. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/313/2003_2_2019.pdf.
50. Çetkin M., Çetkin H.E. Adjunctive treatment of pediatric adenoidal hypertrophy: a review. *Altern Ther Health Med*. 2021;AT6382. Available at: <http://alternative-therapies.com/abstract/6382.html>.
51. Яблонева В.Н. Топическая антибактериальная терапия в послеоперационном периоде после аденомиектомии у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2004;3(5):123–124. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17802996>.
52. La Mantia I., Varricchio A., Ciprandi G. Bacteriotherapy with *Streptococcus salivarius* 24SMB and *Streptococcus oralis* 89a nasal spray for preventing recurrent acute otitis media in children: a real-life clinical experience. *Int J Gen Med*. 2017;10:171–175. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S137614>.
53. Santagati M., Scillato M., Muscaridola N., Metoldo V., La Mantia I., Stefani S. Colonization, safety, and tolerability study of the *Streptococcus salivarius* 24SMB nasal spray for its application in upper respiratory tract infections. *Eur J Microbiol Infect Dis*. 2015;34:2075–2080. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2454-2>.
54. Sakarya E.U., Bayar Muluk N., Sakalar E.G., Senturk M., Aricigil M., Bafaqeeh S.A., Cingi C. Use of intranasal corticosteroids in adenotonsillar hypertrophy. *J Laryngol Otol*. 2017;131(5):384–390. <https://doi.org/10.1017/S002225117000408>.
55. Kar M., Altintoprak N., Muluk N.B., Ulusoy S., Bafaqeeh S.A., Cingi C. Antileukotrienes in adenotonsillar hypertrophy: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(12):4111–4117. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-3983-8>.
56. Mikals S.J., Brigger M.T. Adenoidectomy as an adjuvant to primary tympanostomy tube placement: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140:95–101. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.5842>.
57. La Mantia I., Varricchio A., Di Girolamo S., Minni A., Passali G.C., Ciprandi G. The role of bacteriotherapy in the prevention of adenoidectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(1 Suppl):44–47. <https://doi.org/10.26355/eur-rev-201903-17348>.
58. Bellussi L.M., Passali F.M., Ralli M., De Vincentis 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(1 Suppl):27–38. <https://doi.org/10.26355/eur-rev-201903-17345>.
59. Tarantino V., Savaia V., D'Agostino R., Damiani V., Ciprandi G. Oral bacteriotherapy in children with recurrent respiratory infections: a real-life study. *Acta Biomed*. 2020;91(1 Suppl):73–76. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1-S.9230>.
60. Bernstein J.M., Faden H.F., Dryja D.M., Wactawski-wende J. Micro-ecology of the nasopharyngeal bacterial flora in otitis-prone and non-otitis-prone children. *Arch Otolaryngol*. 1993;113:88–92. <https://doi.org/10.3109/00016489309135772>.
61. Гизингер О.А., Щетинин С.А., Коркмазов М.Ю. Патогенез изменений иммунного статуса у детей с хроническим аденоидитом бактериальной природы. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2016;(3):66–75. Режим доступа: http://chelmed.ru/images/vestnic_chokb/vestnic_33/vestnic_33.pdf.
62. Кунельская Н.Л., Герасименко Г.Ю., Царапкин М.Ю., Поляева М.Ю., Карюк Ю.А. Применение физиотерапевтического лечения в эндоназальной хирургии. *Вестник оториноларингологии*. 2013;(2):57–60. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/2/downloads/ru/030042-46682013214>.
63. Лепихина Т.Г., Скрипченко Н.В., Чупрова С.Н. Фототерапия в лечении инфекционных заболеваний у детей. *Инфекционные болезни*. 2017;15(1):41–46. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2017-1-41-46>.
64. Маркова Ю.А. Современная низкочастотная ультразвуковая терапия в лечении острых синуситов у детей. *Практическая медицина*. 2015;(7):62–65. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/sovremennaya-nizkochastotnaya-ultrazvukovaya-terapiya-v-lechenii-ostroyx-sinusitov-u-detej-2/>.

65. Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д. Влияние низкочастотной ультразвуковой кавитации на двигательную активность функции мерцательного эпителия после интраназальных хирургических вмешательств. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(55):29–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636504>.
66. Коркмазов А.М., Дубинец И.Д. Характер конверсии оперированных полостей оториноларингологических больных и их иммунологические показатели при использовании низкочастотного ультразвука на ранних стадиях послеоперационного периода. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(55):16–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285716>.
67. Коркмазов М.Ю. Биорезонанс. Основные принципы биорезонансной и электромагнитной терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(2):59–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10334405>.
68. Пальчун В.Т. (ред.). *Оториноларингология: национальное руководство*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1012 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437469.html>.
69. Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д., Крюков А.И., Гизингер О.А., Ангелович М.С. и др. *Адаптация для фотохромотерапии и кавитационного орошения ультразвуком слизистых оболочек лор-органов*. Патент RU 182 749 U1, 04.05.2017. Режим доступа: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPM&DocNumber=182749&TypeFile=html.
70. Гизингер О.А., Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Состояние факторов анти-микробной защиты назального секрета у пациентов, оперированных по поводу искривления носовой перегородки в ранний послеоперационный период. *Российский иммунологический журнал*. 2017;11(2):117–119. Режим доступа: <https://www.rusimmun.ru/jour/article/view/597>.
71. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яворинский Б.Г., Лишиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*. 1989;35(1):127–131. Режим доступа: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/article-ru/PBMC-1989-35-1-127/>.
72. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарева В.А. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988;(1):16–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21757023>.
73. Вискман М.Е., Маянский А.Н. Характеристика опсонических факторов по реакции восстановления НСТ нейтрофилами человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1980;89(2):214–215.
74. Долгушин И.И., Бухарин О.В. *Нейтрофилы и гомеостаз*. Екатеринбург: Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; 2001. 277 с.

References

1. Bowers I., Shermetaro C. *Adenoiditis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536931/>.
2. Heimroth R.D., Casadei E., Salinas I. Molecular drivers of lymphocyte organization in vertebrate mucosal surfaces: revisiting the TNF superfamily hypothesis. *J Immunol*. 2020;204(10):2697–2711. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901059>.
3. Arambula A., Brown J.R., Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021;7(3):155–160. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2021.04.003>.
4. Mnatsakanian A., Heil J.R., Sharma S. *Anatomy, Head and Neck, Adenoids*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538137/>.
5. Smilianov Y.V., Smilianov V.A., Sniehirova I.A., Smilianova O.I. Algorithm of adenoiditis treatment in adults, depending on the pharyngeal tonsil hypertrophy stage. *Wiad Lek*. 2018;71(3 pt 1):564–568. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29783226/>.
6. Pathak K., Ankale N.R., Harugop A.S. Comparison between radiological versus endoscopic assessment of adenoid tissue in patients of chronic adenoiditis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;71(1 Suppl):981–985. <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01669-z>.
7. Ye J.Y., Li J.J. Otolaryngologist's perspective in childhood adenotonsillar hypertrophy. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016;30(6):449–451. (In Chinese) <https://doi.org/10.15201/j.issn.1001-1781.2016.06.007>.
8. Onal M., Kocak N., Duyum F., Bozkurt M.K., Elsurer C., Erdur O., Onal O. Relationship of endoplasmic reticulum stress with the etiopathogenesis of chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy in pediatric patients: a prospective, parallel-group study. *Mol Biol Rep*. 2021;48(7):5579–5586. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06579-4>.
9. Johnston J., McLaren H., Mahadevan M., Douglas R.G. Clinical characteristics of obstructive sleep apnea versus infectious adenotonsillar hyperplasia in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;116:177–180. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.11.004>.
10. Brodsky L., Koch R.J. Anatomic correlates of normal and diseased adenoids in children. *Laryngoscope*. 1992;102(11):1268–1274. <https://doi.org/10.1288/00005537-199211000-00013>.
11. Marseglia G.L., Poddighe D., Caimmi D., Marseglia A., Caimmi S., Ciprandi G. et al. Role of adenoids and adenoiditis in children with allergy and otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9(6):460–464. <https://doi.org/10.1007/s11882-009-0068-4>.
12. Unlu I., Unlu E.N., Kesici G.G., Guclu E., Yaman H., Ilhan E. et al. Evaluation of middle ear pressure in the early period after adenoidectomy in children with adenoid hypertrophy without otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol*. 2015;36(3):377–381. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2015.01.005>.
13. Saafan M.E., Ibrahim W.S., Tomoum M.O. Role of adenoid biofilm in chronic otitis media with effusion in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(9):2417–2425. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-2259-1>.
14. Ochilov R.T. New data on the problem lymph epithelial pharyngeal ring. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2014;(1):169–171. (In Russ.) Available at: http://entru.org/files/preview/2014/01/j_rus_LOR_1_2014.pdf.
15. Tsvetkov E.A., Churilov L.P., Zaychik A.S. *Adenotonsillitis and their complications in children. Lymphoepithelial pharyngeal ring in health and disease*. St Petersburg: ELBI-SPB; 2003. 124 p. (In Russ.).
16. Purnell P.R., Ramadan J.H., Ramadan H.H. Can symptoms differentiate between chronic adenoiditis and chronic rhinosinusitis in pediatric patients. *Ear Nose Throat J*. 2019;98(5):279–282. <https://doi.org/10.1177/0145561519840135>.
17. Lai D., Qin G., Pu J., Liu L., Yang Y. Pre- and post-operative application of acoustic rhinometry in children with otitis media with effusion and with or without adenoid hypertrophy: a retrospective analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;103:51–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.10.009>.
18. Geiger Z., Gupta N. *Adenoid Hypertrophy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536984/>.
19. Dubinets I.D., Kurenkov E.L., Kofanov R.V. Effects of morphological changes in the middle ear mucosa on reparative processes in the neotympanic membrane in reconstructive sanative operation in patients with chronic otitis media. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2007;(5):11–14. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/scripts/secure/file.php?TYPE=ISSUE&ID=79000&LANG=RU>.
20. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I., Syuchgov G.V., Tyukhai M.V. Variants of bone tissue modification in chronic otitis media according to light and electron microscopy. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(3):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
21. Dubinets I. D. Classification criteria for primary diagnosis of chronic suppurative otitis media. *RMJ*. 2020;26(6):431–438. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45539924>.
22. Cho K.S., Kim S.H., Hong S.L., Lee J., Mun S.J., Roh Y.E. et al. Local atopy in childhood adenotonsillar hypertrophy. *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32(3):160–166. <https://doi.org/10.1177/1945892418765003>.
23. Bogomilsky M.R., Samsygina G.A. (eds.). *Respiratory tract infections in young children*. Moscow; 2006. 281 p. (In Russ.).
24. Hwang M.S., Forman S.N., Kanter J.A., Friedman M. Tonsillar Helicobacter pylori colonization in chronic tonsillitis: systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(3):245–249. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.3296>.
25. Niu X., Wu Z.H., Xiao X.Y., Chen X. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12540. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012540>.
26. Marchisio P., Nazzari E., Torretta S., Esposito S., Principi N. Medical prevention of recurrent acute otitis media: an updated overview. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(5):611–620. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.899902>.
27. Wang H. Chronic adenoiditis. *J Int Med Res*. 2020;48(11):300060520971458. <https://doi.org/10.1177/0300060520971458>.
28. Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D., Lengina M.A., Solodovnic A.V. Local concentrations of secretory immunoglobulin A in patients with adenoiditis, rhinosinusitis and exacerbation of chronic purulent otitis media when using physiatric methods in complex therapy. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):297–304. (In Russ.) Available at: <https://www.rusimmun.ru/jour/article/view/999>.
29. Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Lengina M.A. Possibilities of topical antioxidant protection of operated cavities in practical otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(55):14–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285713>.
30. Dubinets I.D., Sinitskiy A.I., Korkmazov M.Y., Chernykh E.I., Kukhtik S.Y. Oxidative protein modification of the temporal bone tissue in chronic otitis media. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2019;100(2):226–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
31. Maltseva G.S., Drozdova M.V., Ryazantsev S.V., Zakharova G.P., Bezhapochny S.B. Tactics of conservative treatment of chronic adenoiditis in children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(2):36–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198402136>.
32. Schrom T. Histology of adenoids. *HNO*. 2019;67(1):27–29. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00106-018-0592-4>.
33. Brandteeg P. Immunobiology and immunomorphology of the mucous membrane of the upper respiratory tract. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 1996;(2–3):12–13. (In Russ.).
34. Bogomilsky M.R. Adenoids. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(3):61–64. (In Russ.) Available at:

- https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-46682013314.
35. Keilmann A., Läßig A.K., Pollak-Hainz A., Mann WJ., Beck M., Hainz M. Adenoids of patients with mucopolysaccharidoses demonstrate typical alterations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(2):115–1158. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.11.014>.
36. Egorov V.I., Savlevich E.L. The role of innate immunity in the development of chronic rhinosinusitis and perspectives of its conservative management. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(7): 850–856. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-7-850-856>.
37. Komorowska A., Komorowski J., Banasik M. Cytokines locally produced by lymphocytes removed from the hypertrophic nasopharyngeal and palatine tonsils. *J Pediatr Otorinolaringol.* 2015;69(7):937–941. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.01.035>.
38. Kim I.A., Nosulya E.V. Improvement of pathogenetic correction of postoperative changes in the nasal mucosa in modern rhinosurgery. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2009;(1):184–187. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14565130>.
39. Nikiforova G.N., Dedova M.G., Shevchik E.A., Zolotova A.V. Optimization of the postoperative period in patients after surgical correction of nasal breathing. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2013;(5):140–144. (In Russ.) Available at: http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_5_2013.pdf.
40. Kryukov A.I., Tsarapkin G.Yu., Lavrova A.S., Artemiev M.E. Postoperative hemostasis in intranasal surgery. *RMJ.* 2011;(24):1465–1467. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Posleoperacionnyy_gemostaz_pri_vnutrinosovyyh_hirurgicheskikh_vmeshatelystvakh/.
41. Abdel Tawab H.M., Tabook S.M.S. Correlation between adenoid hypertrophy, tympanometry findings, and viscosity of middle ear fluid in chronic otitis media with effusion, Southern Oman. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(3):NP141–NP146. <https://doi.org/10.1177/0145561319875438>.
42. Sunnergren O., Odhagen E., Stalfors J. Incidence of second surgery following pediatric adenotonsillar surgery: a population-based cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(7):2945–2951. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4543-6>.
43. Lee C.H., Chang W.H., Ko J.Y., Yeh T.H., Hsu W.C., Kang K.T. Revision adenoidectomy in children: a population-based cohort study in Taiwan. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(10):3627–3635. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4655-z>.
44. Önal M., Yılmaz T., Bilgiç E., Müftüoğlu S., Sözen T., Bajin M.D. Possible role of apoptosis in pathogenesis of adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis: Prospective case-control study. *Auris Nasus Larynx.* 2015;42(6):449–452. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2015.04.012>.
45. Karpova E.P., Kharina D.V. The possibilities for the rational pharmacotherapy of adenoiditis in the children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2016;81(5):73–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201681573-76>.
46. Shpigel A.S., Serdavin N.Yu. The efficacy of conservative therapy in ENT injuries and surgery. *RMJ.* 2016;(4):262–269. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Effektivnosty_soputstvuyushey_terapii_pri_travmah_hirurgicheskikh_vmeshatelystvakh_na_LOR-organah/.
47. Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M. Methods for correcting functional disorders of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the nasal mucosa using ultrasonic cavitation. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2018;12(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
48. Shchetinin S.A., Gizinger O.A., Korkmazov M.Yu. Clinical manifestations and dysfunctions of the immune status in children with chronic adenoiditis and methods of their correction using ozone therapy. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2015;9(3–1):255–257. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
49. Zaitseva O.V. Antihistamines in the practice of a pediatrician. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2003;(2):56–60. (In Russ.) Available at: https://pediatricsjournal.ru/files/upload/mags/313/2003_2_3019.pdf.
50. Çetkin M., Çetkin H.E. Adjunctive treatment of pediatric adenoidal hypertrophy: a review. *Altern Ther Health Med.* 2021;AT6382. Available at: <http://alternative-therapies.com/abstract/6382.html>.
51. Yabloneva V.N. Topical antibiotic therapy in the postoperative period after adenotomy in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2004;3(5):123–124. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17802996>.
52. La Mantia I., Varricchio A., Ciprandi G. Bacteriotherapy with Streptococcus salivarius 24SMB and Streptococcus oralis 89a nasal spray for preventing recurrent acute otitis media in children: a real-life clinical experience. *Int J Gen Med.* 2017;10:171–175. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S137614>.
53. Santagati M., Scillato M., Muscaridola N., Metoldo V., La Mantia I., Stefani S. Colonization, safety, and tolerability study of the Streptococcus salivarius 24SMBc nasal spray for its application in upper respiratory tract infections. *Eur J Microbiol Infect Dis.* 2015;34:2075–2080. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2454-2>.
54. Sakarya E.U., Bayar Muluk N., Sakalar E.G., Senturk M., Aricigil M., Bafaqeeh S.A., Cingi C. Use of intranasal corticosteroids in adenotonsillar hypertrophy. *J Laryngol Otol.* 2017;131(5):384–390. <https://doi.org/10.1017/S002225117000408>.
55. Kar M., Altintoprak N., Muluk N.B., Ulusoy S., Bafaqeeh S.A., Cingi C. Antileukotrienes in adenotonsillar hypertrophy: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(12):4111–4117. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-3983-8>.
56. Mikals S.J., Brigger M.T. Adenoidectomy as an adjuvant to primary tympanostomy tube placement: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140:95–101. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.5842>.
57. La Mantia I., Varricchio A., Di Girolamo S., Minni A., Passali G.C., Ciprandi G. The role of bacteriotherapy in the prevention of adenoidectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(1 Suppl):44–47. https://doi.org/10.26355/eur-rev_201903_17348.
58. 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(1 Suppl):27–38. https://doi.org/10.26355/eur-rev_201903_17345.
59. Tarantino V., Savaia V., D'Agostino R., Damiani V., Ciprandi G. Oral bacteriotherapy in children with recurrent respiratory infections: a real-life study. *Acta Biomed.* 2020;91(1 Suppl):73–76. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1-S.9230>.
60. Bernstein J.M., Faden H.F., Dryja D.M., Wactawski-wende J. Micro-ecology of the nasopharyngeal bacterial flora in otitis-prone and non-otitis-prone children. *Arch Otolaryngol.* 1993;113:88–92. <https://doi.org/10.3109/00016489309135772>.
61. Gizinger O.A., Shchetinin S.A., Korkmazov M.Yu. Pathogenesis of changes in the immune status in children with chronic bacterial adenoiditis. *Vestnik Chelyabinskoy oblasti klinicheskoy bol'nitsy = Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.* 2016;(3):66–75. (In Russ.) Available at: http://chelmed.ru/images/vestnik_chokb/vestnik_33/vestnik_33.pdf.
62. Kunelskaya N.L., Gerasimenko G.Yu., Tsarapkin M.Yu., Polyayeva M.Yu., Karyuk Yu.A. The use of physiotherapeutic treatment in endonasal surgery. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2013;(2):57–60. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/2/downloads/ru/030042-46682013214>.
63. Lepikhina T.G., Skripchenko N.V., Chuprova S.N. Photocromotherapy in the treatment of infectious diseases in children. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases.* 2017;15(1):41–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2017-1-41-46>.
64. Markova Yu.A. Modern low-frequency ultrasound therapy in the treatment of acute sinusitis in children. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2015;(7):62–65. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/sovremennaya-nizkochastotnaya-ultrazvukovaya-terapiya-v-lechenii-ostroy-sinusitov-u-detey-2/>.
65. Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D. Influence of low-frequency ultrasonic cavitation on the motor activity of the function of the ciliated epithelium after intranasal surgical interventions. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2016;81(5):29–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636504>.
66. Korkmazov A.M., Dubinets I.D. The nature of the conversion of the operated cavities of otorhinolaryngological patients and their immunological parameters when using low-frequency ultrasound in the early stages of the postoperative period. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2017;82(5):16–17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285716>.
67. Korkmazov M.Yu. Bioresonance. Basic principles of bioresonance and electromagnetic therapy. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2008;(2):59–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10334405>.
68. Palchun V.T. (ed.). *Otorhinolaryngology: national guidelines.* 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 1012 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosm-edlib.ru/book/ISBN9785970437469.html>.
69. Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D., Kryukov A.I., Gizinger O.A., Angelovich M.S. et al. Device for photocromotherapy and cavitation irrigation by ultrasound of mucous membranes of ENT organs. Patent RU 182 749 U1, 04.05.2017. (In Russ.) Available at: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPM&DocNumber=182749&TypeFile=html.
70. Gisinger O.A., Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. The state of antimicrobial protection factors of nasal secretion in patients operated on the curvature of the nasal septum in the early postoperative period. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2017;11(2):117–119. (In Russ.) Available at: <https://www.rusimmun.ru/jour/article/view/597>.
71. Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Iarovinskiy B.G., Lifshits R.I. Comparison of various approaches to the determination of the products of lipid peroxidation in heptane-isopropanol extracts of blood. *Vopr Med Khim.* 1989;35(1):127–131. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2741391/>.
72. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokareva V.A. Method for determination of catalase activity. *Laboratornoye delo = Laboratory Work.* 1988;(1):16–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21757023>.
73. Viksman M.E., Mayanskiy A.N. Characterization of opsonic factors by the reaction of NBT reduction by human neutrophils. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1980;89(2):214–215. (In Russ.).
74. Dolgushin I.I., Bukharin O.V. *Neutrophils and homeostasis.* Yekaterinburg: Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2001. 277 p. (In Russ.).

Информация об авторах:

Дубинец Ирина Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; врач – сурдолог-оториноларинголог оториноларингологического отделения, Челябинская областная детская клиническая больница; 454000, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42а; 89124728166@mail.ru

Коркмазов Арсен Мусосович, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Korkmazov09@gmail.com

Ангелович Михаил Самуилович, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения, Челябинская областная детская клиническая больница; 454000, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42а; lor-kafedra@mail.ru

Солодовник Анна Валерьевна, аспирант кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; врач-оториноларинголог, Детская городская клиническая больница № 8; 454047, Россия, Челябинск, ул. Дружбы, д. 2; anna-solodovnik@yandex.ru

Мирзагалиев Дамир Маратович, студент 6-го курса, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; xbit111@mail.ru

Information about the authors:

Irina D. Dubinets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Audiologist-Otorhinolaryngologist, Otorhinolaryngological Department, Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42a, Blucher St., Chelyabinsk, 454000, Russia; 89124728166@mail.ru

Arsen M. Korkmazov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Korkmazov09@gmail.com

Mihail S. Angelovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Otorhinolaryngologist, Otorhinolaryngological Department, Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42a, Blucher St., Chelyabinsk, 454000, Russia; lor-kafedra@mail.ru

Anna V. Solodovnik, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Otorhinolaryngologist, Children's City Clinical Hospital No. 8; 2, Druzhba St., Chelyabinsk, 454047, Russia; anna-solodovnik@yandex.ru

Damir M. Mirzagaliev, 6th Year Student, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; xbit111@mail.ru

Обоснованность топической медикаментозной терапии при экссудативном среднем отите

С.В. Морозова✉, <https://orcid.org/0000-0003-1458-6279>, doctormorozova@mail.ru

К.В. Еремеева, <https://orcid.org/0000-0001-7071-2415>, eremeeva_ks@mail.ru

В.Х.А. Суайфан, <https://orcid.org/0000-0002-9240-8980>, wisambecerra@hotmail.com

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

Резюме

Экссудативный средний отит труден в диагностике, т. к. течение заболевания, как правило, малосимптомно, особенно на начальной стадии, когда клиническая картина очень схожа с евстахиитом или доперфоративной стадией острого среднего отита. На этом этапе дисфункция слуховой трубы и отрицательное давление в барабанной полости создают условия для появления транссудата, что клинически, помимо снижения слуха, может сопровождаться болезненностью, ощущением заложенности, давления и/или переливания жидкости в ухе. При проведении местных лечебных процедур в первую очередь руководствуются состоянием слизистой оболочки евстахиевой трубы, носоглотки и полости носа, однако не меньшее значение имеют изменения барабанной перепонки. Таким образом, не менее актуальным в лечении становится использование топических анальгетиков с противовоспалительным эффектом.

Проведен обзор литературы с анализом данных научных исследований по применению топического комбинированного лекарственного средства, оказывающего местно-анестезирующее и противовоспалительное действие в лечении заболеваний наружного и среднего уха.

Анализ литературы показал, что использование лидокаин-феназон-содержащих капель способствует быстрому регрессу воспалительных явлений наружного слухового прохода и барабанной перепонки, а также купированию болевого синдрома. Возможно использование как у детей (включая новорожденных), так и у взрослых при среднем отите с неповрежденной барабанной перепонкой, в т. ч. при экссудативном среднем отите.

Комбинированные топические лекарственные средства, содержащие лидокаин и феназон, демонстрируют эффективность и безопасность в лечении катарального и экссудативного среднего отита во всех возрастных категориях.

Ключевые слова: экссудативный средний отит, острый средний отит, анестетик, противовоспалительный препарат

Для цитирования: Морозова С.В., Еремеева К.В., Суайфан В.Х.А. Обоснованность топической медикаментозной терапии при экссудативном среднем отите. *Медицинский совет*. 2021;(18):80–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-80-84>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The validity of topical drug therapy for otitis media with effusion

Svetlana V. Morozova✉, <https://orcid.org/0000-0003-1458-6279>, doctormorozova@mail.ru

Ksenia V. Ereemeeva, <https://orcid.org/0000-0001-7071-2415>, eremeeva_ks@mail.ru

Wisam H.A. Suaifan, <https://orcid.org/0000-0002-9240-8980>, wisambecerra@hotmail.com

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

Abstract

Otitis media with effusion is difficult to diagnose, since the course of the disease is mostly asymptomatic, while the initial stage of the disease is very similar to Eustachiitis or the pre-perforative stage of acute otitis media. At this stage, dysfunction of the auditory tube and negative pressure in the tympanic cavity creates the conditions for the production of transudate, which clinically, in addition to hearing loss, is accompanied by soreness, a feeling of congestion, pressure, fluid transfusion in the ear. When conducting local medical procedures, they are primarily guided by the condition of the mucous membrane of the eustachian tube, nasopharynx and nasal cavity, but changes in the eardrum are no less important. Thus, the use of topical analgesics with an anti-inflammatory effect becomes no less relevant in the treatment.

A literature review was carried out with an analysis of scientific research data on the use of a topical combination drug that has a local anesthetic and anti-inflammatory effect in the treatment of diseases of the external and middle ear.

Analysis of the literature showed that the use of lidocaine-phenazone-containing drops promotes rapid regression of the inflammation in the external auditory canal and the tympanic membrane, as well as relieving of pain. It can be used both in children (including newborns) and in adults who are suffering from otitis media but with intact tympanic membrane, including otitis media with effusion.

Combined topical drugs containing lidocaine-phenazone demonstrate efficacy and safety in the treatment of catarrhal and otitis media with effusion in all age groups.

Keywords: otitis media with effusion, acute otitis media, anesthetic, anti-inflammatory drug

For citation: Morozova S.V., Ereemeeva K.V., Suaifan W.H.A. The validity of topical drug therapy for otitis media with effusion. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):80–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-80-84>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среднее ухо включает в себя барабанную полость, евстахиеву трубу и сосцевидный отросток с воздухоносными клетками. Воспаление среднего уха подразумевает заинтересованность в патологическом процессе как отдельных, так и всех его структур. Ведущим фактором воспаления в барабанной полости служит нарушение вентиляционной и дренажной функции слуховой трубы.

Экссудативный средний отит (ЭСО) – это заболевание, которое характеризуется стойким серозным воспалением слизистой оболочки как барабанной полости, так и слуховой трубы за счет дисфункции последней, при этом целостность барабанной перепонки не нарушается. В результате снижается интратимпанальное давление, наступает разряжение воздуха и, как следствие, транссудация. В англоязычной литературе это заболевание обозначают как “acute otitis media with effusion”, что можно перевести как «острый средний отит» (ОСО) с выпотом. Наличие экссудата в барабанной полости является следствием нарушения аэро- и гидродинамики в полости среднего уха. Однако не всегда наличие выпота в среднем ухе сочетается с дисфункцией слуховой трубы. Экссудат также рассматривают как ответ на воспаление, инициирующим фактором которого являются бактерии.

ЭСО может развиваться как в детском возрасте [1], так и во взрослом. Распространенность составляет от 1 до 5% популяции в разных возрастных группах [2]. Возникновение ЭСО может быть связано с анатомическими и физиологическими возрастными особенностями, обтурацией устьев слуховой трубы аденоидными вегетациями, гиперплазированной трубной миндалинной, доброкачественными и злокачественными новообразованиями в области носоглотки, перенесенными респираторными вирусными инфекциями, острыми заболеваниями полости носа, околоносовых пазух и носоглотки [3, 4]. В некоторых случаях этиопатогенетическая причина остается неясной, что приводит к плохому эффекту от проводимого лечения и далее к хронизации процесса [5].

Основным проявлением ЭСО является снижение слуха, вначале развивается кондуктивная, а затем смешанная тугоухость, что влияет на качество жизни пациента [6], особенно детей, у которых возникают речевые, а также поведенческие нарушения развития [7].

ЭСО труден в диагностике, т. к. течение заболевания, как правило, малосимптомно, особенно в начале процесса и в особенности у детей. Часто отсутствуют выраженные болевые ощущения и нарушения общего состояния, при этом начальная стадия заболевания очень схожа с евстахиитом или доперфоративной стадией ОСО. Нерациональное и неадекватное лечение ОСО также

может маскировать клиническую картину ЭСО и способствовать хронизации процесса [8, 9].

Пациенты предъявляют жалобы на ощущение заложенности, давления в ухе, переливания жидкости в ухе, аутофонию – резонанс собственного голоса в больном ухе. Снижение слуха часто носит флюктуирующий характер, когда слух меняется в зависимости от положения головы. Обычно слух улучшается в тот момент, когда деблокируются окна лабиринта. Если экссудат в барабанной полости становится вязким и густым, этот симптом перемещения жидкости отсутствует. Для обозначения такого отита некоторые авторы применяли термин «клеякое» или «мукоидное» ухо.

Диагностика ЭСО основывается на данных анамнеза, отоскопии, акуметрии, тубосонометрии, аудиометрии и тимпанометрии, определении акустического рефлекса, проведении ETF-теста по методике Holmquist, рентгенологических методов исследования височных костей и непосредственно слуховых труб, эндоскопического исследования носоглотки для визуализации устьев слуховых труб [10–16]. Также необходимо исключить патологию полости носа, околоносовых пазух, глотки, челюстно-лицевой области.

Лечение ЭСО можно разделить на консервативное, направленное на уменьшение отека и воспалительной реакции слизистой оболочки полости носа и среднего уха, нормализацию мукоцилиарного транспорта и стимуляцию местного иммунитета. Когда консервативные методы лечения не позволяют добиться восстановления функции слуховой трубы и эвакуации экссудата, прибегают к щадящим хирургическим воздействиям, таким как парацентез, миринготомия или шунтирование барабанной полости. Для медикаментозного лечения применяются следующие лекарственные средства: сосудосуживающие, топические глюкокортикостероиды, антигистаминные, муколитики, противовоспалительные и комбинированные, к которым относится Отипакс®, оказывающий местно-анестезирующее и противовоспалительное действие [17–20].

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ОТИПАКС®

В данном исследовании были использованы статьи зарубежных и отечественных авторов. Был проведен поиск по ключевым словам и цитатам. В исследование были включены как обзорные статьи, так и авторские; которые были проведены не ранее 1990 г.

В исследовании 1993 г. M. François применение Отипакса у 18 детей в возрасте от 1 до 10 лет с катаральным средним отитом способствовало быстрому регрессу

воспалительных явлений в ухе. Так, ощущение заложенности значительно уменьшалось уже спустя пять минут после использования препарата. Исследователи показали эффективность и безопасность капель Отипакс® для лечения катарального среднего отита у младенцев и детей [21].

В обзорной статье Д. Тулупова и соавт. для достижения быстрого местного обезболивающего эффекта и уменьшения воспалительных явлений барабанной перепонки при лечении ОСО рекомендуют применение капель на основе лидокаина и феназона (препарат Отипакс®) при курсовом назначении [22].

К. Григорьев и соавт. применили ушные капли Отипакс® в комплексном лечении у 38 детей (25 мальчиков, 13 девочек) в возрасте от 1 года до 12 лет с явлениями отита ($n = 30$) и евстахиита ($n = 8$). Использование топического комбинированного препарата Отипакс® в лечении позволило у всех пациентов уменьшить болевой синдром, способствовало нормализации цвета барабанной перепонки и уменьшению ее гиперваскуляризации начиная с 3-го дня использования по 9-й. Таким образом, своевременное назначение капель Отипакс® в комплексной терапии с сосудосуживающими каплями в нос и антибактериальной терапией при подтвержденной бактериальной инфекции способствовало профилактике гнойных осложнений и позволило избежать перфорации барабанной перепонки у всех пациентов. Также был отмечен положительный эффект данной терапии при ЭСО, вирусном, постбаротравматическом, а также наружном отите [23].

В 2004 г. В. Минасян и соавт. в лечении ОСО применили капли Отипакс® у 69 детей в возрасте от 3 дней до одного года. Препарат использовали аппликационно на турундах в наружный слуховой проход 3–4 раза в день на 2 ч как монотерапию (57 детей) и в сочетании с антибактериальными препаратами (12 детей). Анальгезирующий эффект при применении капель Отипакс® наступал в течение 15–20 мин и длился в среднем 2–3 ч, а выраженный противовоспалительный эффект отмечался уже на 2-е сут. и заключался в значительном уменьшении гиперемии и инфильтрации барабанной перепонки. У всех детей удалось достигнуть полного выздоровления: у 57 детей (82,6%) на 6–7-й день лечения, у 12 детей (17,4%) – на 9-й день [24].

А. Киселев и соавт. сравнили ушные капли Кандибиотик, Анауран и Отипакс® в комплексной терапии острого наружного и острого среднего отита. Вышеуказанные капли оказали сопоставимое противовоспалительное действие на фоне системной антибактериальной терапии. Уменьшение болевого синдрома более чем в два раза отмечалось через 2,5 мин после аппликации капель Отипакс® у 33% пациентов как при катаральном ОСО, так и при диффузном наружном отите [25].

ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ОТИПАКС®

Препарат производится французской компанией Biocodex с 1979 г., оказывает комбинированное действие: местно-анестезирующее и противовоспалительное [26]. В состав препарата входят действующие вещества

феназон 40 мг, лидокаин гидрохлорид 10 мг и вспомогательные вещества: натрия тиосульфат 1 мг, этанол 221,8 мг, глицерол 709 мг, вода 18,2 мг. Феназон обладает противовоспалительным, анальгетическим и антипиретическим действием. Лидокаин – местный анестетик с обезболивающим эффектом [27]. Комбинация этих двух активных веществ способствует увеличению интенсивности и продолжительности, а также быстрому наступлению анестезирующего эффекта [28]. Отипакс® используется для местного симптоматического лечения с эффектом обезболивания при среднем отите. Применяется как у детей (включая новорожденных), так и у взрослых при среднем отите с неповрежденной барабанной перепонкой, в т. ч. при экссудативном среднем отите, при постгриппозном отите и при отите после баротравмы. Так, К. Григорьев и соавт. определяют Отипакс® как препарат первого ряда выбора у детей при евстахиитах и острых катаральных отитах [23].

Препарат не проникает в среднее и внутреннее ухо при неповрежденной барабанной перепонке [29], что дает возможность подумать о применении его в качестве предоперационной подготовки пациентам, которым планируются вмешательства, такие как шунтирование барабанной полости при ЭСО, парацентез барабанной перепонки, с целью диагностики и лечения ОСО до перфорации [30–32]. Важным является уменьшение реактивных явлений барабанной перепонки при воспалительных процессах, таких как ее инфильтрация, отечность, а также достижение местного анестезирующего эффекта.

Уменьшение выраженности болевого синдрома отмечают с 5-й мин примерно менее чем через 10 мин после закапывания 2–3 капель препарата, практически полное устранение болевого синдрома – через 15–30 мин, что демонстрируют проведенные исследования [33].

Нужно отметить, что противопоказаниями для применения препарата является повышенная чувствительность к компонентам и наличие перфорации барабанной перепонки. Выпускается в виде ушных капель, применяется по 4 капли 2–3 раза в день.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ литературы показывает высокую эффективность препарата Отипакс® в комплексной терапии для местного купирования болевого синдрома и уменьшения реактивных явлений барабанной перепонки, таких как гиперемия, отек, инфильтрация, гиперваскуляризация, что соответствует катаральной стадии ОСО и ЭСО.

Отипакс®, на наш взгляд, нуждается в дальнейшем исследовании в качестве местного анестезирующего препарата для предоперационной подготовки при трансканальных малоинвазивных отохирургических вмешательствах.



Поступила / Received 14.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2021
Принята в печать / Accepted 13.10.2021

- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Surgical Management of Otitis Media with Effusion in Children*. London: RCOG Press; 2008. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21452461>.
- Давыдов А.В., Литвак М.М. Современный подход к диагностике и лечению экссудативного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2007;(1):54–58. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-podhod-k-dagnostike-i-lecheniyu-ekssudativnogo-srednego-otita>.
- Колесникова С.Н., Меркулова Е.П., Ядченко Е.С. Факторы риска формирования экссудата барабанной полости и его клинические особенности у взрослых. *Наука и инновации в медицине*. 2021;6(2):25–29. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2021-6-2-25-29>.
- Hong C.K., Park D.C., Kim S.W., Cha C.I., Cha S.H., Yeo S.G. Effect of paranasal sinusitis on the development of otitis media with effusion: influence of eustachian tube function and adenoid immunity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(11):1609–1618. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.07.010>.
- Оспанова Д.А., Жумабаев Р.Б. Анализ основных методик лечения экссудативного среднего отита в мировой практике. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2016;(4):470–478. Режим доступа: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2018/02/АНАЛИЗ-ОСНОВНЫХ-МЕТОДИК-ЛЕЧЕНИЯ-ЭКССУДАТИВНОГО-СРЕДНЕГО-ОТИТА-В-МИРОВОЙ-ПРАКТИКЕ.pdf>.
- Савенко И.В., Бобошко М.Ю. *Экссудативный средний отит*. 2-е изд. СПб.: Диалог; 2020. 168 с. Режим доступа: <http://izddialog.ru/upload/iblock/838/83880435d465b75b958d746defec89.pdf>.
- Vanneste P., Page C. Otitis media with effusion in children: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. A review. *J Otol*. 2019;14(2):33–39. <https://doi.org/10.1016/j.joto.2019.01.005>.
- Карпова Е.П., Бурлакова К.Ю. Воспалительные заболевания среднего уха у детей. *Медицинский совет*. 2017;(9):65–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-65-69>.
- Крюков А.И., Туровский А.Б. Принципы лечения острого среднего отита в современных условиях. *ПМЖ*. 2005;(4):226–233. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stat/Principy_lecheniya_ostrogo_srednego_otita_v_sovremennyh_usloviyah.
- Новожилов А.А., Шилигин П.А., Шахов А.В., Геликонов В.М. Обзор современных методов диагностики экссудативного среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(3):68–74. <https://doi.org/10.17116/otorino20208503168>.
- Harris P.K., Hutchinson K.M., Moravec J. The use of tympanometry and pneumatic otoscopy for predicting middle ear disease. *Am J Audiol*. 2005;14(1):3–13. [https://doi.org/10.1044/1059-0889\(2005/002\)](https://doi.org/10.1044/1059-0889(2005/002)).
- Taii H., Kanzaki J. Detection of the Presence of Middle-ear Effusion with Wideband Absorbance Tympanometry. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2016;119(5):727–733. <https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.119.727>.
- Seth R., Discolo C.M., Palczewska G.M., Lewandowski J.J., Krakovitz P.R. Ultrasound characterization of middle ear effusion. *Am J Otolaryngol*. 2013;34(1):44–50. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2012.08.005>.
- Kaleida P.H., Stool S.E. Assessment of otoscopists' accuracy regarding middle-ear effusion. Otoloscopic validation. *Am J Dis Child*. 1992;146(4):433–435. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1992.02160160053013>.
- Lambert M. AAO-HNS Releases Updated Guideline on Management of Otitis Media with Effusion. *Am Fam Physician*. 2016;94(9):747–749. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2016/1101/p747.html>.
- Rosenfeld R.M., Culpepper L., Doyle K.J., Grundfast K.M., Hoberman A., Kenna M.A. et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(5 Suppl):95–118. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.02.002>.
- Преображенская Ю.С., Дроздова М.В., Рязанцев С.В. Принципы лечения острых средних отитов у детей на современном этапе. *Медицинский совет*. 2019;(20):85–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-85-88>.
- Рязанцев С.В. (ред.). *Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов*. СПб.: Полифорум Групп; 2014. 10 с. Режим доступа: <https://lor-nii.ru/upload/iblock/586/%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%BD%D0%B8%D0%B9%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%82.pdf>.
- Thomas J.P., Berner R., Zahnert T., Dazert S. Acute otitis media – a structured approach. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(9):151–160. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0151>.
- Ramakrishnan K., Sparks R.A., Berryhill W.E. Diagnosis and treatment of otitis media. *Am Fam Physician*. 2007;76(11):1650–1658. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18092706>.
- François M. Efficacy and tolerance of a local application of phenazone and chlorhydrate lidocaine (Otipax) in infants and children with congestive otitis. *Annales de Pédiatrie*. 1993;40(7):481–484. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8239401>.
- Тулунов Д.А., Карпова Е.П., Наумов О.Г. О роли топических препаратов в терапии острого среднего отита у детей. *Медицинский совет*. 2019;(17):76–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-76-80>.
- Григорьев К.И., Григорян А.К., Запруднов А.М. Отипакс при лечении острого среднего отита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2000;(2):45–48. Режим доступа: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1171840&uri=index.html>.
- Минасян В.С., Бондаренко М.Г. Применение препарата «Отипакс» при остром среднем отите у новорожденных и детей грудного возраста. *Вестник оториноларингологии*. 2004;(4):44. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15496843>.
- Киселев А. Б., Чаукина В. А. Исследование клинической эффективности ушных капель Кандибиотик для лечения острого наружного и среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(6):76–78. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologij/2013/6/030042-46682013620>.
- Казюкова Т.В., Китайгородский А.П., Мазурина Н.А. Применение ушных капель отипакс в терапии респираторных инфекций у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 1996;75(5):17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9140919>.
- Рязанцев С.В., Алексеенко С.И. Выбор медикаментозной терапии при боли в ухе у ребенка. *Медицинский совет*. 2018;(20):18–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-18-23>.
- Verleye M., Heulard I., Gillardin J.M. Phenazone potentiates the local anesthetic effect of lidocaine in mice. *Pharmacol Res*. 2000;41(5):539–542. <https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0619>.
- Ищенко Н.В., Сергиенко А.В. Отипакс в клинической практике. *Международный журнал экспериментального образования*. 2016;(29):333. Режим доступа: <https://expeducation.ru/article/view?id=10523>.
- Морозова С.В., Карапетян Л.С., Магомедова А.М. Острый вирусный средний отит: этиология, диагностика, лечение. *Медицинский совет*. 2020;(16):95–100. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-95-100>.
- Минасян В.С., Радциг Е.Ю., Баранов К.К., Бугайчук О.В., Пихуровская А.А., Богомильский М.Р. Парацетез. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(1):79–82. <https://doi.org/10.17116/otorino20208501179>.
- Свистушкин В.М., Морозова С.В., Волкова К.Б. Рациональное решение проблемы местного симптоматического лечения при остром среднем отите. *Медицинский совет*. 2018;(8):42–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-42-45>.
- François M. Efficacité et tolérance d'une application locale de phénazone et de chlorhydrate de lidocaine (Otipax) dans les otites congestives du nourrisson et de l'enfant. *Ann Pédiatr (Paris)*. 1993;40(7):481–484. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8239401>.

References

- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Surgical Management of Otitis Media with Effusion in Children*. London: RCOG Press; 2008. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21452461>.
- Davydov A.V., Litvak M.M. A modern approach to the diagnosis and treatment of exudative otitis media. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology* 2007;(1):54–58. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-podhod-k-dagnostike-i-lecheniyu-ekssudativnogo-srednego-otita>.
- Kalesnikava S.M., Merkulava E.P., Yachanka K.S. Risk factors for the formation of effusion in tympanic cavity and its clinical features in adults. *Nauka i innovatsii v meditsine = Science and Innovations in Medicine*. 2021;6(2):25–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2021-6-2-25-29>.
- Hong C.K., Park D.C., Kim S.W., Cha C.I., Cha S.H., Yeo S.G. Effect of paranasal sinusitis on the development of otitis media with effusion: influence of eustachian tube function and adenoid immunity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(11):1609–1618. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.07.010>.
- Ospanova D.A., Zhumabayev R.B. Management of otitis media with effusion in different countries. *Vestnik Kazakhskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2016;(4):470–478. (In Russ.) Available at: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2018/02/АНАЛИЗ-ОСНОВНЫХ-МЕТОДИК-ЛЕЧЕНИЯ-ЭКССУДАТИВНОГО-СРЕДНЕГО-ОТИТА-В-МИРОВОЙ-ПРАКТИКЕ.pdf>.
- Savenko I.V., Boboshko M.Yu. *Exudative otitis media*. 2nd ed. St Petersburg: Dialog; 2020. 168 p. (In Russ.) Available at: <http://izddialog.ru/upload/iblock/838/83880435d465b75b958d746defec89.pdf>.

7. Vanneste P, Page C. Otitis media with effusion in children: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. A review. *J Otol.* 2019;14(2):33–39. <https://doi.org/10.1016/j.joto.2019.01.005>.
8. Karpova E.P., Burlakova K.Yu. Inflammatory diseases of the middle ear in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(9):65–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-65-69>.
9. Kryukov A.I., Turovskiy A.B. Principles of treatment of acute otitis media in modern conditions. *RMJ.* 2005;4:226–233. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Principy_lecheniya_ostrogo_srednego_otita_v_sovremennyh_usloviyah.
10. Novozhilov A.A., Shilyagin P.A., Shakhov A.V., Gelikonov V.M. Overview of modern methods for the diagnosis of exudative otitis media. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2020;85(3):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208503168>.
11. Harris P.K., Hutchinson K.M., Moravec J. The use of tympanometry and pneumatic otoscopy for predicting middle ear disease. *Am J Audiol.* 2005;14(1):3–13. [https://doi.org/10.1044/1059-0889\(2005\)002](https://doi.org/10.1044/1059-0889(2005)002).
12. Taii H., Kanzaki J. Detection of the Presence of Middle-ear Effusion with Wideband Absorbance Tympanometry. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2016;119(5):727–733. <https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.119.727>.
13. Seth R., Discolo C.M., Palczewska G.M., Lewandowski J.J., Krakovitz P.R. Ultrasound characterization of middle ear effusion. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(1):44–50. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2012.08.005>.
14. Kaleida P.H., Stool S.E. Assessment of otoscopists' accuracy regarding middle-ear effusion. Otoscopic validation. *Am J Dis Child.* 1992;146(4):433–435. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1992.02160160053013>.
15. Lambert M. AAO-HNS Releases Updated Guideline on Management of Otitis Media with Effusion. *Am Fam Physician.* 2016;94(9):747–749. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2016/1101/p747.html>.
16. Rosenfeld R.M., Culpepper L., Doyle K.J., Grundfast K.M., Hoberman A., Kenna M.A. et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(5 Suppl.):95–118. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.02.002>.
17. Preobrazhenskaya Yu.S., Drozdova M.V., Ryazantsev S.V. The foundation of treatment of otitis media in children on the modern stage. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(20):85–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-85-88>.
18. Ryazancev S.V. (ed.). *Etiopathogenetic therapy of acute otitis media.* St Petersburg: Poliforum Grupp; 2014. 10 p. (In Russ.) Available at: <https://lornii.ru/upload/iblock/586/%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9%20%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%BD%D0%B8%D0%B9%20%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%82.pdf>.
19. Thomas J.P., Berner R., Zahnert T., Dazert S. Acute otitis media – a structured approach. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(9):151–160. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0151>.
20. Ramakrishnan K., Sparks R.A., Berryhill W.E. Diagnosis and treatment of otitis media. *Am Fam Physician.* 2007;76(11):1650–1658. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18092706>.
21. François M. Efficacy and tolerance of a local application of phenazone and chlorhydrate lidocaine (Otipax) in infants and children with congestive otitis. *Annales de Pédiatrie.* 1993;40(7):481–484. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8239401>.
22. Tulupov D.A., Karpova E.P., Naumov O.G. On the role of topical drugs in the treatment of acute otitis media in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(17):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-76-80>.
23. Grigor'ev K.I., Grigoryan A.K., Zaprudnov A.M. Otipax in the treatment of acute otitis media in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2000;(2):45–48. (In Russ.) Available at: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1171840&uri=index.html>.
24. Minasyan V.S., Bondarenko M.G. Use of Otipax in acute otitis media in newborns and infants. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2004;(4):44. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15496843>.
25. Kiselev A.B., Chaukina V.A. Investigation of the clinical efficacy of Candibiotic ear drops for the treatment of acute external and middle otitis media. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2013;78(6):76–78. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/6/030042-46682013620>.
26. Kazyukova T.V., Kitaygorodskiy A.P., Mazurina N.A. The use of otipax ear drops in the treatment of respiratory infections in young children. *Pediatriya = Pediatrics.* 1996;75(5):17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9140919>.
27. Ryazantsev S.V., Alekseyenko S.I. The choice of drug therapy in ear pain in child. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(20):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-18-23>.
28. Verleye M., Heulard I., Gillardin J.M. Phenazone potentiates the local anaesthetic effect of lidocaine in mice. *Pharmacol Res.* 2000;41(5):539–542. <https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0619>.
29. Ishchenko N.V., Sergiyenko A.V. Otipax in clinical practice. *International Journal of Experimental Education.* 2016;2(9):333. (In Russ.) Available at: <https://expeducation.ru/article/view?id=10523>.
30. Morozova S.V., Karapetyan L.S., Magomedova A.M. Acute viral otitis media: etiology, diagnosis, treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(16):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-95-100>.
31. Minasyan V.S., Radtsig E.Yu., Baranov K.K., Bugaychuk O.V., Pikhurovskaya A.A., Bogomilsky M.R. Paraceticet. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2020;85(1):79–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208501179>.
32. Svistushkin V.M., Morozova S.V., Volkova K.B. Rational solution of the problem of local symptomatic treatment in acute otitis media. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(8):42–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-42-45>.
33. François M. Efficacité et tolérance d'une application locale de phénazone et de chlorhydrate de lidocaïne (Otipax) dans les otites congestives du nourrisson et de l'enfant. *Ann Pediatr (Paris).* 1993;40(7):481–484. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8239401>.

Информация об авторах:

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

Еремеева Ксения Владимировна, 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; eremeeva_ks@mail.ru

Суайфан Висам Хасан Али, 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; wisambecerra@hotmail.com

Information about the authors:

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

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

Wisam H.A. Suaifan, Postgraduate Student of Ear, Throat and Nose Diseases Department of Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; wisambecerra@hotmail.com

Роль этиотропной терапии в лечении и профилактике осложнений гриппа в условиях пандемии COVID-19

Н.В. Орлова✉, <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>, vrach315@yandex.ru

В.В. Ломайчиков, lomaychikov@yandex.ru

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

Резюме

Грипп остается одним из наиболее распространенных респираторно-вирусных заболеваний, сопровождающихся высоким риском развития осложнений. В условиях пандемии COVID-19 возникает вероятность одновременной циркуляции двух вирусов, что обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики. Грипп и COVID-19 имеют общие пути передачи возбудителя и схожие симптомы, поэтому оптимальным в дифференциальной диагностике является применение тест-систем на оба вируса. На фоне гриппа и COVID-19 могут развиваться осложнения со стороны различных органов и систем. В статье подробно рассмотрены осложнения гриппа со стороны сердечно-сосудистой системы. После заражения вирусом гриппа происходит 6–10-кратное повышение риска острого инфаркта миокарда и 3–8-кратное повышение риска инсульта. С COVID-19 ассоциированы артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, миокардит, высокий риск развития острого инфаркта миокарда, сердечная недостаточность. В статье приведены данные собственных исследований, свидетельствующих, что перенесенное заболевание COVID-19 повышает риск острого коронарного синдрома независимо от наличия факторов риска сердечно-сосудистых событий. Профилактикой развития осложнений гриппа является раннее назначение этиотропной противовирусной терапии. Многочисленные исследования подтверждают эффективность в терапии гриппа ингибитора нейраминидазы осельтамивира. Применение осельтамивира уменьшает выраженность клинических проявлений, сокращает длительность заболевания, снижает риск осложнений и летального исхода. Наиболее эффективной мерой профилактики гриппа и COVID-19 является специфическая иммунизация. В ряде случаев может быть использована химиопрофилактика. В статье рассмотрены исследования по эффективности химиопрофилактики гриппа с применением ингибиторов нейраминидазы.

Ключевые слова: грипп, COVID-19, сердечно-сосудистые осложнения, риск острого коронарного синдрома, лечение, профилактика, ингибиторы нейраминидазы

Для цитирования: Орлова Н.В., Ломайчиков В.В. Роль этиотропной терапии в лечении и профилактике осложнений гриппа в условиях пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(18):86–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-86-93>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of etiotropic therapy in the treatment and prevention of influenza complications amidst the COVID-19 pandemic

Natalia V. Orlova✉, <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>, vrach315@yandex.ru

Valeriy V. Lomaychikov, lomaychikov@yandex.ru

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

Abstract

Influenza remains one of the most common respiratory viral diseases with a high risk of complications. In the context of the COVID-19 pandemic, there is a possibility of simultaneous circulation of two viruses, which makes it necessary to conduct a differential diagnosis. Influenza and COVID-19 have common pathways of transmission of the pathogen and similar symptoms, so the optimal differential diagnosis is the use of test systems for both viruses. Against the background of influenza and COVID-19, complications from various organs and systems can develop. The article describes in detail the complications of influenza from the cardiovascular system. After infection with the flu virus, there is a 6- to 10-fold increase in the risk of acute myocardial infarction and a 3- to 8-fold increase in the risk of stroke. COVID-19 is associated with arterial hypertension, diabetes mellitus, cardiac arrhythmias, myocarditis, high risk of acute myocardial infarction, and heart failure. The article presents the data of our own research, indicating that the transferred COVID-19 disease increases the risk of acute coronary syndrome, regardless of the presence of risk factors for cardiovascular events. Prevention of the development of influenza complications is the early administration of etiotropic antiviral therapy. Numerous studies confirm the effectiveness of the neuraminidase inhibitor oseltamivir in the treatment of influenza. The use of oseltamivir reduces the severity of clinical manifestations, reduces the duration of the disease, reduces the risk of complications and death. The most effective measure to prevent influenza and COVID-19 is specific immunization. In some cases, chemoprophylaxis can be used. The article discusses studies on the effectiveness of influenza chemoprophylaxis with the use of neuraminidase inhibitors.

Keywords: influenza, COVID-19, cardiovascular complications, risk of acute coronary syndrome, treatment, prevention, neuraminidase inhibitors

For citation: Orlova N.V., Lomaychikov V.V. Role of etiotropic therapy in the treatment and prevention of influenza complications amidst the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-86-93>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Грипп – острое респираторное вирусное заболевание, вызывающее ежегодные эпидемии, а иногда пандемии [1]. По итогам 2017 г. из 54,5 млн инфекций нижних дыхательных путей, связанных с гриппом, 8,2 млн были тяжелыми и привели к смерти 145 000 пациентов [2]. По информации Глобальной карты случаев заболевания коронавирусом COVID-19, разработанной Центром системных наук и инженерии Джона Хопкинса, смертность от COVID-19 существенно выше (возможно, в 10 раз или более), чем от большинства штаммов гриппа. Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, смертность от гриппа в США в сезоне 2019–2020 гг. составила около 0,05%, на протяжении всей пандемии COVID-19 уровень смертности составлял около 2,3% [3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Существуют сотни штаммов вирусов гриппа, которые часто мутируют. Например, грипп А бывает двух подтипов и нескольких штаммов; H1N1 – это штамм, вызвавший пандемию свиного гриппа в 2009 г. Кроме того, существуют грипп В, С и D. COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2, который является частью более крупного семейства коронавирусов. Пути передачи возбудителей гриппа и коронавирусов практически идентичные. Оба вируса преимущественно распространяются воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путем [4]. По данным ВОЗ, один человек с COVID-19 заражает в среднем от 2 до 2,5 человек, а человек, инфицированный гриппом, в среднем заражает 1,3 человек. Инкубационный период гриппа обычно продолжается в течение 1–4 дней, COVID-19 – в течение 1–14 дней. По данным ВОЗ, грипп распространяется быстрее, чем COVID-19, что связано с более коротким инкубационным периодом и более коротким временем между последовательными случаями заболевания. Люди с гриппом, так же как с COVID-19, могут передать вирус до того, как у них появятся какие-либо симптомы. Грипп распространяется быстрее и чаще поражает детей. По информации ВОЗ, передача гриппа от детей к взрослым является распространенным явлением. Имеются данные, что взрослые чаще передают инфекцию SARS-CoV-2 детям. У детей реже развиваются симптомы. Большинство людей, заболевших гриппом, выздоравливают менее чем за две недели [5].

КЛИНИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

COVID-19 и грипп имеют некоторые сходные симптомы. Симптомы гриппа, как правило, возникают быстрее и могут иметь большую вариабельность (табл.).

Проведенный сравнительный анализ лабораторных показателей выявил отличия COVID-19 от гриппа.

● **Таблица.** Дифференциальная диагностика клинических признаков гриппа и COVID-19

● **Table.** Differential diagnosis of influenza from COVID-19 by clinical manifestations

Признаки	COVID-19	Грипп
Инкубационный период	2–14 дней	1–4 дня
Начало	Постепенное	Резкое
Кашель	Часто	Часто
Характеристика кашля	Сухой	Сухой
Одышка	Часто	Иногда
Проблемы с дыханием	Часто	Иногда
Трахеит	Нехарактерно	Часто
Вирусная пневмония	Часто	Редко
Озноб	Иногда	Довольно часто
Лихорадка	Часто	Часто
Ринорея	Иногда	Иногда
Заложенность носа	Иногда	Иногда
Усталость	Часто	Часто
Боли в теле	Иногда	Часто
Боль в горле	Иногда	Иногда
Головная боль	Иногда	Часто
Диарея	Иногда	Иногда
Рвота	Иногда	Нехарактерна
Потеря аппетита	Иногда	Часто
Потеря вкуса и/или обоняния	Иногда	Иногда
Кожные симптомы	Денге-подобная петехиальная сыпь, эритематозная сыпь, крапивница, тромбоцитопеническая пурпура	Геморрагическая (петехиальная) экзантема

Предикторами гриппа являются моноцитоз, снижение отношения лимфоцитов к моноцитам и повышение отношения нейтрофилов к лимфоцитам. Для гриппозной пневмонии характерны лейкопения, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, анемия и тромбоцитопения. С тяжестью COVID-19 коррелируют сывороточный амилоидный белок, лактатдегидрогеназа, CD3+-клетки и продукты деградации фибриногена [6]. Отличить тяжелый острый респираторный синдром при коронавирусе (SARS-CoV-2) от вирусных инфекций гриппа и выявить коинфекцию вируса SARS-CoV-2 и вируса гриппа может только тестирование. Для проведения дифференциальной диагностики у всех заболевших проводят исследования с применением молекулярной диагностической панели широкого спектра действия для быстрого выявления наиболее распространенных респираторных патогенов на вирусы гриппа типа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV. Когда вирусы SARS-CoV-2 и гриппа циркулируют совместно, рекомендуется проводить тестирование на оба вируса у всех госпитализированных пациентов с острыми респираторными заболеваниями.

ОСЛОЖНЕНИЯ

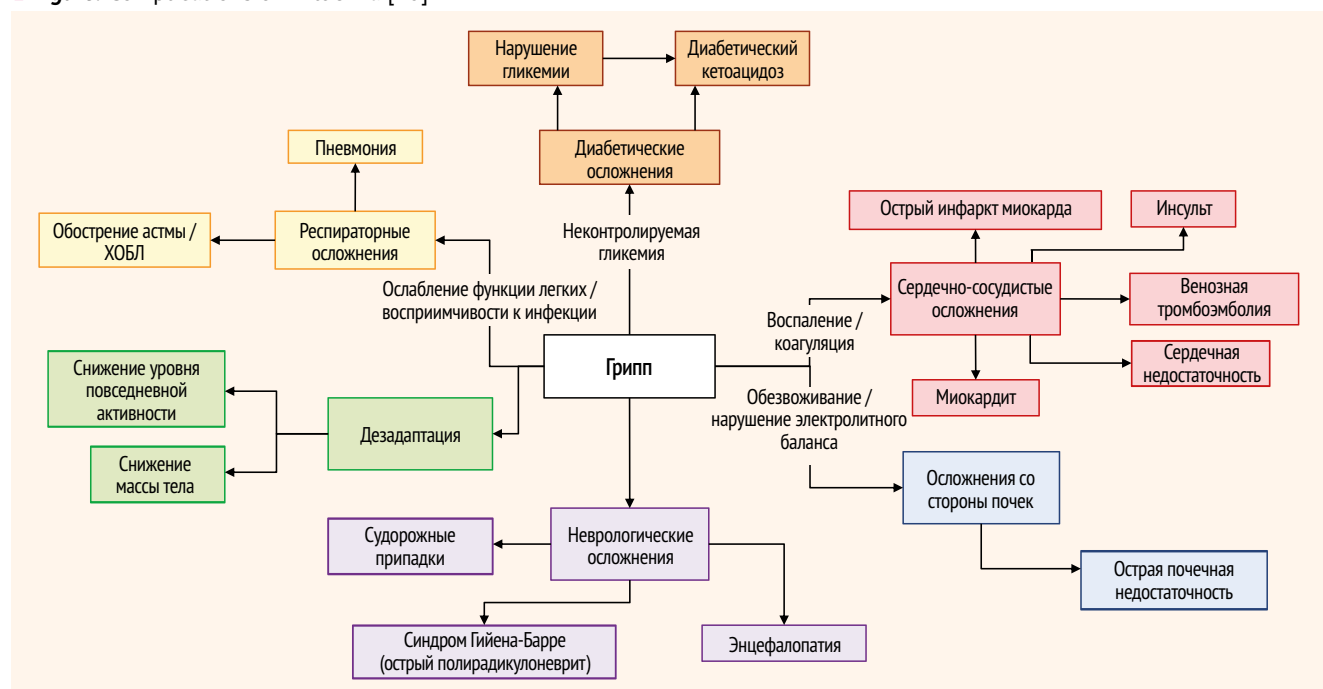
Симптомы COVID-19 и гриппа могут варьировать от легких до тяжелых. Оба заболевания могут приводить к пневмонии. В то же время вероятность тяжелого течения при COVID-19 выше, чем при гриппе. По анализу ВОЗ около 14% случаев заболеваний в Китае были классифицированы как тяжелые [7]. При гриппе рентгенологически отмечается усиление легочного рисунка, на компьютерной томографии грудной клетки: двусторонние изме-

нения в легких по типу «матового стекла». При COVID-19 наиболее информативна компьютерная томография грудной клетки: двусторонние изменения в легких по типу «матового стекла» и консолидирующее затенение. При вирусных пневмониях, обусловленных как гриппом, так и MERS-CoV, отмечается снижение сатурации кислорода [8].

К осложнениям гриппа относят: синуситы, отиты, пневмонию, миокардиты, энцефалиты, рабдомиолиз, полиорганную недостаточность, сепсис, обострение хронических заболеваний (*puc.*). Геморрагический синдром при гриппе проявляется носовыми кровотечениями, кровохарканьем, кровоизлияниями в вещество и оболочки головного мозга, в альвеолы, бронхи и трахею с развитием некротизирующего трахеита и трахеобронхита, геморрагическим отеком легких, также возможна микрогематурия. При гриппе и COVID-19 повышается риск присоединения вторичной бактериальной инфекции с развитием бактериальной пневмонии и других инфекционных осложнений. К осложнениям коронавируса (COVID-19) относят пневмонию, тяжелый острый респираторный синдром, поражение почек. В случае обоих заболеваний, как гриппа, так и COVID-19, возможен летальный исход [9].

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы являются одними из наиболее тяжелых последствий респираторно-вирусной инфекции и могут иметь отсроченный характер. Ассоциации между сезонным гриппом и сердечно-сосудистыми событиями наблюдались с помощью анализа временных рядов, который количественно определил увеличение сердечно-сосудистых событий, происходящих одновременно с эпидемией гриппа или непосредственно после нее [11, 12]. Эта ассоциация может быть вызвана несколькими причинами, в результате которых вирусная инфекция гриппа влияет на сердечно-

- **Рисунок.** Осложнения гриппа [10]
- **Figure.** Complications of influenza [10]



сосудистую систему, повышая риск развития коронарных событий даже у здоровых людей. Экспериментальные данные показали, что грипп может вызывать прямые изменения сердца, варьирующие по степени тяжести от бессимптомных нарушений электрокардиограммы до миокардита и острого инфаркта миокарда (ОИМ) [13, 14].

Связь сердечно-сосудистых событий с гриппом была подтверждена в исследованиях, которые выявили, что в течение нескольких недель после заражения вирусом гриппа происходит 6–10-кратное повышение риска ОИМ и 3–8-кратное повышение риска инсульта [15–17]. На пациентов старше 65 лет приходится 83,0% летальных исходов от сердечно-сосудистой смерти в сезон гриппа. J.L. Nguyen et al. выявили, что сезонная заболеваемость гриппом коррелирует с избыточной сердечно-сосудистой смертностью. Эта ассоциация была наиболее сильная для смертности от ОИМ в течение 14 дней от начала заболевания [18]. При изучении 1,9 млн госпитализаций по поводу ОИМ было выявлено, что пациенты с ОИМ и сопутствующим гриппом (1% пациентов) имели худшие исходы, чем пациенты только с ОИМ, с точки зрения госпитальной смерти и развития кардиогенного шока, острой дыхательной недостаточности и острого повреждения почек [19].

На основе изучения эффективности вакцин против гриппа в защите от сердечно-сосудистых событий и проведенного метаанализа рандомизированных контролируемых исследований были проанализированы данные систематического обзора доказательств того, что грипп (включая гриппоподобные заболевания и острые респираторные инфекции) вызывает ОИМ или сердечно-сосудистую смерть. Было выявлено 42 публикации, описывающие 39 исследований. Многие наблюдательные исследования в различных условиях с использованием различных методов показали устойчивые ассоциации между гриппом и ОИМ [10]. В рандомизированных исследованиях оценивалось влияние вакцинации против гриппа на риск кардиальных событий у людей с существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Объединенная оценка подтвердила защитный эффект вакцинации (относительный риск 0,51, 95% ДИ 0,15–1,76) [16].

С COVID-19 ассоциированы артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, миокардит, высокий риск развития ОИМ, сердечная недостаточность. У пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, особенно у лиц старше 65 лет, наблюдается более высокая летальность. Среди механизмов сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 отмечают вирусиндуцированное воспаление, развитие нестабильности атеросклеротической бляшки, тромбоэмболические нарушения [20].

Нами был проведен анализ госпитализаций в период пандемии COVID-19 в ГКБ №13 г. Москвы. За период с мая по декабрь 2020 г. поступило 453 больных с диагнозом «ОКС». С ранее перенесенной коронавирусной инфекцией поступило 109 человек (24%), без перенесенной коронавирусной инфекции — 344 (75,9%). Анализ факторов риска ССЗ среди поступивших не выявил ген-

дерных различий в этих группах пациентов. При этом группа пациентов с ОКС без перенесенного COVID-19 характеризовалась наличием большего числа факторов риска сердечно-сосудистых событий: более старший возраст — 68,2 [66,2; 71,4] года против 64,4 [62,0; 66,9] года; курение — 24,8% против 18,3%; ожирение — ИМТ (кг/м²) 31,4 [29,1; 34,0] против 29,6 [27,9; 31,5]; более высокий уровень глюкозы сыворотки крови 7,1 [6,8; 7,92] ммоль/л против 6,44 [6,01; 6,87] ммоль/л. На основании проведенного анализа можно сделать заключение, что перенесенное заболевание COVID-19 повышает риск ОКС независимо от наличия факторов риска сердечно-сосудистых событий.

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время активно проводится разработка этиотропной противовирусной терапии COVID-19. В соответствии с 10-ми Временными методическими рекомендациями МЗ РФ (от 02.08.2021 г.) в терапии COVID-19 возможно применение фавипиравира, ремдесивира, умифеновира, гидроксихлорохина, интерферона-альфа.

Симптоматическая терапия является общей при гриппе и COVID-19 и включает антиконгестанты, жаропонижающие и противокашлевые препараты.

Поскольку грипп существует гораздо дольше, чем COVID-19, существует больше вариантов его этиотропного лечения с доказанной эффективностью. В число этиотропных препаратов входят: осельтамивир, занамивир, перамивир, умифеновир и др. Раннее назначение этиотропных противовирусных препаратов уменьшает продолжительность симптомов, снижает риск осложнений и госпитализации, а также смертность среди групп высокого риска, включая лиц пожилого возраста и детей [21–23].

В рекомендациях по клинической практике, опубликованных Американским обществом инфекционных заболеваний (IDSA), в 2009 г. включены следующие положения по применению ингибитора нейраминидазы (НИА) осельтамивира [24]:

- противовирусное лечение ингибитором осельтамивиром должно быть начато максимально рано;
- клиницисты должны лечить неосложненный грипп у здоровых амбулаторных пациентов в течение 5 дней пероральным осельтамивиром;
- клиницисты могут рассмотреть более длительную продолжительность противовирусного лечения для пациентов с документированным или предполагаемым иммунокомпromетирующим состоянием или пациентов, нуждающихся в госпитализации по поводу тяжелого заболевания нижних дыхательных путей (особенно пневмонии или острого респираторного дистресс-синдрома), поскольку репликация вируса гриппа часто может быть затяжной.

Эффективность осельтамивира подтверждена в многочисленных исследованиях.

G. Domínguez-Cherit et al. была проведена оценка эффективности противовирусной терапии у 899 пациентов гриппом, у 58 (6,5%) из которых развилось тяжелое состояние, а 24 пациента в дальнейшем умерли. Выявлено,

что лечение ИНА было связано с улучшением выживаемости (отношение шансов 8,5; 95% доверительный интервал 1,2–62,8). Сравнение эффективности получаемой терапии: антибиотики, ИНА (осельтамивир, занамивир), амантадин, римантадин, кортикостероиды – выявило, что большинство выживших с большей вероятностью получали лечение ИНА (отношение шансов 8,5; 95% ДИ 1,2–62,8; $p = 0,04$) [25].

Большой объединенный метаанализ наблюдательных исследований пациентов из 38 стран выявил снижение риска смерти у тяжелых больных старше 16 лет на 38% при сравнении раннего лечения ИНА (<48 ч) с более поздним лечением (>48 ч); снижение риска смертности на 69% между пациентами с гриппом, получавшими раннее лечение ИНА, и теми, кто не получал ИНА. Также выявлено значительное снижение риска смертности (35%) у тяжелых больных в возрасте ≥ 16 лет, получавших лечение ИНА > 48 ч после появления симптомов, по сравнению с теми, кто этого лечения не получал [23]. Хотя исследования показали наибольшую клиническую эффективность, когда противовирусные препараты начинают принимать в течение 2 дней после начала заболевания, некоторые наблюдательные исследования показали клиническую эффективность ИНА, когда их начинают принимать в периоде до 5 дней после появления симптомов [26–29]. Когортное исследование раннего и позднего лечения осельтамивиром показало значительное снижение смертности и продолжительности госпитализации в отделение интенсивной терапии у тяжелобольных пациентов с гриппом А(Н3N2) в Греции [30].

Данные об оптимальных дозировках и продолжительности терапии ингибиторами нейраминидазы ограничены у тяжелых больных гриппом. Энтеральное введение осельтамивира является предпочтительным методом лечения для большинства госпитализированных пациентов, учитывая отсутствие данных о внутривенном введении перамивира в этой популяции. Применение ингаляционного занамивира не рекомендуется у тяжелобольных пациентов из-за отсутствия данных исследований и риска развития бронхоспазма у пациентов с основным заболеванием легких. Исследования показывают, что осельтамивир, вводимый перорально или через назогастральный зонд, хорошо всасывается у тяжелобольных пациентов и достигает уровня в плазме крови, сравнимого с таковым у амбулаторных пациентов [31]. Аналогичным образом несколько наблюдательных исследований показывают, что энтеральный осельтамивир достигает сопоставимых концентраций в плазме крови у пациентов, получающих экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) и заместительную почечную терапию [31–38].

Продолжительность терапии трудно определить, т. к. у больных может наблюдаться длительная репликация вируса гриппа и его выделение как из верхних, так и из нижних дыхательных путей [39, 40]. В таких случаях необходимо продолжать противовирусную терапию более 5 дней, а повторное вирусологическое тестирование может быть полезно для определения соответствующих терапевтических конечных точек [41]. Продолжение

противовирусного лечения у тяжелобольных пациентов целесообразно до тех пор, пока вирус не будет определяться в нижних дыхательных путях, что может также помочь уменьшить провоспалительный дисрегулируемый цитокиновый ответ, вызванный вирусной инфекцией гриппа. Консультация со специалистом, имеющим подготовку по инфекционным заболеваниям, на предмет потенциального возникновения противовирусной резистентности должна быть рассмотрена для пациентов с ОРИТ с признаками персистирующей репликации вируса гриппа после лечения ИНА, особенно у пациентов с тяжелым иммунодефицитом [42, 43].

Безопасность осельтамивира во время беременности была оценена в нескольких когортных исследованиях и не выявила доказательств того, что осельтамивир причиняет вред женщинам или их детям [44–47]. Хотя карбоксилат осельтамивира обнаруживается в низких концентрациях в грудном молоке кормящих женщин, получавших осельтамивир [45], преимущества лечения осельтамивиром гриппа у матери перевешивают любой потенциальный риск воздействия на ребенка. Нет необходимости прекращать грудное вскармливание из-за применения перорального осельтамивира.

ПРОФИЛАКТИКА

В целях снижения риска инфицирования для гриппа и COVID-19 эффективны гигиенические профилактические мероприятия: мытье рук, минимизация прикосновений к лицу, обработка рабочих поверхностей, ношение масок, социальное дистанцирование, а также изоляция больных. Наиболее эффективным способом профилактики гриппа и COVID-19 является вакцинация. Исследований, изучающих взаимодействие вакцины против гриппа со специфическими негриппозными вирусными инфекциями, очень мало. Предполагается, что респираторная вирусная инфекция дает иммунитет против того же и других респираторных вирусов на короткое время, возможно, на несколько недель. Эта иммунная защита связана с активацией врожденного иммунного ответа на вирусную инфекцию, опосредованного высвобождением интерферонов I типа и других цитокинов, обладающих широким защитным действием против целого ряда вирусов [48]. С начала 2020 г. резкое снижение активности гриппа совпало с внедрением профилактических мер борьбы с SARS-CoV-2. Очень низкая циркуляция вируса гриппа наблюдалась в штатах Австралии, Чили и Южной Африке и азиатских странах [49–53]. В России отсутствие сезонной заболеваемости гриппом связывают с широко проводимыми мерами гигиенического характера, направленными на профилактику COVID-19, а также с массовой вакцинацией от гриппа. Осенью 2020 г. было привито 83,14 млн россиян, что составляет 56,7% от общего количества населения России. В некоторых исследованиях было показано, что привитые противогриппозной вакциной не только защищены от гриппа, но и менее склонны к развитию острых сердечно-сосудистых событий в сравнении с невакцинированными [16, 54, 55].

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА

В определенных ситуациях химиопрофилактика противовирусными препаратами может быть использована для профилактики до или после контакта с инфекционным больным, а также может помочь контролировать вспышки в определенных популяциях. Рандомизированные контролируемые клинические исследования и два метаанализа показали, что предэкспозиционная или постэкспозиционная противовирусная химиопрофилактика с применением ИНА снижает вероятность развития симптоматического лабораторно подтвержденного гриппа [21, 56–62]. Химиопрофилактика осельтамивиром, проводимая один или два раза в день в течение 6 нед., по сравнению с плацебо снизила лабораторно подтвержденный грипп на 3,5% у непривитого взрослого населения [63]. Пероральный осельтамивир был эффективен на 74% при профилактике у непривитых взрослых в течение 42 дней [64]. В двух исследованиях оценивалась эффективность осельтамивира; в одном из них участвовали подростки в возрасте ≥ 13 лет и взрослые, а в другом – дети в возрасте > 1 года и взрослые [60]. Общая эффективность от заболевания гриппом составила 81% (95% ДИ, 55–92%) [65].

В нескольких исследованиях оценивалась эффективность постэкспозиционной противовирусной химиопрофилактики для членов семьи после постановки диагноза гриппа у одного из родственников. Подгрупповой анализ эффективности у детей показал 64%-ную эффективность (95% ДИ, 16–85%) [56–60].

Ретроспективный анализ эпиднадзора и административных данных о заболеваемости гриппом в учреждениях длительного ухода в течение двух сезонов в канадской Альберте показал, что задержка в первый день химиопрофилактики осельтамивиром приводила к увеличению продолжительности вспышки гриппа в учреждении на 2,2 дня (95% ДИ 1,37–3,06) [66].

Данные об эффективности противовирусной химиопрофилактики для борьбы с заболеваемостью гриппом

в больницах ограничены. Эффективное применение осельтамивира или занамивира для химиопрофилактики было описано у новорожденных, детей старшего возраста и взрослых в сочетании с другими вмешательствами для контроля внутрибольничных вспышек гриппа [67–70].

При принятии решений о противовирусной химиопрофилактике следует учитывать предполагаемую тяжесть заболевания, риск осложнений и смертность, связанную с гриппом, в группе риска, а также возможность осуществления мер контроля, включая изоляцию и пространственное разделение восприимчивых лиц друг от друга.

Исследование длительной (16 нед.) пероральной химиопрофилактики осельтамивиром или ингаляционным занамивиром по сравнению с плацебо среди тайского медицинского персонала не выявило существенных различий в побочных явлениях и отказе от приема препарата [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грипп и COVID 19 имеют сходную симптоматику, что предполагает проведение дифференциального диагноза. Пожилые люди, маленькие дети, беременные женщины и лица с сопутствующими заболеваниями наиболее подвержены риску тяжелых осложнений гриппа. Противовирусное лечение стандартной дозой осельтамивира рекомендуется начинать пациентам с гриппом на максимально ранних сроках, что значительно снижает выраженность симптомов, риск осложнений и летального исхода. Вакцинация против гриппа может снизить риск осложнений от гриппа, включая снижение тяжести заболевания, риска госпитализации и риск летального исхода. Исследования подтверждают в определенных случаях эффективность профилактической химиотерапии против гриппа с использованием осельтамивира.

Поступила / Received 28.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.06.2021

Принята в печать / Accepted 15.06.2021

Список литературы / References

1. Paules C., Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017;390(10095):697–708. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30129-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30129-0).
2. GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):69–89. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30496-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30496-X).
3. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
4. Bahl P., Doolan C., de Silva C., Chughtai A.A., Bourouibia L., MacIntyre C.R. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? *J Infect Dis*. 2020;20:1–8. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa189>.
5. Qin J., You C., Lin Q., Hu T., Yu S., Zhou X.H. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study. *Sci Adv*. 2020;6(33):eabc1202. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc1202>.
6. Song L., Liang E.Y., Wang H.M., Shen Y., Kang C.M., Xiong Y.J. et al. Differential diagnosis and prospective grading of COVID-19 at the early stage with simple hematological and biochemical variables. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;99(2):115–169. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115169>.
7. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
8. Krati K., Rizkou J., Errami A.A., Essaadouni L. Differential diagnosis of COVID-19 in symptomatic patients at the University Hospital Center Mohammed VI, Marrakesh. *Pan Afr Med J*. 2020;36:269. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.269.24558>.
9. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
10. Macias A.E., McElhaney J.E., Chaves S.S., Nealon J., Nunes M.C., Samson S.I. et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine*. 2021;39(1 Suppl.):A6–A14. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.048>.
11. Blackburn R., Zhao H., Pebody R., Hayward A., Warren-Gash C. Laboratory-Confirmed Respiratory Infections as Predictors of Hospital Admission for Myocardial Infarction and Stroke: Time-Series Analysis of English Data for 2004–2015. *Clin Infect Dis*. 2018;67(1):8–17. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1144>.
12. Reichert T.A., Simonsen L., Sharma A., Pardo S.A., Fedson D.S., Miller M.A. Influenza and the winter increase in mortality in the United States,

- 1959–1999. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):492–502. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh227>.
13. Fischer W.A. 2nd, Gong M., Bhagwanjee S., Sevransky J. Global burden of influenza as a cause of cardiopulmonary morbidity and mortality. *Glob Heart*. 2014;9(3):325–336. <https://doi.org/10.1016/j.heart.2014.08.004>.
14. Sellers S.A., Hagan R.S., Hayden F.G., Fischer W.A. 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(5):372–393. <https://doi.org/10.1111/irv.12470>.
15. Kwong J.C., Schwartz K.L., Campitelli M.A., Chung H., Crowcroft N.S., Karnauchow T. et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):345–353. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702090>.
16. Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward A.C. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(10):601–610. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70233-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70233-6).
17. Boehme A.K., Luna J., Kulick E.R., Kamel H., Elkind M.S.V. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(4):456–463. <https://doi.org/10.1002/acn3.545>.
18. Nguyen J.L., Yang W., Ito K., Matte T.D., Shaman J., Kinney P.L. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):274–281. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0433>.
19. Vejpoung P., Kitkungvan D., Madjid M., Charitakis K., Anderson H.V., Arain S. et al. Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Influenza and Other Viral Respiratory Infections. *Am J Med*. 2019;132(10):1173–1181. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.05.002>.
20. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666–1687. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>.
21. Jefferson T., Jones M.A., Doshi P., Del Mar C.B., Heneghan C.J., Hama R., Thompson M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD008965. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub3>.
22. Muthuri S.G., Myles P.R., Venkatesan S., Leonardi-Bee J., Nguyen-Van-Tam J.S. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009–2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *J Infect Dis*. 2013;207(4):553–563. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis726>.
23. Muthuri S.G., Venkatesan S., Myles P.R., Leonardi-Bee J., Al Khuwaitir T.S., Al Mamun A. et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):395–404. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70041-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70041-4).
24. Harper S.A., Bradley J.S., Englund J.A., File T.M., Gravenstein S., Hayden F.G. et al. Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children – diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(8):1003–10032. <https://doi.org/10.1086/598513>.
25. Dominguez-Cherit G., Lapinsky S.E., Macias A.E., Pinto R., Espinosa-Perez L., de la Torre A. et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009;302(17):1880–1887. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1536>.
26. Louie J.K., Yang S., Acosta M., Yen C., Samuel M.C., Schechter R. et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1) pdm09. *Clin Infect Dis*. 2012;55(9):1198–1204. <https://doi.org/10.1093/cid/cis636>.
27. Lee N., Choi K.W., Chan P.K., Hui D.S., Lui G.C., Wong B.C. et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax*. 2010;65(6):510–515. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.130799>.
28. Katzen J., Kohn R., Houk J.L., Ison M.G. Early Oseltamivir After Hospital Admission Is Associated With Shortened Hospitalization: A 5-Year Analysis of Oseltamivir Timing and Clinical Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2019;69(1):52–58. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy860>.
29. Siston A.M., Rasmussen S.A., Honein M.A., Fry A.M., Seib K., Callaghan W.M. et al. Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010;303(15):1517–1525. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.479>.
30. Lytras T., Mouratidou E., Andreopoulou A., Bonovas S., Tsiouas S. Effect of Early Oseltamivir Treatment on Mortality in Critically Ill Patients With Different Types of Influenza: A Multiseason Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1896–1902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz101>.
31. Ariano R.E., Sitar D.S., Zelenitsky S.A., Zarychanski R., Pisipati A., Ahern S. et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ*. 2010;182(4):357–363. <https://doi.org/10.1503/cmaj.092127>.
32. Eyles R.F., Heung M., Pleva M., Sowinski K.M., Park P.K., Napolitano L.M., Mueller B.A. Pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis and/or extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy*. 2012;32(12):1061–1069. <https://doi.org/10.1002/phar.1151>.
33. Eyles R.F., Klein K.C., Mueller B.A. The pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in a critically ill pediatric patient receiving extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemodialysis. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(2):173–176. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-17.2.173>.
34. Giraud C., Manceau S., Oualha M., Chappuy H., Mogenet A., Duchêne P. et al. High levels and safety of oseltamivir carboxylate plasma concentrations after nasogastric administration in critically ill children in a pediatric intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(1):433–435. <https://doi.org/10.1128/AAC.00813-10>.
35. Kromdijk W., Sikma M.A., van den Broek M.P., Beijnen J.H., Huitema A.D., de Lange D.W. Pharmacokinetics of oseltamivir carboxylate in critically ill patients: each patient is unique. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):977–978. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2851-x>.
36. Lemaitre F., Luyt C.E., Rouillet-Renoleau F., Nieszkowska A., Zahr N., Corvol E. et al. Impact of extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemodiafiltration on the pharmacokinetics of oseltamivir carboxylate in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *Ther Drug Monit*. 2012;34(2):171–175. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318248672c>.
37. Mulla H., Peek G.J., Harvey C., Westrope C., Kidy Z., Ramaiah R. Oseltamivir pharmacokinetics in critically ill adults receiving extracorporeal membrane oxygenation support. *Anaesth Intensive Care*. 2013;41(1):66–73. <https://doi.org/10.1177/0310057X1304100112>.
38. Hahn J., Choi J.H., Chang M.J. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(6):661–671. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12636>.
39. To K.K., Hung I.F., Li I.W., Lee K.L., Koo C.K., Yan W.W. et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):850–859. <https://doi.org/10.1086/650581>.
40. Lee N., Chan P.K., Wong C.K., Wong K.T., Choi K.W., Joynt G.M. et al. Viral clearance and inflammatory response patterns in adults hospitalized for pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus pneumonia. *Antivir Ther*. 2011;16(2):237–247. <https://doi.org/10.3851/IMP1722>.
41. Ison M.G., de Jong M.D., Gilligan K.J., Higgs E.S., Pavia A.T., Pierson J. et al. End points for testing influenza antiviral treatments for patients at high risk of severe and life-threatening disease. *J Infect Dis*. 2010;201(11):1654–1662. <https://doi.org/10.1086/652498>.
42. Uyeki T.M., Bernstein H.H., Bradley J.S., Englund J.A., File T.M., Fry A.M. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):e1–e47. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy866>.
43. Lee N., Hurt A.C. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza: a clinical perspective. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(6):520–526. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000498>.
44. Greer L.G., Leff R.D., Rogers V.L., Roberts S.W., McCracken G.H. Jr., Wendel G.D. Jr., Sheffield J.S. Pharmacokinetics of oseltamivir according to trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6 Suppl):89–93. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.005>.
45. Tanaka T., Nakajima K., Murashima A., Garcia-Bournissen F., Koren G., Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ*. 2009;181(1–2):55–58. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090866>.
46. Dickey R.P., Xiong X., Xie Y., Gee R.E., Pridjian G. Effect of maternal height and weight on risk for preterm singleton and twin births resulting from IVF in the United States, 2008–2010. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(4):349.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.052>.
47. Saito S., Minakami H., Nakai A., Unno N., Kubo T., Yoshimura Y. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(2):130.e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.04.007>.
48. Khaitov M.R., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Walton R.P., Rohde G., Contoli M. et al. Respiratory virus induction of alpha- and beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. *Allergy*. 2009;64(3):375–386. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01826.x>.
49. Kuo S.C., Shih S.M., Chien L.H., Hsiung C.A. Collateral Benefit of COVID-19 Control Measures on Influenza Activity, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1928–1930. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201192>.
50. Soo R.J., Chiew C.J., Ma S., Pung R., Lee V. Decreased Influenza Incidence under COVID-19 Control Measures, Singapore. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1933–1935. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201229>.
51. Suntronwong N., Thongpan I., Chuchana W., Budi Lestari F., Vichaiwattana P., Yorsaeng R. et al. Impact of COVID-19 public health interventions on influenza incidence in Thailand. *Pathog Glob Health*. 2020;114(5):225–227. <https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1777803>.

52. Lei H., Xu M., Wang X., Xie Y., Du X., Chen T. et al. Nonpharmaceutical Interventions Used to Control COVID-19 Reduced Seasonal Influenza Transmission in China. *J Infect Dis.* 2020;222(11):1780–1783. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa570>.
53. Olsen S.J., Azziz-Baumgartner E., Budd A.P., Brammer L., Sullivan S., Pineda R.F. et al. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic – United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(37):1305–1309. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937a6>.
54. Rogers K.C., Wallace J.P., Foster S.L., Finks S.W. Annual influenza vaccination: offering protection beyond infection. *South Med J.* 2012;105(7):379–386. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22766667>.
55. Lang P.O., Mendes A., Socquet J., Assir N., Govind S., Aspinall R. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. *Clin Interv Aging.* 2012;7:55–64. <https://doi.org/10.2147/CIA.S25215>.
56. Kaiser L., Henry D., Flack N.P., Keene O., Hayden F.G. Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study. *Clin Infect Dis.* 2000;30(3):587–589. <https://doi.org/10.1086/313696>.
57. Hayden F.G., Gubareva L.V., Monto A.S., Klein T.C., Elliot M.J., Hammond J.M. et al. Zanamivir Family Study Group. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(18):1282–1289. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011023431801>.
58. Welliver R., Monto A.S., Carewicz O., Schattman E., Hassman M., Hedrick J. et al. Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(6):748–754. <https://doi.org/10.1001/jama.285.6.748>.
59. Monto A.S., Pichichero M.E., Blanckenberg S.J., Ruuskanen O., Cooper C., Fleming D.M., Kerr C. et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis.* 2002;186(11):1582–1588. <https://doi.org/10.1086/345722>.
60. Hayden F.G., Belshe R., Villanueva C., Lanno R., Hughes C., Small I. et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis.* 2004;189(3):440–449. <https://doi.org/10.1086/381128>.
61. LaForce C., Man C.Y., Henderson F.W., McElhaney J.E., Hampel F.C. Jr., Bettis R. et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir in the prevention of influenza in community-dwelling, high-risk adult and adolescent subjects: a 28-day, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2007;29(8):1579–1590. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.08.023>.
62. Okoli G.N., Otete H.E., Beck C.R., Nguyen-Van-Tam J.S. Use of neuraminidase inhibitors for rapid containment of influenza: a systematic review and meta-analysis of individual and household transmission studies. *PLoS ONE.* 2014;9(12):e113633. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113633>.
63. Yu Y., Garg S., Yu P.A., Kim H.J., Patel A., Merlin T. et al. Peramivir use for treatment of hospitalized patients with influenza A(H1N1) pdm09 under emergency use authorization, October 2009–June 2010. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):8–15. <https://doi.org/10.1093/cid/cis352>.
64. Hayden F.G., Atmar R.L., Schilling M., Johnson C., Poretz D., Paar D. et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med.* 1999;341(18):1336–1343. <https://doi.org/10.1056/NEJM199910283411802>.
65. Jackson R.J., Cooper K.L., Tappenden P., Rees A., Simpson E.L., Read R.C., Nicholson K.G. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. *J Infect.* 2011;62(1):14–25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.10.003>.
66. Ye M., Jacobs A., Khan M.N., Jaipaul J., Oda J., Johnson M., Doroshenko A. Evaluation of the use of oseltamivir prophylaxis in the control of influenza outbreaks in long-term care facilities in Alberta, Canada: a retrospective provincial database analysis. *BMJ Open.* 2016;6(7):e011686. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011686>.
67. Tsagris V., Nika A., Kyriakou D., Kapetanakis I., Harahousou E., Stripeli F. et al. Influenza A/H1N1/2009 outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2012;81(1):36–40. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2012.02.009>.
68. Pannaraj P.S., Tam B., Akan D. Oseltamivir treatment and prophylaxis in a neonatal intensive care unit during a 2009 H1N1 influenza outbreak. *J Perinatol.* 2011;31(7):487–493. <https://doi.org/10.1038/jp.2010.159>.
69. Shinjoh M., Takano Y., Takahashi T., Hasegawa N., Iwata S., Sugaya N. Postexposure prophylaxis for influenza in pediatric wards oseltamivir or zanamivir after rapid antigen detection. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(11):1119–1123. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318260265a>.
70. Higa F., Tateyama M., Tomishima M., Mukatake S., Yamashiro T., Owan T. et al. Role of neuraminidase inhibitor chemoprophylaxis in controlling nosocomial influenza: an observational study. *Influenza Other Respir Viruses.* 2012;6(4):299–303. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00311.x>.
71. Flannery A.H., Thompson Bastin M.L. Oseltamivir Dosing in Critically Ill Patients With Severe Influenza. *Ann Pharmacother.* 2014;48(8):1011–1018. <https://doi.org/10.1177/1060028014535362>.

Информация об авторах:

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; vrach315@yandex.ru

Ломайчиков Валерий Валерьевич, ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lomaychikov@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia V. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Intermediate Level Therapy, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; vrach315@yandex.ru

Valeriy V. Lomaychikov, Assistant Professor of Department of Intermediate Level Therapy, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lomaychikov@yandex.ru

Нарушения функции слизистой оболочки в патогенезе хронических заболеваний полости носа

Г.Н. Никифорова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8617-0179>, gn_nik_63@mail.ru

П.С. Артамонова², <https://orcid.org/0000-0002-4506-4599>, polina_lokshina2901@mail.ru

Е.А. Шевчик², <https://orcid.org/0000-0002-0051-3792>, elena.shevchik@gmail.com

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

² Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Выполняя не только дыхательную, но также защитную, обонятельную, эстетическую и ряд других функций, нос является важным отделом верхних дыхательных путей. Слизистая оболочка полости носа является первым защитным барьером организма, предохраняющим от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды, осуществляя согревание, очищение и обезвреживание вдыхаемого воздуха. Эта миссия обеспечивается деятельностью многослойного цилиндрического мерцательного эпителия, состоящего из трех основных видов клеток: реснитчатых, бокаловидных и базальных. Основным защитным механизмом в полости носа является мукоцилиарный клиренс, осуществляемый посредством назальной слизи и однонаправленного в сторону носоглотки биения ресничек с частотой до 1000 в минуту. Нарушение целостности и срыв физиологических функций слизистой оболочки полости носа приводит к развитию патологических процессов, которые в свою очередь могут повлечь за собой сбой в работе других органов и систем организма. На сегодняшний день около 16–18% всех заболеваний ЛОР-органов приходится на долю хронических форм ринитов. Согласно классификации ICAR, которая основана на патофизиологических механизмах развития ринитов, выделяют аллергические и неаллергические его формы. Общим для различных форм является воздействие тех или иных факторов на слизистую оболочку полости носа и, как следствие, нарушение механизмов ее работы.

Одной из форм хронического ринита, обусловленных истончением слизистой оболочки и выраженными нарушениями мукоцилиарного транспорта, является атрофический ринит. Основными симптомами заболевания являются сухость, образование корочек в полости носа, периодические кровотечения. Подход к лечению острых и хронических процессов на фоне атрофических изменений полости носа должен быть комплексным и направленным на восстановление физиологических функций слизистой оболочки и механизмов мукоцилиарного транспорта.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости носа, мукоцилиарный клиренс, хронический ринит, атрофический ринит, декспантенол, октенидин

Для цитирования: Никифорова Г.Н., Артамонова П.С., Шевчик Е.А. Нарушения функции слизистой оболочки в патогенезе хронических заболеваний полости носа. *Медицинский совет*. 2021;(18):94–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-94-99>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dysfunction of the mucous membrane in the pathogenesis of chronic diseases of the nasal cavity

Galina N. Nikiforova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8617-0179>, gn_nik_63@mail.ru

Polina S. Artamonova², <https://orcid.org/0000-0002-4506-4599>, polina_lokshina2901@mail.ru

Elena A. Shevchik², <https://orcid.org/0000-0002-0051-3792>, elena.shevchik@gmail.com

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Performing not only respiratory, but also protective, olfactory, aesthetic and a number of other functions, the nose is an important part of the upper respiratory tract. The mucous membrane of the nasal cavity is the first protective barrier of the body that protects against the effects of adverse environmental factors, carrying out warming, purification and neutralization of the inhaled air. This mission is provided by the activity of the multilayered columnar ciliated epithelium, consisting of three main types of cells: ciliate, goblet and basal. The main protective mechanism in the nasal cavity is mucociliary clearance, carried out by means of nasal mucus and beating of cilia unidirectional towards the nasopharynx with a frequency of up to 1000 per minute. Violation of the integrity and disruption of the physiological functions of the mucous membrane of the nasal cavity leads to the development of pathological processes, which in turn can lead to a failure in the work of other organs and systems of the body. To date, about 16–18% of all diseases of the ENT organs are chronic forms of rhinitis. According to the ICAR classification, which is based on the pathophysiological mechanisms

of the development of rhinitis, allergic and non-allergic forms are distinguished. Common to various forms is the effect of certain factors on the mucous membrane of the nasal cavity and, as a consequence, a violation of the mechanisms of its work.

One of the forms of chronic rhinitis, caused by thinning of the mucous membrane and severe disorders of mucociliary transport, is atrophic rhinitis. The main symptoms of the disease are dryness, the formation of crusts in the nasal cavity, periodic bleeding. The approach to the treatment of acute and chronic processes against the background of atrophic changes in the nasal cavity should be comprehensive and aimed at restoring the physiological functions of the mucous membrane and the mechanisms of mucociliary transport.

Keywords: nasal mucosa, mucociliary clearance, chronic rhinitis, atrophic rhinitis, dexpanthenol, octenidine

For citation: Nikiforova G.N., Artamonova P.S., Shevchik E.A. Dysfunction of the mucous membrane in the pathogenesis of chronic diseases of the nasal cavity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):94–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-94-99>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Функции носа достаточно разнообразны: дыхательная, защитная, всасывательная, выделительная, информативная, обонятельная, резонаторная, эстетическая и некоторые другие. Как правило, понимание насколько важна для нашего организма нормальная работа структур начального отдела респираторного тракта появляется только при развитии патологического процесса. Слизистая оболочка полости носа достаточно сложно организована и приспособлена для адекватного выполнения роли форпоста респираторного тракта. Ее поверхностный слой представлен многорядным цилиндрическим мерцательным эпителием, состоящим из трех основных видов клеток: реснитчатых, бокаловидных и базальных. В респираторной части полости носа слизистая оболочка также содержит слизистые железы и сеть венозных сосудов. Основным механизмом мукозальной защиты является мукоцилиарный клиренс – эрадикация и удаление микроорганизмов, избытка слизи, аллергенов, инородных частиц – в осуществлении которого участвуют секрет полости носа, содержащий лизоцим, иммуноглобулины, интерфероны, систему комплемента, фагоциты, ферменты, естественные антибиотики, и однонаправленное движение ресничек мерцательного эпителия носа в сторону носоглотки. Каждая реснитчатая клетка имеет в среднем 200–300 цилий, частота их биения в норме – 700–800 ударов в минуту. В течение суток в полости носа образуется до 1–2 л назального секрета. Оптимальные условия для мукоцилиарного очищения – температура на поверхности мерцательного эпителия 28–33 °C, слабокислые значения pH и оптимальный объем секрета [1–3].

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

Нарушения нормального функционирования слизистой оболочки полости носа могут быть обусловлены целым рядом возможных факторов. Прежде всего, это развитие местных патологических изменений. На сегодняшний день патологические процессы полости носа и околоносовых пазух занимают лидирующую позицию среди различных заболеваний верхних отделов дыхательных путей по своей

частоте и распространенности, при этом на долю хронических форм ринитов приходится от 16 до 18% в структуре общей ЛОР-патологии. Согласно данным эпидемиологических исследований 40% населения нашей планеты периодически испытывают симптомы хронического ринита, основными из которых являются затруднение носового дыхания, стекание отделяемого по задней стенке глотки, дискомфорт, ринорея или сухость и образование корочек в полости носа [4–6]. К факторам, способствующим росту частоты воспалительных процессов полости носа, различные авторы относят ухудшение экологической обстановки, увеличение количества респираторных аллергенов, патогенов и поллютантов, снижение общего и местного иммунитета, стрессы и др. Воспалительные изменения слизистой оболочки носа и околоносовых пазух могут повлечь за собой серьезные проблемы со стороны других органов и систем организма, в ряде случаев приводят к нетрудоспособности пациентов и развитию опасных для жизни осложнений [7]. Актуальность проблемы заболеваний слизистой оболочки носа заключается и в значительном ухудшении качества жизни пациентов на их фоне, нарушении психоэмоционального статуса, снижении социальной активности. Установлено, что у больных с хроническими воспалительными заболеваниями полости носа в 69,3% случаев диагностируются тревожно-депрессивные расстройства. Ряд исследований указывает на тесную связь хронической патологии слизистой оболочки полости носа с нарушениями сна [8, 9].

Многие системные патологические процессы, в том числе эндокринные, метаболические, инфекционные и аллергические заболевания, а также травмы, обуславливают нарушение трофики назального эпителия. На состояние слизистой оболочки полости носа отрицательное влияние могут оказывать и многие системные и топические лекарственные препараты, используемые пациентами по поводу различных заболеваний, а также местные хирургические вмешательства в анамнезе. Повреждение слизистой оболочки полости носа возникает на фоне любого интраназального хирургического вмешательства, которые выполняются у значительной части оториноларингологических больных. Например, коррекция перегородки носа (подслизистая резекция, септопластика) составляет

14–44,2% от числа всех операций, проводимых в условиях ЛОР-стационаров, достаточно часто выполняются вмешательства на околоносовых пазухах, нижних носовых раковинах и другие виды хирургического лечения [10, 11].

Не нужно забывать и о вероятных возрастных изменениях слизистой оболочки, которые, как правило, проявляются атрофическими изменениями различной степени выраженности. Неблагоприятная экология, профессиональные и бытовые вредности и недостаточная влажность окружающего воздуха, особенно в период отопительного сезона и в кондиционированных помещениях, также обуславливает развитие сухости в полости носа. Вышеперечисленные факторы кроме субъективного дискомфорта у пациентов приводят к нарушению нормального функционирования слизистой оболочки и способствуют увеличению частоты заболеваний респираторного тракта [1, 2, 12].

На сегодняшний день на основе современных представлений об этиологии и патогенезе хронических изменений в полости носа формируются новые подходы к лечению назальной патологии, однако количество таких больных продолжает ежегодно расти [13].

ХРОНИЧЕСКИЙ РИНИТ

Согласно классификации ICAR, предложенной в 2018 г. согласительным документом по аллергическим ринитам и основывающейся на патофизиологических механизмах их развития, принято выделять аллергические (персистирующий и интермиттирующий) и неаллергические риниты (инфекционный, гормональный, медикаментозный, лекарственный, атрофический и др.) [14–16]. Для всех форм ринита общей первопричиной развития является воздействие тех или иных факторов на слизистую оболочку полости носа и, как следствие, нарушение механизмов ее работы.

Аллергический ринит представляет собой IgE-опосредованное поражение слизистой оболочки полости носа и характеризуется наличием заложенности, чихания и ринореи. Распространенность заболевания в России составляет 25% и 30% в странах Европы. Неаллергический ринит является не IgE-опосредованным заболеванием с хроническими носовыми симптомами, которые проявляются под воздействием различных триггеров (изменение погоды, воздействие резких запахов, изменение атмосферного давления и т.д.) [17, 18].

Наиболее распространенной формой хронического неаллергического ринита является вазомоторный ринит, возникновение которого обусловлено повышенным кровенаполнением сосудов нижних носовых раковин. В основе патогенеза заболевания лежит дисфункция вегетативной нервной системы. Пусковым фактором для проявления вегетососудистой дисфункции слизистой оболочки полости носа может стать перенесенная вирусная инфекция, холодный воздух, вдыхание поллютантов, механические факторы, такие как травма, усиленное высмаркивание, деформации перегородки носа [19].

Одним из хронических заболеваний слизистой оболочки полости носа, в основе патогенеза которого лежит ее истончение и, как следствие, выраженные изменения

в работе мукоцилиарного транспорта, является атрофический ринит. Этиология атрофического ринита на сегодняшний день остается не до конца изученной, эффективное этиопатогенетическое лечение не разработано [20–22].

Клинически выделяют его первичную и вторичную формы, в отдельную разновидность атрофии слизистой оболочки полости носа многие авторы выделяют передний сухой ринит. Первичный атрофический ринит представляет собой самостоятельное заболевание, тогда как вторичный подразумевает атрофические изменения вследствие воздействия неблагоприятных экологических факторов, хирургического вмешательства, травм полости носа, а также различных инфекционных поражений. Например, повреждение мерцательного эпителия в ходе хирургического вмешательства на перегородке носа может привести к нарушению реологических свойств слизистого секрета и замедлить мукоцилиарный клиренс, в результате в послеоперационном периоде развиваются атрофические изменения эпителия полости носа, образуются корочки и фибриновый налет [23–25].

Нередкой причиной развития атрофического ринита является повреждающее воздействие экзогенных факторов, таких как пыль, газообразные продукты, химические вещества, табачный дым. Таким образом, в группу риска по развитию атрофических поражений полости носа вошли жители крупных мегаполисов, сотрудники ряда производств, а также курильщики. Изменения слизистой оболочки достаточно часто возникают у лиц, проживающих в условиях с сухим и жарким климатом [26–28].

G.J. Garcia et al. предположили, что в основе патогенеза атрофического ринита лежит избыточное испарение жидкости со слизистой оболочки полости носа [29]. Среди predisposing к нарушению трофики слизистой оболочки полости носа факторов следует отметить и гормонально-эндокринные нарушения, что было показано в экспериментальных работах на крысах после овариоэктомии [30].

В связи с гормональными перестройками, а также дефицитом витамина D атрофический ринит может впервые проявиться в период полового созревания, а также беременности и лактации. В патогенезе атрофического процесса большое значение играет состояние микроциркуляторного русла и кровоснабжения полости носа, в связи с чем заболеванием страдают пациенты с сахарным диабетом, патологией сердца и легких [31–33].

К проявлениям атрофического ринита приводит и длительное бесконтрольное использование многих интраназальных препаратов [34]. Передний сухой ринит является отдельной клинической формой атрофического ринита, характеризующейся локальным хроническим воспалением в передних отделах перегородки и латеральных частях преддверия носа. Клинические проявления сходны с проявлениями других форм атрофического ринита, но учитывая локализацию поражения, исключают такие симптомы, как снижение и потеря обоняния, зловонный запах. Особое звено в патогенезе переднего сухого ринита играет механическая травматизация пациентом слизистой оболочки передних отделов перегородки носа («ковыряльщики в носу») [35].

Периодическим симптомом данного заболевания могут быть кратковременные носовые кровотечения. Длительное механическое воздействие и повреждение слизистой перегородки носа может в ряде случаев приводить к образованию ее перфорации [36, 37]. При наличии патологии передних отделов перегородки носа в ряде случаев необходимо исключение наличия болезни Вегенера [38, 39].

Подход к лечению патологических процессов слизистой оболочки полости носа должен быть комплексным и учитывать особенности этиологии, предрасполагающих факторов, патогенеза и клиники у конкретного пациента. В основу лечения ложится нормализация функции и состояния слизистой оболочки полости носа, чего можно достичь в том числе и стимуляцией местного и общего кровообращения слизистой оболочки, увлажнением и препятствием к образованию корок, а также борьбой с местными патогенами [40–42].

Препараты для лечения различных повреждений и нарушений трофики в полости носа должны включать в себя в том числе вещества, способствующие регенерации. Среди таких соединений выделяют гиалуроновую кислоту, различные масляные и изотонические растворы, а также декспантенол [43–45].

Декспантенол представляет собой биологически активное производное пантотеновой кислоты, которая является составной частью кофермента А и принимает участие в ацетилировании, углеводном и жировом обмене, а также в синтезе орфиринов, ацетилхолина, кортикостероидов. Благодаря активации митотической активности пантотеновая кислота стимулирует регенерацию слизистой оболочки. Коэнзим А восстанавливает целостность эпителиальной выстилки, принимая активное участие в синтезе мукополи-

сахаридов клеточных мембран. Положительное влияние декспантенола в качестве монопрепарата, а также в комбинации с препаратами других групп на слизистую оболочку полости носа подтверждено рядом исследований [46, 47]. В комбинации с деконгестантами декспантенол оказывает выраженное цитопротективное действие и ускоряет биение ресничек, таким образом восстанавливая механизмы мукоцилиарного транспорта. Эффективность применения декспантенола в лечении переднего сухого ринита была подтверждена клинически [48, 49].

Октенидин представляет собой антисептик нового поколения, обладающий широким антимикробным действием против бактерий (грамположительные и грамотрицательные аэробы и анаэробы, в том числе метициллин-резистентный золотистый стафилококк), вирусов (в том числе вирусы герпеса, гепатита, ВИЧ) и грибов. Широкий спектр его действия обеспечивается благодаря двум катион-активным центрам октенидина, нескольким мишеням приложения компонентов и высокому сродству к стенке бактерии [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, средства, содержащие декспантенол, создают защитный барьер в носовой полости и подавляют жизнедеятельность болезнетворных мультирезистентных к антибиотикам бактерий, увлажняют слизистую оболочку полости носа, ускоряют ее регенерацию после хирургических вмешательств, поддерживают физиологический микроклимат полости носа.

Поступила / Received 15.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 30.04.2021
Принята в печать / Accepted 14.05.2021

Список литературы

- Пискунов Г.З., Пискунов С.З. (ред.) *Клиническая ринология*. 3-изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2017. 216 с.
- Плужников М.С., Шантуров А.Г., Лавренко Г.В., Носуля Е.В. *Слизистая оболочка носа. Механизмы гомеостаза и гомеокинеза*. СПб.: Медицина: 1995. 107 с.
- Рязанцев С.В. Современные деконгестанты в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЛОР-органов. *Российская оториноларингология*. 2005;(6):71–74. Режим доступа: https://scholar.google.com/scholar_host?q=info:Mi0pUaU-VUJ:scholar.google.com/&output=viewport&pg=71&hl=en&as_sdt=0&oi=scholar.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Товмасын А.С., Артемьева-Карелова А.В. Хронический ринит: современный взгляд на проблему. *Лечебное дело*. 2017;(4):22–26. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-rinit-sovremennyy-vzglyad-na-problemu/viewer>.
- Caffier PP, Frieler K., Scherer H., Sedlmaier B., Göktas O. Rhinitis medicamentosa: therapeutic effect of diode laser inferior turbinate reduction on nasal obstruction and decongestant abuse. *Am J Rhinol*. 2008;22(4):433–439. <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3199>.
- Sibbald B., Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax*. 1991;46:895–901. <https://doi.org/10.1136/thx.46.12.895>.
- Мареев О.В., Луцевич С.И., Мареев Р.О., Ивлев И.И. Дифференциальная диагностика хронического гипертрофического ринита при помощи лазерной доплеровской флоуметрии. В: *Материалы XVII съезда оториноларингологов России*. СПб.; 2006. С. 304–305.
- Kim J., Kim D. Chronic Rhinosinusitis and Increased Risk of Depression and Anxiety-Reply. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(7):690. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.0917>.
- Alt J.A., Smith T.L., Mace J.C., Soler Z.M. Sleep quality and disease severity in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123:2364–2370. <https://doi.org/10.1002/lary.24040>.
- Passali D., Anselmi M., Lauriello M., Bellussi L. Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: long-term results in 382 patients randomly assigned to therapy. *An Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108(6):569–575. <https://doi.org/10.1177/000348949910800608>.
- Rice D.H., Kern E.B., Marple B.F., Mabry R.L., Friedman W.H. The turbinates in nasal and sinus surgery: a consensus statement. *Ear, Nose Throat J*. 2003;82(2):82–84. <https://doi.org/10.1177/014556130308200202>.
- Deitmer T., Scheffler R. The effect of different preparations of nasal decongestants on ciliary beat frequency in vitro. *Rhinology*. 1993;31(4):151–153. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7511251/>.
- Степанов Е.Н. Роль нарушения микроциркуляции слизистой оболочки полости носа в патогенезе различных форм хронического ринита. *Практическая медицина*. 2011;(3):11–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-naruseniya-mikrotsirkulyatsii-sлизистой-obolochki-polosti-nosa-v-patogeneze-razlichnyh-form-hronicheskogo-rinita/viewer>.
- Карпова Е.П., Бараташвили А.Д. Фенотипическая классификация ринитов и основные принципы терапии. *ПМЖ*. 2019;3(8):33–36. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Fenotipicheskaya_klassifikaciya_rinitov_i_osnovnye_principy_terapii/.
- Settipane R.A., Charnock D.R. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol*. 2007;19:23–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17153005/>.
- Small P., Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7:S3. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-S1-S3>.
- Kaliner M.A. Classification of nonallergic rhinitis syndromes with a focus on vasomotor rhinitis, proposed to be known henceforth as nonallergic rhinopathy. *World Allergy J*. 2009;2(6):98–101. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181a9d55b>.
- Wheatley L.M., Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2015;372(5):456–463. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25629743/>.
- Лопатин А.С., Варьянская А.В. Вазомоторный ринит: патогенез, клиника, диагностика и возможности консервативного лечения. *Практическая пульмонология*. 2007;(2):33–38. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vazomotornyy-rinit-patogenez-klinika-diagnostika-i-vozmozhnosti-konservativnogo-lecheniya/viewer>.

20. Dutt S.N., Kameswaran M. The aetiology and management of atrophic rhinitis. *J Laryngol Otol.* 2005;119(11):843–852. <https://doi.org/10.1258/002221505774783377>.
21. Magyar T., Lax A.J. Atrophic rhinitis. In: Brogden K.A., Guthmiller J.M. (eds.). *Polymicrobial Diseases*. ASM Press; 2002, pp. 169–197. <https://doi.org/10.1128/9781555817947.ch10>.
22. Shah K., Guarderas J., Krishnaswamy G. Empty nose syndrome and atrophic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(3):217–220. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.07.006>.
23. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Куликова О.А. Современная терапия атрофического ринита. *Лечебное дело.* 2018;1(1):36–40. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-terapiya-atroficheskogo-rinita/viewer>.
24. Васина Л.А. Восстановление структуры и функций слизистой оболочки полости носа в послеоперационном периоде у больных с искривлением перегородки носа и хроническим гипертрофическим ринитом. *Вестник оториноларингологии.* 2009;2(3):33–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13332580>.
25. Bende M. Nasal mucosal blood flow in atrophic rhinitis. *J ORL.* 1985;47(4):216–219. <https://doi.org/10.1159/000275773>.
26. Гуров А.В., Юшкина М.А. Возможности терапии атрофического ринита различной этиологии. *Медицинский совет.* 2018;20(10):100–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-100-106>.
27. Bunnag C., Jareoncharisri P., Tansuriyawong P., Bhothisuwan W., Chantarakul N. Characteristics of atrophic rhinitis in Thai patients at the Siriraj Hospital. *Rhinology.* 1999;37(3):125–130. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10567992/>.
28. Su S.B., Wang B.J., Tai C., Chang H.F., Guo H.R. Higher prevalence of dry symptoms in skin, eyes, nose and throat among workers in clean rooms with moderate humidity. *J Occup Health.* 2009;51(4):364–369. <https://doi.org/10.1539/joh.Q8002>.
29. Garcia G.J., Bailie N., Martins D.A., Kimbell J.S. Atrophic rhinitis: a CFD study of air conditioning in the nasal cavity. *J Appl Physiol.* (1985). 2007;103(3):1082–1092. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01118.2006>.
30. Qi B., Fan L., Jiang H., Zhang L., He X., Wan T. et al. Protective effect of estrogens replacement on apoptosis cells of nasal mucosa in ovariectomized rats. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2005;19(5):222–224. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15934292/>.
31. Ly T.H., deShazo R.D., Olivier J., Stringer S.P., Daley W., Stodard C.M. Diagnostic criteria for atrophic rhinosinusitis. *Am J Med.* 2009;122(8):747–753. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.12.025>.
32. Ho J.C., Chan K.N., Hu W.H., Lam W.K., Zheng L., Tipoe G.L. et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(4):983–988. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.163.4.990121>.
33. Moore E.J., Kern E.B. Atrophic rhinitis: a review of 242 cases. *Am J Rhinol.* 2001;15(6):355–361. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11777241/>.
34. Бойко Н.В., Колмакова Т.С., Быкова В.В. Биохимические показатели компенсации постгеморрагической анемии у больных с носовыми кровотечениями. *Вестник оториноларингологии.* 2010;4(1):13–16. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18260980>.
35. Önerci T.M. (ed.). *Nasal physiology and pathophysiology of nasal disorders*. Berlin Heidelberg: Springer; 2013.
36. Sonnemann U., Scherner O., Werkhäuser N. Treatment of rhinitis sicca anterior with ecotine containing nasal spray. *J Allergy (Cairo).* 2014;2014:273219. <https://doi.org/10.1155/2014/273219>.
37. Hildenbrand T., Weber R., Brehmer D. Rhinitis sicca, dry nose and atrophic rhinitis: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(1):17–26. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1391-z>.
38. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Куликова О.А., Кучерова Л.Р., Зубарева А.А., Арустамян И.Г. Гранулематоз Вегенера. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae.* 2016;22(4):42–55. Режим доступа: https://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2017/09/Folia_22_4_2016.pdf.
39. Карпищенко С., Лавренова Г., Куликова О. Передний сухой ринит. *Врач.* 2017;1(1):66–68. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/25877305-2017-11-20>.
40. Miwa M., Nakajima N., Matsunaga M., Watanabe K. Measurement of water loss in human nasal mucosa. *Am J Rhinol.* 2006;20(5):453–455. <https://doi.org/10.2500/ajr.2006.20.2938>.
41. Brown C.L., Graham S.M. Nasal irrigations: good or bad? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12(1):9–13. <https://doi.org/10.1097/00020840-200402000-00004>.
42. 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. <https://doi.org/10.1097/00005537-199903000-00010>.
43. Neher A., Gstöttner M., Thaurer M., Augustins P., Reinelt M., Schobersberger W. Influence of essential and fatty oils on ciliary beat frequency of human nasal epithelial cells. *Am J Rhinol All.* 2008;22(2):130–134. <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3137>.
44. Kehl W., Sonnemann U. Dexpanthenol-Nasenspray als wirksames Therapieprinzip zur Behandlung der Rhinitis sicca anterior. *Laryngorhinootologie.* 1998;77(9):506–512. <https://doi.org/10.1055/s-2007-997014>.
45. Slavin R.G. Treating rhinitis in the older population: special considerations. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5(1):9. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-5-9>.
46. Поляков Д.П. Пути снижения рисков применения назальных деконгестантов. *Ремедиум Приволжье.* 2016;5(145):34–35. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-snizheniya-riskov-primeneniya-nazalnyh-dekongestantov/viewer>.
47. Ebner F., Heller A., Rippke F., Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(6):427–433. <https://doi.org/10.2165/00128071-200203060-00005>.
48. Рязанцев С.В., Фанта И.В., Павлова С.С. Фармакологические импортозамещающие технологии в оториноларингологии. *Медицинский совет.* 2018;20(8):84–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-84-88>.
49. Hahn C., Böhm M., Allekotte S., Mösges R. Tolerability and effects on quality of life of liposomal nasal spray treatment compared to nasal ointment containing dexpanthenol or isotonic NaCl spray in patients with rhinitis sicca. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(9):2465–2472. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2362-y>.
50. Hübner N.O., Siebert J., Kramer A. Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol.* 2010;23(5):244–258. <https://doi.org/10.1159/000314699>.

References

1. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. (eds.). *Clinical rhinology*. 3rd ed. Moscow: Medical news agency; 2017. 216 p. (In Russ.)
2. Pluzhnikov M.S., Shanturov A.G., Lavrenova G.V., Nosulya E.V. *Mucous membrane of the nose. Homeostasis and homeokinesis mechanisms*. St Petersburg: Medicina; 1995. 107 p. (In Russ.)
3. Ryzancev S.V. Modern decongestants in the complex therapy of acute and chronic diseases of the upper respiratory tract. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2005;6(7):71–74. (In Russ.) Available at: https://scholar.google.com/scholar_host?q=info:MiOpIlaU-VUJ:scholar.google.com/&output=viewport&pg=71&hl=en&as_sdt=0&oi=scholar.
4. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Tsarapkin G.Y., Tovmasyan A.S., Artem'eva-Karelova A.V. Chronic rhinitis: a modern view of the problem. *Lechebnoye delo = General Medicine.* 2017;4(2):22–26. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskii-rinit-sovremennyy-vzglyad-na-problemu/viewer>.
5. Caffier P.P., Frieler K., Scherer H., Sedlmaier B., Göktas O. Rhinitis medicamentosa: therapeutic effect of diode laser inferior turbinate reduction on nasal obstruction and decongestant abuse. *Am J Rhinol.* 2008;22(4):433–439. <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.5199>.
6. Sibbald B., Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax.* 1991;46:895–901. <https://doi.org/10.1136/thx.46.12.895>.
7. Mareev O.V., Lucevich S.I., Mareev R.O., Ivlev I.I. Differential diagnosis of chronic hypertrophic rhinitis using laser Doppler flowmetry. In: *Materials of the XVII Congress of Otorhinolaryngologists of Russia*. St Petersburg; 2006, pp. 304–305. (In Russ.)
8. Kim J.Y., Kim D.K. Chronic Rhinosinusitis and Increased Risk of Depression and Anxiety-Reply. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(7):690. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.0917>.
9. Alt J.A., Smith T.L., Mace J.C., Soler Z.M. Sleep quality and disease severity in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2013;123:2364–2370. <https://doi.org/10.1002/lary.24040>.
10. Passali D., Anselmi M., Lauriello M., Bellussi L. Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: long-term results in 382 patients randomly assigned to therapy. *An Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108(6):569–575. <https://doi.org/10.1177/000348949910800608>.
11. Rice D.H., Kern E.B., Marple B.F., Mabry R.L., Friedman W.H. The turbinates in nasal and sinus surgery: a consensus statement. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003;260(2):82–84. <https://doi.org/10.1177/014556130308200202>.
12. Deitmer T., Scheffler R. The effect of different preparations of nasal decongestants on ciliary beat frequency in vitro. *Rhinology.* 1993;31(4):151–153. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7511251/>.
13. Stepanov E.N. The role of microcirculation disturbance in the nasal mucosa in the pathogenesis of various forms of chronic rhinitis. *Prakticheskaya medicina = Practical Medicine.* 2011;3(1):11–14. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-narusheniya-mikrotsirkulyatsii-sлизистой-obolochki-polosti-nosa-v-patogeneze-razlichnyh-form-hronicheskogo-rinita/viewer>.
14. Karpova E.P., Baratashvili A.D. Phenotypic classification of rhinitis and basic principles of therapy. *RMJ.* 2019;3(8):33–36. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Fenotipicheskaya_klassifikatsiya_rinitov_i_osnovnye_principy_terapii/.
15. Settigane R.A., Charnock D.R. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol.* 2007;19:23–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17153005/>.
16. Small P., Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7:S3. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-S1-S3>.
17. Kaliner M.A. Classification of nonallergic rhinitis syndromes with a focus on vasomotor rhinitis, proposed to be known henceforth as nonallergic rhinop-

- athy. *World Allergy J.* 2009;2(6):98–101. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181a9d55b>.
18. Wheatley L.M., Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2015;372(5):456–463. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25629743/>.
 19. Lopatin A.S., Varvyanskaya A.V. Vasomotor rhinitis: pathogenesis, clinical picture, diagnosis and possibilities of conservative treatment. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology.* 2007;2(3):33–38. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vazomotornyy-rinit-patogenez-klinika-dagnostika-i-vozmozhnosti-konservativnogo-lecheniya/viewer>.
 20. Dutt S.N., Kameswaran M. The aetiology and management of atrophic rhinitis. *J Laryngol Otol.* 2005;119(11):843–852. <https://doi.org/10.1258/002221505774783377>.
 21. Magyar T., Lax A.J. Atrophic rhinitis. In: Brogden K.A., Guthmiller J.M. (eds.). *Polymicrobial Diseases.* ASM Press; 2002, pp. 169–197. <https://doi.org/10.1128/9781555817947.ch10>.
 22. Shah K., Guarderas J., Krishnaswamy G. Empty nose syndrome and atrophic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(3):217–220. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.07.006>.
 23. Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Kulikova O.A. Modern therapy for atrophic rhinitis. *Lechebnoye delo = General Medicine.* 2018;1(1):36–40. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-terapiya-atroficheskogo-rinita/viewer>.
 24. Vasina L.A. Restoration of the structure and functions of the nasal mucosa in the postoperative period in patients with curvature of the nasal septum and chronic hypertrophic rhinitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2009;2(3):33–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13332580>.
 25. Bende M. Nasal mucosal blood flow in atrophic rhinitis. *J ORL.* 1985;47(4):216–219. <https://doi.org/10.1159/000275773>.
 26. Gurov A.V., Jushkina M.A. Possibilities of therapy for atrophic rhinitis of various etiology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;20(10):100–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-100-106>.
 27. Bunnag C., Jareoncharsi P., Tansuriyawong P., Bhothisuwan W., Chantarakul N. Characteristics of atrophic rhinitis in Thai patients at the Siriraj Hospital. *Rhinology.* 1999;37(3):125–130. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10567992/>.
 28. Su S.B., Wang B.J., Tai C., Chang H.F., Guo H.R. Higher prevalence of dry symptoms in skin, eyes, nose and throat among workers in clean rooms with moderate humidity. *J Occup Health.* 2009;51(4):364–369. <https://doi.org/10.1539/joh.Q8002>.
 29. Garcia G.J., Bailie N., Martins D.A., Kimbell J.S. Atrophic rhinitis: a CFD study of air conditioning in the nasal cavity. *J Appl Physiol (1985).* 2007;103(3):1082–1092. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01118.2006>.
 30. Qi B., Fan L., Jiang H., Zhang L., He X., Wan T., Cai C. et al. Protective effect of estrogens replacement on apoptosis cells of nasal mucosae in ovariectomized rats. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2005;19(5):222–224. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15934292/>.
 31. Ly T.H., deShazo R.D., Olivier J., Stringer S.P., Daley W., Stodard C.M. Diagnostic criteria for atrophic rhinosinusitis. *Am J Med.* 2009;122(8):747–753. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.12.025>.
 32. Ho J.C., Chan K.N., Hu W.H., Lam W.K., Zheng L., Tipoe G.L. et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(4):983–988. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.4.9909121>.
 33. Moore E.J., Kern E.B. Atrophic rhinitis: a review of 242 cases. *Am J Rhinol.* 2001;15(6):355–361. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11777241/>.
 34. Bojko N.V., Kolmakova T.S., Bykova V.V. Biochemical indicators of compensation for post-hemorrhagic anemia in patients with nosebleeds. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2010;4(13):13–16. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18260980>.
 35. Önerci T.M. (ed.). *Nasal physiology and pathophysiology of nasal disorders.* Berlin Heidelberg: Springer; 2013.
 36. Sonnemann U., Scherner O., Werkhäuser N. Treatment of rhinitis sicca anterior with ectoine containing nasal spray. *J Allergy (Cairo).* 2014;2014:273219. <https://doi.org/10.1155/2014/273219>.
 37. Hildenbrand T., Weber R., Brehmer D. Rhinitis sicca, dry nose and atrophic rhinitis: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(1):17–26. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1391-z>.
 38. Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Kulikova O.A., Kucherova L.R., Zubareva A.A., Arustamyan I.G. Wegener's granulomatosis. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae.* 2016;22(4):42–55. (In Russ.) Available at: https://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2017/09/Folia_22_4_2016.pdf.
 39. Karpishchenko S., Lavrenova G., Kulikova O. Rhinitis sicca anterior. *Vrach (The Doctor).* 2017;11(1):66–68. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/vr25877305-2017-11-20>.
 40. Miwa M., Nakajima N., Matsunaga M., Watanabe K. Measurement of water loss in human nasal mucosa. *Am J Rhinol.* 2006;20(5):453–455. <https://doi.org/10.2500/ajr.2006.20.2938>.
 41. Brown C.L., Graham S.M. Nasal irrigations: good or bad? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12(1):9–13. <https://doi.org/10.1097/00020840-200402000-00004>.
 42. 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. <https://doi.org/10.1097/00005537-199903000-00010>.
 43. Neher A., Gstöttner M., Thaurer M., Augustijns P., Reinelt M., Schoberberger W. Influence of essential and fatty oils on ciliary beat frequency of human nasal epithelial cells. *Am J Rhinol All.* 2008;22(2):130–134. <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3137>.
 44. Kehl W., Sonnemann U. Dexpanthenol nasal spray as an effective therapeutic principle for treatment of rhinitis sicca anterior. *Laryngorhinootologie.* 1998;77(9):506–512. (In Germ.) <https://doi.org/10.1055/s-2007-997014>.
 45. Slavin R.G. Treating rhinitis in the older population: special considerations. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5(1):9. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-5-9>.
 46. Poljakov D.P. Ways to reduce the risks of using nasal decongestants. *Remedium Privolzh'e = Remedium. Volga.* 2016;5(145):34–35. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-snizheniya-riskov-primeneniya-nazalnyh-dekongestantov/viewer>.
 47. Ebner F., Heller A., Rippke F., Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(6):427–433. <https://doi.org/10.2165/00128071-200203060-00005>.
 48. Rjazancev S.V., Fanta I.V., Pavlova S.S. Pharmacological import-substitution technologies in otorhinolaryngology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;20(8):84–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-84-88>.
 49. Hahn C., Böhm M., Allekotte S., Mösges R. Tolerability and effects on quality of life of liposomal nasal spray treatment compared to nasal ointment containing dexpanthenol or isotonic NaCl spray in patients with rhinitis sicca. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(9):2465–2472. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2362-y>.
 50. Hübner N.O., Siebert J., Kramer A. Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol.* 2010;23(5):244–258. <https://doi.org/10.1159/000314699>.

Информация об авторах:

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

Артамонова Полина Сергеевна, аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; polina_lokshina2901@mail.ru

Шевчик Елена Александровна, к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; eelena.shevchik@gmail.com

Information about the authors:

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

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

Elena A. Shevchik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; elena.shevchik@gmail.com

Этиологические аспекты хронической патологии лимфоэпителиального глоточного кольца у детей на современном этапе

Ю.С. Преображенская, <https://orcid.org/0000-0001-8136-4057>, PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

М.В. Дроздова, <https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>, drozdova1504@yandex.ru

С.В. Рязанцев✉, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, 3162852@mail.ru

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

Резюме

Лимфоэпителиальное глоточное кольцо располагается у самого начала дыхательных путей и постоянно подвергается воздействию инфекционных агентов. В настоящее время хроническая патология лимфоэпителиального глоточного кольца остается одной из самых распространенных проблем в практике детского врача. Гипертрофия глоточной миндалины, хронический аденоидит, которые встречаются у 35,3% детей в возрасте до 7 лет, и различные патологии небных миндалин, в частности хронический тонзиллит, встречающийся в 15–63% случаев, являются одними из наиболее распространенных заболеваний детского возраста. Принимая во внимание широкий спектр инфекционных патогенов, способствующих развитию хронической патологии лимфоэпителиального глоточного кольца, актуальными остаются вопрос дифференциальной диагностики этиологии заболеваний и подбор адекватных схем лечения. При этом важно учитывать, что особенно неблагоприятное воздействие на состояние иммунологической функции глоточной и небных миндалин оказывает β -гемолитический стрептококк группы А. Также следует учитывать, что в этиологии хронического аденоидита и тонзиллита у часто болеющих детей значимую роль играют персистирующие вирусные агенты. И это особенно важно в свете того, что рядом авторов доказана связь ассоциаций некоторых вирусов и β -гемолитического стрептококка с возникновением и поддержанием лимфоидной пролиферации и хронического воспаления в миндалинах глоточного кольца у детей. В большинстве случаев на современном этапе подход к лечению пациентов с хроническим воспалением области лимфоидного кольца глотки у детей сводится к замене хирургического метода консервативным с назначением иммунокорригирующих и иммуномодулирующих препаратов. Отсутствие положительного эффекта от проводимой консервативной терапии, клинические и лабораторные признаки персистирующей стрептококковой инфекции говорят о необходимости оперативного лечения. При этом группа часто болеющих детей требует особого внимания с разработкой новых схем назначения иммунокорригирующих и иммуномодулирующих препаратов.

Ключевые слова: хронический аденоидит, хронический тонзиллит, часто болеющие дети, герпесвирусная инфекция, дифференциальная диагностика, лечение, Тонзилгон Н

Для цитирования: Преображенская Ю.С., Дроздова М.В., Рязанцев С.В. Этиологические аспекты хронической патологии лимфоэпителиального глоточного кольца у детей на современном этапе. *Медицинский совет*. 2021;(18):100–105. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-100-105>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Etiological aspects of chronic pathology of the lymphoepithelial pharyngeal ring in children at the present stage

Yuliya S. Preobrazhenskaya, <https://orcid.org/0000-0001-8136-4057>, PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Marina V. Drozdova, <https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>, drozdova1504@yandex.ru

Sergey V. Ryazantsev✉, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, 3162852@mail.ru

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

Abstract

The lymphoepithelial pharyngeal ring is located in the entrance gate and is constantly exposed to infectious agents. Currently, chronic pathology of the lymphoepithelial pharyngeal ring remains one of the most common problems in the practice of a pediatric doctor. Hypertrophy of the pharyngeal tonsil, chronic adenoiditis, which occurs in 35.3% of children under the age of 7 years, and chronic tonsillitis, which occurs in 15–63% of cases, are among the most common diseases of childhood. Taking into account the wide range of infectious microbiota that contributes to the development of chronic pathology of the lymphoepithelial pharyngeal ring, the issue of differential diagnosis of the etiology of the disease and the selection of adequate treatment regimens remains relevant. In most cases, at the present stage, the approach to the treatment of patients with chronic inflammation of the lymphoid ring of the pharynx in children is reduced to replacing the surgical method with a conservative one with the appointment of immunocorrective and immunomodulatory drugs. The lack of a positive effect of the ongoing conservative

treatment, clinical and laboratory signs of persistent streptococcal infection say us about the need for surgical treatment. At the same time, a group of frequently ill children requires special attention with the development of new regimens of the immunocorrecting and immunomodulating drugs usage.

Keywords: chronic adenoiditis, chronic tonsillitis, frequently ill children, herpes virus infection, differential diagnosis, treatment, Tonsilgon N

For citation: Preobrazhenskaya Yu.S., Drozdova M.V., Ryazantsev S.V. Etiological aspects of chronic pathology of the lymphoepithelial pharyngeal ring in children at the present stage. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):100–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-100-105>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лимфоэпителиальное глоточное кольцо Пирогова – Вальдейера, располагаясь во входных воротах дыхательных путей, имеет непосредственный контакт с внешней средой и постоянно подвергается воздействию антигенного материала. В детском возрасте постоянное воздействие внешних факторов на глоточную и небные миндалины способствует адекватному формированию иммунного барьера слизистых оболочек и регуляции иммунного ответа [1–4].

В настоящее время хроническая патология лимфоэпителиального глоточного кольца остается одной из самых распространенных проблем в практике детского врача. Над решением основных вопросов, таких как этиология, патогенез, дифференциальная диагностика, лечение, а также профилактика осложнений данной группы заболеваний, трудятся оториноларингологи, педиатры, ревматологи, нефрологи и многие другие специалисты [3, 4].

Проведенный анализ современной научной литературы подтвердил факт, что в детском возрасте несовершенство местных и общих факторов защиты организма способствует формированию хронической патологии лор-органов.

Гипертрофия глоточной миндалины и хронический аденоидит в возрасте до 7 лет встречаются у 35,3% детей [5, 6]. Активное участие глоточной миндалины в онтогенетическом становлении иммунитета определяет необходимость бережного отношения к органу [6, 7]. Это, в свою очередь, определяет значимость качественной и своевременной диагностики аденоидита, выбора тактики ведения больного.

Хронический тонзиллит также является распространенной патологией лимфоэпителиального глоточного кольца [8]. Согласно статистическим данным, в педиатрической практике хронический тонзиллит встречается у 15–63% детей [4]. Эта патология, несомненно, должна учитываться врачами как при лечении острых инфекционно-воспалительных заболеваний глотки, так и при наблюдении за пациентами с хроническим тонзиллитом вне обострения.

Повторные инфекционные заболевания чаще всего оказывают наибольшее воздействие на иммунную систему. При этом дефицит различных подсистем иммунитета отличается при действии разных возбудителей, а микробный состав в очаге инфекции меняется и существенно влияет на течение заболевания. В настоящее время утвердилось мнение об особенно неблагоприятном воздействии β-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) на состо-

яние иммунологической функции глоточной и небных миндалин [7]. БГСА находят, по разным данным, у 30–60% пациентов с признаками хронического воспаления глоточной и небных миндалин. Доказано его бесспорное влияние на развитие неспецифических инфекционных осложнений, таких как острая ревматическая лихорадка, ревматическая болезнь сердца, полиартрит, гломерулонефрит и т. д. [9]. В некоторых случаях при длительном рецидивирующем хроническом тонзиллите бактериальные возбудители могут быть обнаружены внутри клеток с помощью полимеразной цепной реакции или гибридизации *in situ* (FISH-метода) [10–13].

По современным данным в этиологии хронического аденоидита и тонзиллита у часто болеющих детей значимую роль играют персистирующие вирусные агенты [14]. Активная пролиферация вируса в лимфоидной ткани приводит к структурным изменениям всех звеньев иммунной системы. Длительная персистенция таких вирусных инфекций, как вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), у часто болеющих детей приводит к присоединению вторичной бактериальной флоры. Рядом авторов доказано, что среди этиологических факторов, оказывающих влияние на возникновение и поддержание лимфоидной пролиферации и хронического воспаления в миндалинах глоточного кольца у детей, существенное значение имеют ассоциации ВЭБ, ЦМВ и БГСА [15]. Сочетание вирусной и бактериальной инфекций способствует взаимному подавлению каскада иммуномедиаторов клеточного и гуморального путей иммунного ответа. Этот факт приводит к развитию неблагоприятной клинической картины и прогрессированию хронического воспаления лимфоидной ткани. Высокая антигенная нагрузка сопровождается повышением функциональной активности лимфоидной ткани, ее компенсаторной гипертрофией с последующей гиперплазией. Данное состояние может развиваться в сторону патологической адаптации при наличии неблагоприятных сочетаний вирусных и инфекционных агентов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Принимая во внимание широкий спектр инфекционной микробиоты, способствующей развитию хронической патологии лимфоэпителиального глоточного кольца, актуальным остается вопрос дифференциальной диагностики этиологии заболевания.

К стандартным методам обследования относятся сбор жалоб и данных анамнеза, объективный осмотр, инструментальная диагностика. Ориентируясь на наличие специфических жалоб, а также объективной картины, характерной для хронического воспаления области лимфоэпителиального глоточного кольца, необходимо определиться с тактикой дополнительного лабораторного обследования. На первом этапе проводится общая диагностика с определением уровня маркеров воспаления (лейкоцитоз, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин). При подозрении на наличие бактериальной инфекции вторым этапом проводится верификация инфекционного агента (в мазке из носа и ротоглотки, определение уровня антистрептолизина-О (АСЛ-О), исследование функции небных миндалин). Также для подтверждения бактериальной этиологии развития хронического воспаления области глоточной и небных миндалин и его обострения целесообразно использование экспресс-тестов на выявление БГСА, основанных на иммуноферментном анализе или иммунохроматографии. Быстрота и высокая чувствительность данного теста позволяют получить результат примерно через 7 мин и решить вопрос о необходимости назначения антибактериальных препаратов еще до получения результатов микробиологического обследования [16]. Принимая во внимание высокую распространенность герпесвирусной инфекции (ВЭБ, ЦМВ) и их тропность к лимфоидным образованиям глотки [5, 17], для уточнения этиологии хронического лимфопролиферативного синдрома у детей рядом авторов рекомендуется определение профиля вирусспецифических антител к антигенам герпесвирусной инфекции, а также вирусного генома (ДНК) в лимфоцитах крови.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение часто болеющих детей с патологией лимфоидного кольца глотки в настоящее время остается актуальным и широко обсуждаемым вопросом. Учитывая, что миндалины лимфоэпителиального глоточного кольца принимают активное участие в формировании как местных, так и системных защитных реакций организма при воздействии различных антигенов, хирургическое лечение хронической патологии этой области у детей рекомендовано выполнять только при наличии абсолютных показаний [18], к которым относятся: стойкое нарушение носового дыхания, ночное апноэ, рецидивирующие острые или хронические заболевания системы среднего уха, снижение слуха за счет дисфункции слуховой трубы, повторные паратонзиллиты, паратонзиллярные абсцессы, длительная субфебрильная температура, нарушения в работе сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, развитие ревматизма и всей группы ревматических заболеваний. Отсутствие положительного эффекта от проводимой консервативной терапии, клинические и лабораторные признаки персистирующей стрептококковой инфекции свидетельствуют о необходимости оперативного лечения [19]. Следует отметить, что в настоящее время считается доказанным факт, что тропность ВЭБ и ЦМВ к тканям печени, их способность вызывать развитие дис-

трофических процессов в гепатоцитах повышают риск возникновения гипокоагуляционных нарушений в системе гемостаза у детей [20]. Реактивация ВЭБ и ЦМВ в условиях ослабленного иммунитета у часто болеющих детей может приводить к нарушению функции тромбоцитов, в т. ч. и их способности к адгезии, что значительно повышает риски интра- и постоперационных осложнений [20, 21]. Статистические данные относительно частоты кровотечений после тонзиллэктомии и аденотомии противоречивы и колеблются от 0,6 до 40% [22, 23]. Таким образом, при выявлении активной стадии ВЭБ, ЦМВ оперативное лечение противопоказано [24]. В данном случае пациентам рекомендованы консультация инфекциониста, а также этиотропная и симптоматическая терапия с назначением противовирусных и гемостатических препаратов [6, 25].

В большинстве случаев на современном этапе подход к лечению пациентов с хроническим воспалением области лимфоидного кольца глотки сводится к замене хирургического метода консервативным [26, 27]. Консервативное лечение хронического процесса в области лимфоидного кольца глотки направлено на уменьшение бактериальной обсемененности, элиминацию патогена, повышение неспецифической резистентности организма, а также коррекцию системного и местного иммунитета. В дополнение к стандартным методам лечения активно используются средства для коррекции системного и местного иммунитета. В клинической практике перед специалистами постоянно стоит задача поиска нового комплексного подхода к лечению пациентов. Группа часто болеющих детей требует особого внимания с разработкой новых схем назначения иммунокорректирующих и иммуномодулирующих препаратов.

В педиатрии широкое распространение получил безопасный и оптимальный по комплексу эффектов растительный лекарственный препарат Тонзилгон Н. В состав препарата входят: корень алтея, цветки ромашки, травы хвоща, тысячелистника и одуванчика лекарственного, листья грецкого ореха и кора дуба. Активные компоненты ромашки, алтея и хвоща стимулируют защитные механизмы организма за счет повышения фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов [28, 29]. Экстракты этих растений усиливают внутриклеточное разрушение микробов благодаря повышенному образованию бактерицидных кислородных метаболитов [29]. Полисахариды, эфирные масла и флавоноиды ромашки, алтея и одуванчика оказывают противовоспалительное действие и уменьшают отек слизистой оболочки дыхательных путей. Местным вяжущим эффектом обладают танины коры дуба, тысячелистника и грецкого ореха. Препарат также может применяться как вспомогательное и поддерживающее средство при антибиотикотерапии для повышения ее эффективности [29]. Следует отметить, что Тонзилгон Н обладает противорецидивным действием и препятствует развитию осложнений при хроническом тонзиллите [30]. В связи с этим в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте уха, горла, носа и речи было проведено исследование, целью которого было изучение клинической эффективности и переносимости препарата Тонзилгон Н (в качестве монотерапии) у часто болеющих детей с хроническим тонзиллитом.

Доказано, что прием препарата Тонзилгон Н у детей приводит к сокращению в 2 раза числа обострений со стороны верхних дыхательных путей по сравнению с группой контроля, а также к уменьшению необходимости приема антибиотиков в 4 раза. Приведем один показательный клинический пример успешного применения препарата.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В ноябре 2020 г. в поликлинику Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи обратился ребенок 7 лет с жалобами на затруднение носового дыхания, храп, периодическую боль, дискомфорт и першение в горле, частые эпизоды респираторной инфекции в анамнезе, субфебрильную температуру до 37,3 °С, общую слабость. Ранее проводимая консервативная терапия заключалась в назначении антибактериальных и противовоспалительных препаратов. При объективном осмотре выявлены симптомы воспалительного процесса со стороны носо- и ротоглотки, отечность и умеренная гиперемия слизистой полости носа, слизистое отделяемое в общих носовых ходах, гипертрофия глоточной и небных миндалин 2-й степени, патологическое содержимое в лакунах (казеозные пробки), гиперемия и инфильтрация небных дужек. В подчелюстной области и на латеральной поверхности шеи пальпировались 1–2 лимфатических узла, чувствительных, умеренно плотных, смещаемых, неспаивающихся друг с другом и с окружающими тканями, размером от 0,5 до 1,0 см. Пациенту назначено дополнительное обследование для уточнения этиологии воспалительного процесса миндалин глоточного кольца. По результатам проведения серологического и молекулярно-генетического исследований установлена персистенция хронической герпесвирусной инфекции без маркеров активного инфекционного процесса. В клиническом анализе крови отмечены увеличение моноцитов до 13% (при норме до 10%), умеренный лимфоцитоз 55% (при норме до 37%) и эозинофилия до 8% (при норме до 5%). По остальным показателям – без особенностей. Концентрация АСЛ-О и СРБ также находилась в пределах нормальных значений. Выставлен основной диагноз «Гипертрофия носоглоточной миндалины II степени. Хронический аденоидит, затяжное течение вялотекущего обострения. Хронический тонзиллит, компенсированная форма. Гипертрофия небных миндалин II степени». Сопутствующий диагноз – «хроническая персистирующая герпесвирусная инфекция вне обострения».

Назначена соответствующая состоянию пациента терапия: противовоспалительное лечение с использованием топических назальных глюкокортикостероидов, применение антисептиков (орошение полости носа и полоскание глотки) в течение 10 дней. Учитывая отсутствие активного инфекционного процесса, специфическая противовирусная и антибактериальная терапия в данном случае не назначалась. В качестве растительного антисептика и мягкого иммуномодулятора пациенту рекомендован препарат Тонзилгон Н. Прием препарата начинался в остром периоде по 15 капель 5–6 раз в день и далее продолжался в течение недели по 15 капель

3 раза в день. Общая продолжительность терапии составила 14 дней. В дополнение рекомендована консультация аллерголога-иммунолога в плановом порядке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности подобранной терапии проводилась на основании субъективных данных относительно основных клинических симптомов (затруднение носового дыхания, боль и дискомфорт в горле при глотании, слабость, недомогание, снижение физической активности), динамики объективных данных (снижение выраженности воспалительных проявлений со стороны полости носа и носо- и ротоглотки) и количества эпизодов обострения воспалительного процесса верхних дыхательных путей (респираторной инфекции, обострений аденоидита, тонзиллита) за весь период наблюдения с учетом показаний к назначению антибактериальной терапии. Следует отметить, что при повторном осмотре через 7 дней у пациента наблюдались улучшение носового дыхания, прекращение храпа, уменьшение боли в горле, нормализация температуры тела и улучшение общего самочувствия; при объективном осмотре – уменьшение отечности слизистой полости носа, отсутствие отделяемого в общих носовых ходах, уменьшение гиперемии и инфильтрации передних небных дужек. При 3-м визите (на 14-й день наблюдения) установлено, что на фоне приема препарата Тонзилгон Н у пациента отсутствовали субъективные жалобы на ухудшение общего самочувствия и воспалительные проявления со стороны глотки при объективном осмотре: патологическое содержимое в лакунах небных миндалин, выраженная или умеренная инфильтрация небных миндалин. Через 3 мес. пациент был приглашен на контрольный осмотр для оценки общего терапевтического эффекта применения препарата Тонзилгон Н. При оценке субъективных данных установлено, что обострение хронического аденоидита и тонзиллита у пациента возникло однократно, протекало в легкой форме и не потребовало назначения курса антибактериального препарата. В контрольном клиническом анализе крови все показатели находились в нормальных значениях. Таким образом, прием препарата Тонзилгон Н привел к сокращению числа обострений со стороны верхних дыхательных путей и уменьшению необходимости приема антибиотиков.

Данный клинический пример демонстрирует, что назначение препарата Тонзилгон Н при лечении хронического воспаления в области лимфоидного кольца глотки у часто и длительно болеющих детей оказывает благоприятное влияние на течение воспалительного процесса в носо- и ротоглотке, стимулирует резистентность организма и противовирусную активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск новых схем консервативного лечения часто болеющих детей в настоящее время является первостепенной задачей клинициста. Препарат Тонзилгон Н хорошо зарекомендовал себя, оказывая благоприятное влияние на течение воспалительного процесса в области лор-органов и стимулируя резистентность организма.

Уникальный фармакологический профиль данного фитопрепарата за счет противовоспалительного и иммуномодулирующего действий приводит к сокращению числа обострений хронических процессов в области носоглотки. Проведенное наблюдение позволило сделать вывод о целесообразности включения препарата Тонзилгон Н в клиническую практику при лечении часто болеющих детей.

Сочетание клинической эффективности и хорошей переносимости препарата позволяет применять его как в острый период для ускорения купирования симптоматики, так и для профилактики рецидивирования в работе с часто болеющими детьми.



Поступила / Received 14.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 01.11.2021

Принята в печать / Accepted 02.11.2021

Список литературы

1. Быкова В.П. Отчет о работе международного симпозиума по проблеме «Миндалины и аденоиды». *Вестник оториноларингологии*. 2001;(1):62–63. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/scripts/secure/file.php?TYPE=ISSUE&ID=78965&LANG=RU>.
2. Антонив В.Ф., Аксенов В.М., Антонив Т.В., Портяной М.Н., Перекрест А.И. Новый взгляд на гипертрофию глоточной миндалины: аденоиды или аденоидная болезнь? *Вестник оториноларингологии*. 2004;(4):23–24. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/scripts/secure/file.php?TYPE=ISSUE&ID=78986&LANG=RU>.
3. 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.
4. 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://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/consilium-medicum/cm2018/cm2018_3_pulmo/opyt-primeneniya-preparata-tonzilgon-n-v-kompleksnom-lechenii-khronicheskogo-tonzillita-s-promyvanie/.
5. Преображенская Ю.С., Дроздова М.В. Особенности лечения пациентов с патологией лимфопролиферативного плотного кольца, осложненной развитием экссудативного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2014;(3):89–90. Режим доступа: http://iormii.ru/upload/iblock/5b3/j_3_2014.pdf.
6. Дроздова М.В., Преображенская Ю.С., Тырнова Е.В., Ларионова С.Н. Особенности этиологической диагностики лимфопролиферативного синдрома у детей. *PMJ*. 2018;10(1):63–67. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_etiologicheskoy_diagnostiki_limfoproliferativnogo_sindroma_udetey/.
7. Янов Ю.К., Мальцева Г.С., Дроздова М.В., Захарова Г.П., Гринчук О.Н. Выбор лечебной тактики у больных хроническим тонзиллитом стрептококковой этиологии и длительным субфебрилитетом. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(1):64–67. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401164>.
8. Преображенский Б.С., Попова Г.Н. *Ангина, хронический тонзиллит и сопряженные с ними заболевания*. М.: Медгиз; 1970. 384 с.
9. Пальчун В.Т. Классификация и лечебная тактика при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):8–11. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/downloads/ru/030042-4668201332>.
10. Косяков С.Я., Анготева И.Б., Мулдашева А.А. Противоречивость современных представлений о проблеме хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2015;(3):35–39. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/133>.
11. Zautner A.E., Krause M., Strophal G., Holtfreter S., Frickmann H., Maletzki C. et al. Intracellular persisting *Staphylococcus aureus* is the major pathogen in recurrent tonsillitis. *PLoS ONE*. 2010;5(3):e9452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009452>.
12. Thornton R., Richmond P., Vijayasekaran S., Rigby P., Wiertsema S., Coates H. A New Disease Paradigm – Mucosal and stromal intracellular bacteria in the upper respiratory tract. *Laryngoscope*. 2009;119(5):322. <https://doi.org/10.1002/lary.21588>.
13. Kasenömm P., Piirsoo A., Kull M., Kull M.Jr, Mikelsaar M. Selection of indicators for tonsillectomy in adults with recurrent tonsillitis. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2005;5:7. <https://doi.org/10.1186/1472-6815-5-7>.
14. Bisno A., Ruiz J.W. *Tonsillectomy in adults: Indications*. Available at: <https://somepomd.org/articulos/contents/mobipreview.htm?18/5/18512>.
15. Klug T.E. Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;33(7):1163–1167. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2052-8>.
16. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А. Особенности неспецифической профилактики и лечения пациентов с обострением хронического тонзиллита. *PMJ*. 2017;(23):1688–1694. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_nespecificheskoy_profilaktiki_i_lecheniya_pacientov_s_obostreniem_hronicheskogo_tonzillita/.
17. Srinivasan A., Gu Z., Smith T., Morgenstern M., Sunkara A., Kang G. et al. Prospective detection of respiratory pathogens in symptomatic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(3):e99–e104. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31827bd619>.
18. Салтанова Ж.Е. Хронический тонзиллит, этиологические и патогенетические аспекты развития метатонзиллярных осложнений. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(3):65–70. <https://doi.org/10.17116/otorino201580365-70>.
19. Acar G.O., Cansz H., Duman C., Öz B., Çiğircioğlu E. Excessive reactive lymphoid hyperplasia in a child with persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy. *J Craniofac Surg*. 2011;22(4):1413–1415. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31821cc528>.
20. Дроздова М.В., Тырнова Е.В., Науменко Н.Н., Янов Ю.К. *Клиническая и лабораторная диагностика лимфопролиферативного синдрома у детей*. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 2009. 32 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25849610>.
21. Дроздова М.В., Очиллов Р.Т., Тырнова Е.В., Артюшкин С.А. Нарушения в системе гемостаза при плановых операциях у детей с хронической патологией лимфопролиферативного плотного кольца. *Российская оториноларингология*. 2013;(6):39–44. Режим доступа: http://iormii.ru/upload/iblock/476/j_6_2013.pdf.
22. Крюков А.И., Зайратьянц О.В., Царепкин 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. Режим доступа: <https://www.morpholetter.com/jour/article/view/24>.
23. Francis D.O., Fonnesebeck C., Sathe N., McPheeters M., Krishnaswami S., Chinnadurai S. Postoperative Bleeding and Associated Utilization following Tonsillectomy in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(3):442–455. <https://doi.org/10.1177/0194599816683915>.
24. Дроздова М.В., Мальцева Г.С., Тырнова Е.В. Предоперационный скрининг системы гемостаза при операциях на лор-органах у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(2):18–22. <https://doi.org/10.17116/otorino2019840218>.
25. Халдин А.А., Насырова Э.И. Иммуномодуляторы при герпесвирусных заболеваниях: возможности применения с позиции иммунопатогенеза инфекционных процессов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(5):134–140. <https://doi.org/10.17116/klnderma201817051134>.
26. Тырнова Е.В., Мальцева Г.С. Методы клинической биохимии в диагностике хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*. 2005;(4):108–111. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36400752>.
27. Simark-Mattsson C., Dahlgren U., Roos K. CD4+CD25+ T lymphocytes in human tonsils suppress the proliferation of CD4+CD25- tonsil cells. *Scand J Immunol*. 2002;55(6):606–611. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.2002.01095.x>.
28. Вавилова В.П., Абрамов-Соммарива Д., Стайндл Г., Воннеманн М., Рыжова Е.Г., Русова Т.В. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон® Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России. *PMJ*. 2017;(5):350–358. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriciya/Klinicheskaya_effektivnosty_i_perenosimosty_preparata_Tonzilgon_N_pri_lechenii_recidiviruyuschih_infekciy_vernih_dyhatelnyh_putey_u_detey_neintervencionnoe_issledovanie_v_Rossii/.
29. Дроздова М.В., Рязанцев С.В. Опыт применения препарата тонзилгон Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. *Российская оториноларингология*. 2016;(5):120–125. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-5-120-125>.
30. Гуров А.В., Юшкина М.А. Возможности применения препарата Тонзилгон® Н в комплексной терапии хронического тонзиллита. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):20–24. <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.11.000027>.

References

1. Bykova V.P. Report on the activity of international symposium "Tonsils and Adenoids". *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2001;(1):62–63. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/scripts/secure/file.php?TYPE=ISSUE&ID=78965&LANG=RU>.
2. Antoniv V.F., Aksenov V.M., Antoniv T.V., Portyanov M.N., Perestrest A.I. A new look at hypertrophy of the pharyngeal tonsil: adenoids or adenoid disease? *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2004;(4):23–24. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/scripts/secure/file.php?TYPE=ISSUE&ID=78986&LANG=RU>.
3. 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.

4. Piskunov V.S., Nikitin N.A. Experience of the usage of Tonsilgon® N in the complex treatment of chronic tonsillitis with irrigations of palatine tonsils in adults. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):48–52. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2018/cm2018_3_pulmo/opyt-primeneniya-preparata-tonzilgon-n-v-kompleksnom-lechenii-khronicheskogo-tonzillita-s-promyvanie/.
5. Preobrazhenskaya Yu.S., Drozdova M.V. Features of the treatment of patients with pathology of the lymphoepithelial pharyngeal ring complicated by the development of exudative otitis media. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2014;(3):89–90. (In Russ.) Available at: https://lor-nii.ru/upload/iblock/5b3/j_3_2014.pdf.
6. Drozdova M.V., Preobrazhenskaya Yu.S., Tyrnova E.V., Larionova S.N. Features of etiological diagnosis of lymphoproliferative syndrome in children. *RMJ*. 2018;10(11):63–67. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti-etiological-diagnostiki-lymphoproliferativnogo-sindroma-udeyey/>.
7. Yanov Yu.K., Mal'tseva G.S., Drozdova M.V., Zakharova G.P., Grinchuk O.N. The choice of the treatment strategy for the patients presenting with chronic tonsillitis of streptococcal etiology and subfebrility of long duration. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(1):64–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198401164>.
8. Preobrazhensky B.S., Popova G.N. *Angina, chronic tonsillitis and related diseases*. Moscow: Medgiz; 1970. 384 p. (In Russ.).
9. Pal'chun V.T. Classification and therapeutic strategy for chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(3):8–11. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/downloads/ru/030042-4668201332>.
10. Kosyakov S.Ya., Agnotoeva I.B., Muldasheva A.A. The contradictory nature of current views on the problem of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(3):35–39. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/133>.
11. Zautner A.E., Krause M., Stropahl G., Holtfreter S., Frickmann H., Maletzki C. et al. Intracellular persisting *Staphylococcus aureus* is the major pathogen in recurrent tonsillitis. *PLoS ONE*. 2010;5(3):e9452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009452>.
12. Thornton R., Richmond P., Vijayasekaran S., Rigby P., Wiertsema S., Coates H. A New Disease Paradigm – Mucosal and stromal intracellular bacteria in the upper respiratory tract. *Laryngoscope*. 2009;119(5):322. <https://doi.org/10.1002/lary.21588>.
13. Kasenömm P., Piirsoo A., Kull M., Kull M. Jr, Mikelsaar M. Selection of indicators for tonsillectomy in adults with recurrent tonsillitis. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2005;5:7. <https://doi.org/10.1186/1472-6815-5-7>.
14. Bisno A., Ruiz J.W. *Tonsillectomy in adults: Indications*. Available at: <https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?18/5/18512>.
15. Klug T.E. Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(7):1163–1167. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2052-8>.
16. Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Eremin S.A. Features of nonspecific prevention and treatment of patients with exacerbation of chronic tonsillitis. *RMJ*. 2017;(23):1688–1694. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti-nespecificheskoy-profilaktiki-i-lecheniya-pacientov-s-obostreniem-khronicheskogo-tonzillita/>.
17. Srinivasan A., Gu Z., Smith T., Morgenstern M., Sunkara A., Kang G. et al. Prospective detection of respiratory pathogens in symptomatic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(3):e99–e104. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31827bd619>.
18. Saltanova Zh.E. Chronic tonsillitis, etiological and pathogenetic aspects of the development of metatonsillar complications. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015;80(3):65–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580365-70>.
19. Acar G.Ö., Cansz H., Duman C., Öz B., Çiğircioğullar E. Excessive reactive lymphoid hyperplasia in a child with persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy. *J Craniofac Surg*. 2011;22(4):1413–1415. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31821cc528>.
20. Drozdova M.V., Tyrnova E.V., Naumenko N.N., Yanov Yu.K. *Clinical and laboratory diagnosis of lymphoproliferative syndrome in children*. St Petersburg: St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 2009. 32 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25849610>.
21. Drozdova M.V., Ochilov R.T., Tyrnova E.V., Artyushkin S.A. Disorders of the hemostasis system during surgery at the children with lymph epithelial pharyngeal ring chronic pathology. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2013;(6):39–44. (In Russ.) Available at: https://lor-nii.ru/upload/iblock/476/j_6_2013.pdf.
22. Kryukov A.I., Zayrat'yants O.V., Tsarapkin G.Yu., Ivailov A.Yu., Kucherov A.G., Tovmasyan A.S. et al. Age features of the vascular organization of the adenoid tissue. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphological Newsletter*. 2017;25(2):32–36. (In Russ.) Available at: <https://www.morpholetter.com/jour/article/view/24>.
23. Francis D.O., Fonnesebeck C., Sathe N., McPheeters M., Krishnaswami S., Chinnadurai S. Postoperative Bleeding and Associated Utilization following Tonsillectomy in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(3):442–455. <https://doi.org/10.1177/0194599816683915>.
24. Drozdova M.V., Maltseva G.S., Tyrnova E.V. Preoperative screening for the hemostatic system in ENT surgery in children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(2):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198402118>.
25. Khaldin A.A., Nasyrova E.I. The possibility of using immunomodulators for treatment of herpes virus diseases from the viewpoint of immunopathogenesis of infectious processes. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2018;17(5):134–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201817051134>.
26. Tyrnova E.V., Maltseva G.S. Methods of clinical biochemistry in the diagnosis of chronic tonsillitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2005;(4):108–111. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36400752>.
27. Simark-Mattsson C., Dahlgren U., Roos K. CD4+CD25+ T lymphocytes in human tonsils suppress the proliferation of CD4+CD25- tonsil cells. *Scand J Immunol*. 2002;55(6):606–611. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.2002.01095.x>.
28. Vavilova V.P., Abramov-Sommariva D., Steindl H., Wonnemann M., Ryzhova E.G., Rusova T.V. et al. Clinical effectiveness and tolerability of Tonsilgon® N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia. *RMJ*. 2017;(5):350–358. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Klinicheskaya-effektivnost-i-perenosimosty-preparata-Tonzilgon-N-pri-lechenii-recidiviruyuschih-infekciy-verhnih-dyhatelnyh-putej-u-detey-neintervencionnoe-issledovanie-v-Rossii/>.
29. Drozdova M.V., Ryazantsev S.V. The experience of administration of the preparation tonsilgon n in treatment of chronic tonsillitis in sickly children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2016;(5):120–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-5-120-125>.
30. Gurov A.V., Yushkina M.A. Opportunities of Tonsilgon® N use in complex treatment of chronic tonsillitis. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):20–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.11.000027>.

Информация об авторах:

Преображенская Юлия Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отдела диагностики и лечения нарушений слуха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Дроздова Марина Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; drozdova1504@yandex.ru

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель директора по научно-координационной работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; 3162852@mail.ru

Information about the authors:

Yuliya S. Preobrazhenskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Diagnostics and Treatment of Hearing Disorders, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Marina V. Drozdova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; drozdova1504@yandex.ru

Sergey V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Director for Scientific and Coordination Work, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; 3162852@mail.ru

Эффективность азоксимера бромид в терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией среднетяжелого и тяжелого течения

С.К. Зырянов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>, zyryanov_sk@rudn.university

О.И. Бутранова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>, butranova-oi@rudn.ru

А.В. Ершов^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>, salavatprof@mail.ru

З.Ш. Манасова³, <https://orcid.org/0000-0002-3003-4362>, zmasanova@yandex.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

³ Первый Московский государственный Медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 127994, Россия, Москва, Рахмановский пер, д. 3

⁴ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии; 107031, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 25, корп. 2

Резюме

Введение. Широкое распространение внебольничной пневмонии и высокий уровень осложнений в случае ее тяжелого течения делают актуальным поиск новых фармакотерапевтических инструментов, способных повысить эффективность стандартных схем ведения пациентов. Высокий уровень выраженности воспалительных реакций лежит в основе высокого риска септических осложнений пневмонии наравне с нарушениями в иммунном ответе.

Цель – оценить эффективность включения азоксимера бромид в комплексную схему терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией среднетяжелого и тяжелого течения.

Материалы и методы. Открытое рандомизированное проспективное исследование в параллельных группах для сравнения эффективности включения азоксимера бромид в комплексную терапию госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией среднетяжелого и тяжелого течения было проведено на базе Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии. Исследуемая группа – 30 пациентов, группа сравнения – 37. Исходные характеристики были сопоставимы в обеих группах.

Результаты. Включение азоксимера бромид в комплексное лечение пациентов с внебольничной пневмонией способствовало достоверному снижению длительности госпитализации (Me (LQ; HQ): 9 (8; 10) дней для исследуемой группы и 13 (10; 14) дней для группы сравнения, ($p = 0,000078$), длительности пребывания в ОРИТ (Me (LQ; HQ): 2 суток (1,5; 2,5) и 5 суток (5,0; 6,0) соответственно ($p = 0,00001$), длительности фебрильной лихорадки $5 (\pm 0,6)$ суток против $10 (\pm 1,2)$ суток ($p = 0,0000$), частоты развития острой дыхательной недостаточности (13,33% в 1-й группе против 37,84% во 2-й группе, $p = 0,024$) и септического шока (10% в 1-й группе против 32,43% во 2-й группе, $p = 0,0285$).

Выводы. Включение азоксимера бромид в стандартную схему терапии пациентов с внебольничной пневмонией позволило сократить длительность госпитализации, длительность пребывания в ОРИТ, длительность фебрильной лихорадки, частоту развития септического шока и дыхательной недостаточности. Возможные механизмы могут включать снижение выраженности воспалительных реакций и оптимизацию иммунного ответа организма пациента на инфекционный процесс.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, азоксимера бромид, длительность госпитализации, септические осложнения

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И., Ершов А.В., Манасова З.Ш. Эффективность азоксимера бромид в терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией среднетяжелого и тяжелого течения. *Медицинский совет.* 2021;(18):106–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-106-117>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of azoximer bromide in the treatment of hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>, zyryanov_sk@rudn.university

Olga I. Butranova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>, butranova-oi@rudn.ru

Anton V. Ershov^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>, salavatprof@mail.ru

Zaripat Sh. Manasova³, <https://orcid.org/0000-0002-3003-4362>, zmasanova@yandex.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklay St., Moscow, 117198, Russia

² City Clinical Hospital No.24; 10, Piscovaya St., Moscow, 127015, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Rakhmanovskiy lane, Moscow, 119991, Russia

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation; 25, Bldg. 2, Petrovka St., Moscow, 107031, Russia

Abstract

Introduction. The high incidence of community-acquired pneumonia and the high complication rates in the cases of severe pneumonia actualize the search for new pharmacotherapy tools to improve the effectiveness of standard patient management regimens. A high level of severe inflammatory response underlies the high risk for developing septic complications of pneumonia, along with impaired immune responses.

The aim is to evaluate the efficacy of azoximer bromide introduction in the combination therapy regimen for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia.

Materials and methods. A prospective, open label, parallel group, randomized study comparing the efficacy of azoximer bromide introduction in the combination therapy of hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia was conducted at the premises of Federal Scientific and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation. 30 patients were included in the study group and 37 patients in the comparator group. The baseline characteristics were comparable in both groups.

Results. The azoximer bromide introduction in the combination therapy of patients with community-acquired pneumonia led to a statistically significant reduction in the duration of hospital stay (Me (LQ; HQ): 9 (8; 10) days for the study group and 13 (10; 14) days for the comparator group, ($p = 0.000078$), duration of ICU stay (Me (LQ; HQ) 2 days (1.5; 2.5) and 5 days (5.0; 6.0), respectively, ($p = 0.00001$), the duration of febrile fever $5 (\pm 0.6)$ days versus $10 (\pm 1.2)$ days ($p = 0.0000$), the incidence of acute respiratory failure (13.33% in group 1 versus 37.84% in group 2, $p = 0.024$) and septic shock (10% in group 1 versus 32.43% in group 2, $p = 0.0285$).

Conclusions. The azoximer bromide introduction in the standard therapy regimen for patients with community-acquired pneumonia allowed to reduce the duration of hospital stay, the duration of ICU stay, the length of febrile fever, the incidence of septic shock and respiratory failure. The possible mechanisms of action may include a reduction of the severe inflammatory reactions and an optimization of the patient's immune response to the infectious process.

Keywords: community-acquired pneumonia, azoximer bromide, duration of hospital stay, septic complications

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I., Ershov A.V., Manasova Z.Sh. Efficacy of azoximer bromide in the treatment of hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):106–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-106-117>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции нижних дыхательных путей относятся к наиболее распространенным заболеваниям, которые поражают любые возрастные категории и сопровождаются высоким уровнем госпитализаций. По данным обзора 61 исследования, проведенного в 2013 г., заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) у взрослых составляет в среднем от 1,07 до 1,2 на 1000 человеко-лет и от 1,54 до 1,7 на 1000 человек [1]. По результатам ретроспективного когортного исследования (анализ базы данных 3,21 млн человек старше 16 лет, Германия, 2021 г.), было обнаружено, что общая заболеваемость ВП для взрослых ≥ 18 лет составила 1054 случая на 100000 человеко-лет наблюдения (95% ДИ: 1043–1066) [2]. По данным национального наблюдательного исследования, осуществленного во Франции, было установлено, что ежегодная заболеваемость ВП составляет 4,7 на 1000 человек в возрасте старше 18 лет и 6,7 на 1000 человек в возрасте старше 65 лет [3]. Для стран Латинской Америки показатели заболеваемости ВП находятся в пределах от 1,76 до 7,03 на 1000 человеко-лет [4]. Потребность в госпитализации возрастает у пациентов с ВП старше 65 лет, что подтверждается результатами систематического обзора, включившего в финальный анализ 41 исследование. Для пациентов с ВП моложе 65 лет частота госпитализации варьировалась от 89 до 1920 на 100000 человеко-лет со средним значением 391 (стандартное отклонение, SD = 448) и медианным значением = 210 (межквартильный размах, IQR = 150, 363). Среди пациентов старше 65 лет частота варьировалась от 847 до 6220 на 100000 человеко-лет со средним значением = 2039 (SD = 958) и медианным значением = 1960 (IQR = 1409, 2331) [5]. Этиотропная терапия

является основой ведения пациентов с пневмониями. Выбор антибактериального препарата зависит от степени тяжести пневмонии и включает прежде всего бета-лактамы (амоксциллин/амоксиклав, клавуланат, ампициллин/ампициллин, сульбактам, цефотаксим, цефтаролин, цефтриаксон), фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), либо макролиды; модификация режимов происходит при определении высокорезистентных возбудителей, таких как *Pseudomonas aeruginosa* или MRSA (метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*) [6].

Несмотря на широкий спектр антибактериальных препаратов, предназначенных как для эмпирической терапии ВП, так и для терапии, основанной на результатах микробиологических исследований, 100% эффективности в ведении пациентов с пневмонией достичь не удастся. Оптимальный ответ на терапию (излечение) пациентов с пневмонией изучался в мета-анализе G.S. Tansarli et al., опубликованном в 2018 г. Для пациентов, получавших короткие курсы антибиотикотерапии, доля клинического излечения составила 89,4%, для пациентов, получавших длительные курсы (более 7 дней), – 90% (результаты объединенного анализа 18 клинических исследований, 4069 пациентов, OR = 0,99 (95% ДИ: 0,97–1,01) [7]. Воспаление легких характеризуются высоким уровнем летальности. В США, по данным на 30.09.2021, число смертей от пневмоний (без учета пациентов с COVID-19) достигает почти 12% от общего числа смертей¹. Согласно результатам анализа общего массива данных, полученных из стран Евросоюза (ЕС), средний показатель летальности для пациентов с пневмонией в ЕС составляет 19,8/100000 и 6,9/100000 для мужчин

¹ Number of deaths involving coronavirus disease 2019 (COVID-19), pneumonia, and influenza in the U.S. as of November 5, 2021. Statista. Health, Pharma & Medtech. <https://www.statista.com/statistics/1113051/number-reported-deaths-from-covid-pneumonia-and-flu-us>.

и женщин соответственно [8]. Сохранение лидирующих позиций инфекций дыхательных путей в целом и пневмонии в частности в структуре заболеваемости и смертности оставляет открытым вопрос поиска путей оптимизации ведения данной категории пациентов. Среди выявленных факторов риска тяжелой ВП установлены нарушения как местного, так и системного иммунитета (гиперцитокинемия и нарушение иммунной регуляции у пациентов с тяжелой ВП) [9]. В исследованиях определена роль недостаточности активации комплемента по пути фиколина 3 в развитии рецидивирующих тяжелых гнойных инфекций, преимущественно в легких, и связь между дефицитом антител (количественным или функциональным) и риском тяжелых бактериальных инфекций [10]. Оценка уровней иммуноглобулинов (Ig) у пациентов с ВП обнаружила их тотальное снижение в сравнении с уровнями здоровых добровольцев, а также прогностическое значение для предсказания тяжести течения и потребности в госпитализации. Наибольшее снижение было отмечено для общего IgG и IgG2 [11]. Выявленные нарушения иммунитета у пациентов с пневмониями могут служить основой для расширения спектра фармакотерапевтических инструментов, направленных на достижения оптимальных результатов лечения. Несмотря на отсутствие в клинических рекомендациях позиции о применении иммуномодуляторов у пациентов с ВП, данный вопрос является актуальной темой клинических исследований. D Trabattoni et al. в исследовании, проведенном в 2017 г., получили обнадеживающие результаты по включению в стандартные схемы антибиотикотерапии взрослых пациентов с ВП синтетического дипептида пидотимода: результаты продемонстрировали повышение эффективности антибиотикотерапии и снижение уровня провоспалительных цитокинов [12]. Апостериорный подгрупповой анализ включения в терапию пациентов с тяжелой формой ВП препарата поликлональных антител человека (тримодулина) обнаружил значительное снижение общей смертности, в сравнении с плацебо у пациентов с исходно высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), с низким уровнем IgM, либо с комбинацией этих параметров [13].

Цель исследования – оценить эффективность включения азоксимера бромид (Полиоксидоний®) в комплексную схему терапии госпитализированных пациентов с ВП среднетяжелого и тяжелого течения.

Азоксимера бромид (АЗБ) является одним из наиболее изученных и широко применяемых в практике российского здравоохранения иммуномодулятором [14]. Механизм действия АЗБ является комплексным и включает активацию как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета. АЗБ способствует дозозависимому повышению внутриклеточного киллинга фагоцитами крови [15], приводит к повышению содержания IgG [16]. Современные данные обнаружили способность АЗБ безопасно увеличивать пролиферацию Т-клеток *in vitro*, увеличивать экспансию как незрелых, так и зрелых дендритных клеток (ДК), стимулировать экспрессию нескольких костимулирующих молекул ДК, вызывая пролиферацию аллогенных Т-клеток. АЗБ не оказывал токсического действия на NK-клетки в дозах до 100 мкг, не влиял на активацию, созревание и цитотоксичность,

но способствовал усилению их дегрануляции [17]. Применение АЗБ демонстрирует выраженный иммуномодулирующий эффект и сопровождается высоким профилем безопасности, что подтверждается исследованиями с участием как взрослых, так и детей [16, 18, 19]. Данные характеристики АЗБ делают его привлекательным инструментом для повышения эффективности ведения пациентов с ВП.

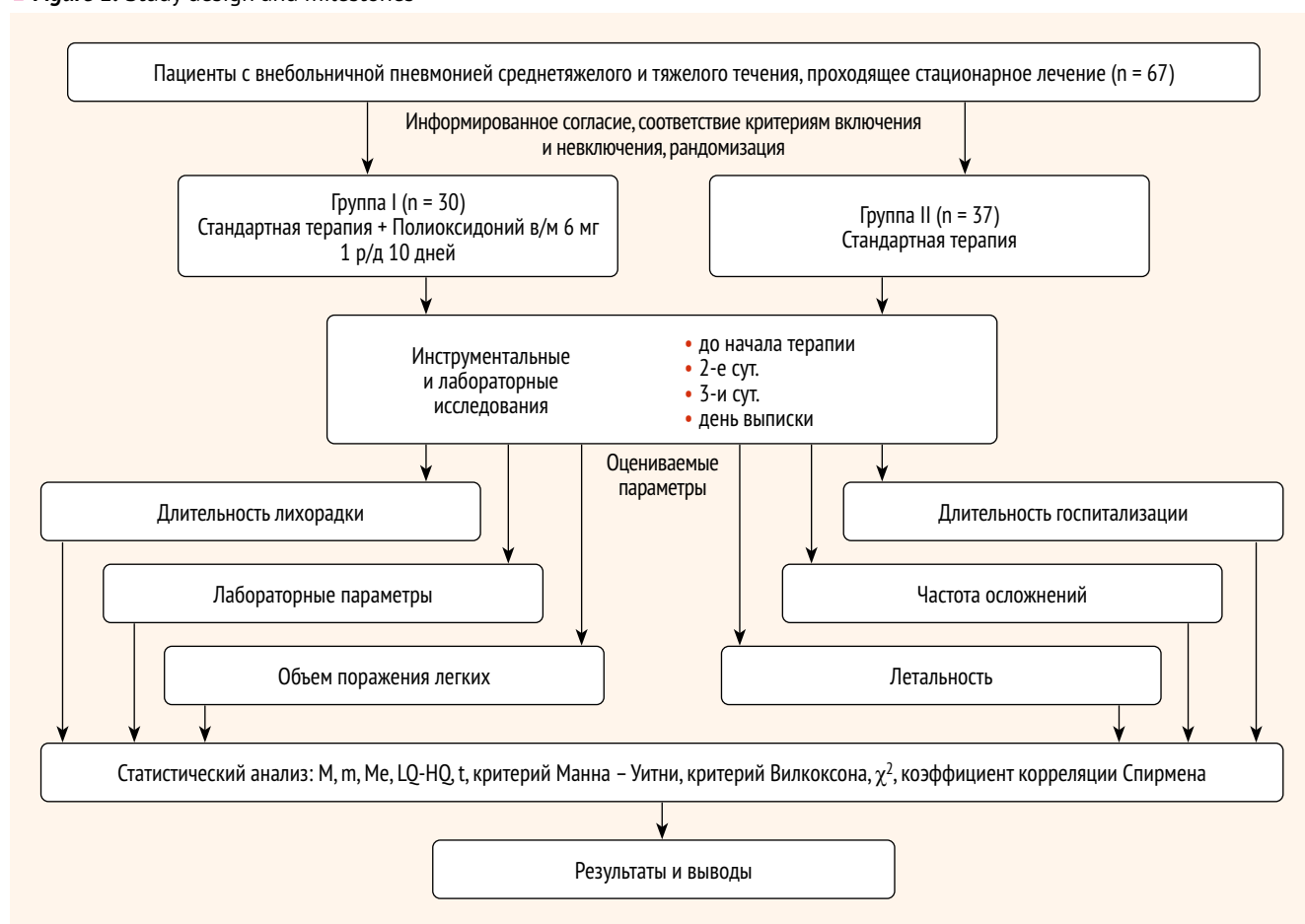
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и исследуемая популяция

На базе Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитации было проведено открытое рандомизированное проспективное исследование в параллельных группах для сравнения эффективности включения Полиоксидония в комплексную терапию госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией среднетяжелого и тяжелого течения. Исследование проводилось в соответствии со всеми применимыми законами и нормативными актами, включая Рекомендации Международного совета по гармонизации надлежащей клинической практики (ICH-GCP) и этические принципы, регламентируемые Хельсинкской декларацией. Каждый участник исследования подписал форму информированного согласия, содержащую информацию о целях и задачах настоящего исследования, о правах и обязанностях пациента и был ознакомлен с информационным листком пациента. Исследование носило наблюдательный характер и включало пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, госпитализированных в стационар в период с 30.09.2020 г. по 19.11.2020 г. Назначение Полиоксидония лечащим врачом происходило в рамках рутинной клинической практики согласно показанию «острые вирусные, бактериальные инфекции нижних дыхательных путей» и в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Схема исследования представлена на *рис. 1*.

Пациенты (мужчины и небеременные женщины с установленным диагнозом «внебольничная пневмония среднетяжелого и тяжелого течения» на основании клинических рекомендаций РРО и МАКМАХ 2019 г., данных шкал CURB/CRB-65 и индекса тяжести пневмонии/шкалы PORT) соответствовали таким критериям включения, как возраст от 18 до 75 лет, отсутствие антибактериальной, противовирусной терапии и приема глюкокортикостероидов в течение 90 дней, предшествовавших госпитализации. Все пациенты проходили процедуру рандомизации (метод генерации случайных чисел, программа SPSS Statistics 14.0), по итогам которой было сформировано две группы: исследуемая (I группа: стандартная терапия + Полиоксидоний 6 мг 1 раз в день внутримышечно, 10 дней) и контрольная (II группа: стандартная терапия). Стандартная терапия определялась лечащим врачом согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с внебольничной пневмонией (проект РРО, МАКМАХ – 2018 г.) [20, 21] и стандартам (протоколам) оказания медицинской помощи пациентам с внебольничной пневмонией Министерства здравоохранения РФ. Пациенты с ВП средней степени тяжести без хронической сопутствующей патологии получали цефтри-

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования и основные этапы
● **Figure 1.** Study design and milestones



аксон, пациенты с хронической сопутствующей патологией – левофлоксацин, пациенты с тяжелой ВП (согласно данным шкал CURB/CRB-65, PORT) – комбинацию цефтриаксон + левофлоксацин. Муколитическая терапия включала бромгексин, при лихорадке назначался парацетамол (500 мг), при необходимости врачом принималось решение о проведении дезинтоксикационной терапии (внутривенное введение растворов кристаллоидов).

Пациенты не включались в исследование в следующих случаях: положительный тест ПЦР по выявлению SARS-CoV-2, наличие туберкулеза, онкопатологии, первичные иммунодефициты, системные заболевания соединительной ткани, острая и хроническая почечная недостаточность, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, беременность и лактация, осложнения пневмонии на момент поступления (плеврит, абсцесс легкого, эмпиема плевры, обструкция, эндокардит, перикардит, менингит, отек легких, сепсис), непереносимость исследуемого препарата, прием цитостатиков, иммуномодуляторов за исключением исследуемого препарата.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с использованием программы SPSS Statistics 14.0. Определялись основные статистические характеристики изучаемых параметров (среднее, медиана (Me), квартили (LQ; HQ), дисперсия,

стандартное отклонение, стандартная ошибка), проводился тест на нормальность распределения (Shapiro-Wilk W-test). При уровне статистической значимости менее 0,05 распределение оценивали как отличающееся от нормального. Использовались непараметрические методы анализа (критерий Манна-Уитни). Для категориальных переменных были построены таблицы сопряженности и применен Хи-квадрат (χ^2). При частотах меньше 10 использовался χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. При ожидаемых частотах меньше 5 дополнительно использовался двусторонний точный критерий Фишера. Данные критерии использовали для сравнения динамики выписки пациентов в группах. Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики всех рандомизированных пациентов представлены в *табл. 1*. 47,8% пациентов относилось к женскому полу, 100 % принадлежали к европеоидной расе. Средний возраст пациентов составил $46,3 \pm 17,7$ лет, средняя масса тела – $69,5 \pm 8,9$ кг, средний рост – $179 \pm 8,5$ см, средний индекс массы тела – $21,6 \pm 3,2$ кг/м². Обе группы исследования были сопоставимы по демографическим и другим исходным характеристикам (*табл. 1*).

● **Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов
● **Table 1.** Baseline characteristics of patients

Показатель	Группа I (n = 30) Me (LQ; HQ) или n (%)	Группа II (n = 37) Me (LQ; HQ) или n (%)	p
Возраст, лет	45,1 (26,9; 57,7)	52,2 (27,9; 60,7)	0,34
Рост, см	182 (172,1; 187,8)	180,1 (170,9; 185,9)	0,81
Масса, кг	68,8 (60,0; 76,5)	71,0 (62,3; 79,2)	0,55
Индекс массы тела, кг/м ²	21,5 (19,9; 22,4)	21,6 (19,6; 24,4)	0,64
Пол: Мужчины Женщины	15 (50) 15 (50)	20 (54,1) 17 (45,9)	0,74 0,74
Значение шкалы PORT при поступлении	110,5 (98;121)	103 (96; 110)	0,06
Значение шкалы CURB-65 при поступлении	3 (3; 4)	3 (3; 4)	0,78
Значение шкалы CRB-65 при поступлении	2 (2; 3)	3 (2; 3)	0,52

Исследуемая группа и группа контроля были сопоставимы по профилю предшествующих и сопутствующих заболеваний, а также по характеру предшествующей и сопутствующей терапии. Лидирующим возбудителем ВП по данным бактериального посева мокроты являлся *S. pneumoniae* (40,0% в I группе и 37,8% во II группе).

Оценка клинической эффективности

В качестве первичных показателей эффективности определяли длительность госпитализации и фебрильной лихорадки. Средняя длительность госпитализации в I группе составила 9,65 дней, во II группе – 12,61 дней (Me (LQ; HQ): 9 (8; 10) и 13 (10; 14) дней соответственно ($p = 0,000078$). Анализ динамики выписки пациентов

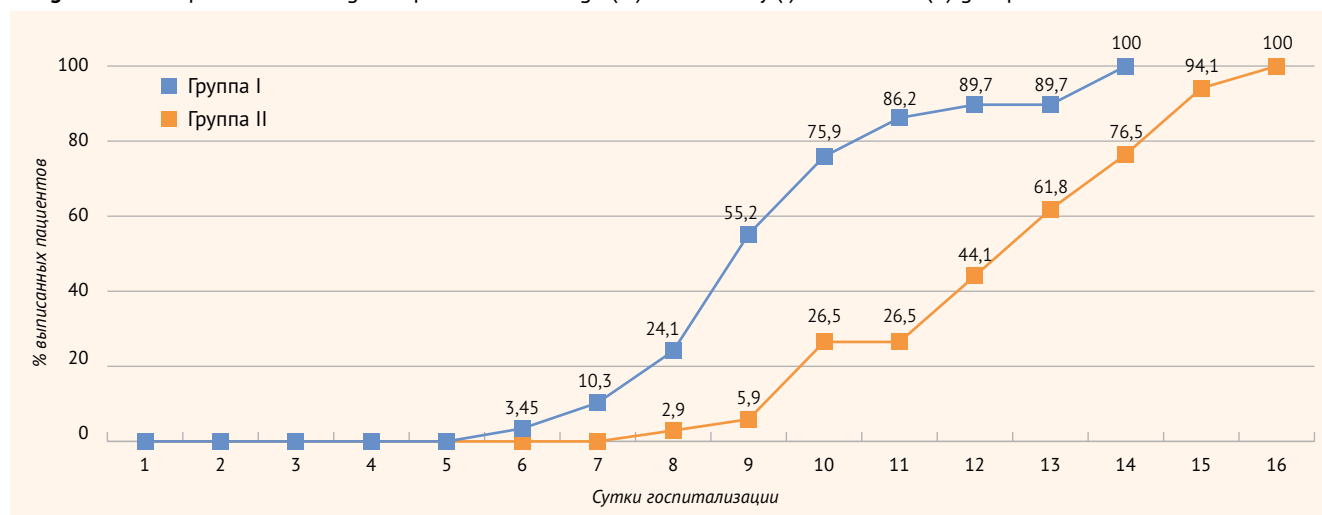
обнаружил достоверное лидерство I группы, начиная с 8 суток госпитализации (выписано 24,1% пациентов в I группе против 2,9% во II группе, $p = 0,02$). 100% пациентов в I группе было выписано на 14-е сутки, во II группе – на 16-е сутки. Сравнительная динамика выписки пациентов (%) в исследуемой и контрольной группах представлена на рис. 2.

Сравнительный анализ данных динамики температуры пациентов (измерения в 8:00, 14:00 и 20:00 ч) в I и II группах позволили выявить значительное снижение длительности умеренной лихорадки (Me (LQ; HQ): 6 (6; 6) суток в I группе против 11 (9; 12) суток во II группе, $p = 0,0000001$). Динамика медианных значений температуры тела пациентов в I и II группах представлена на рис. 3.

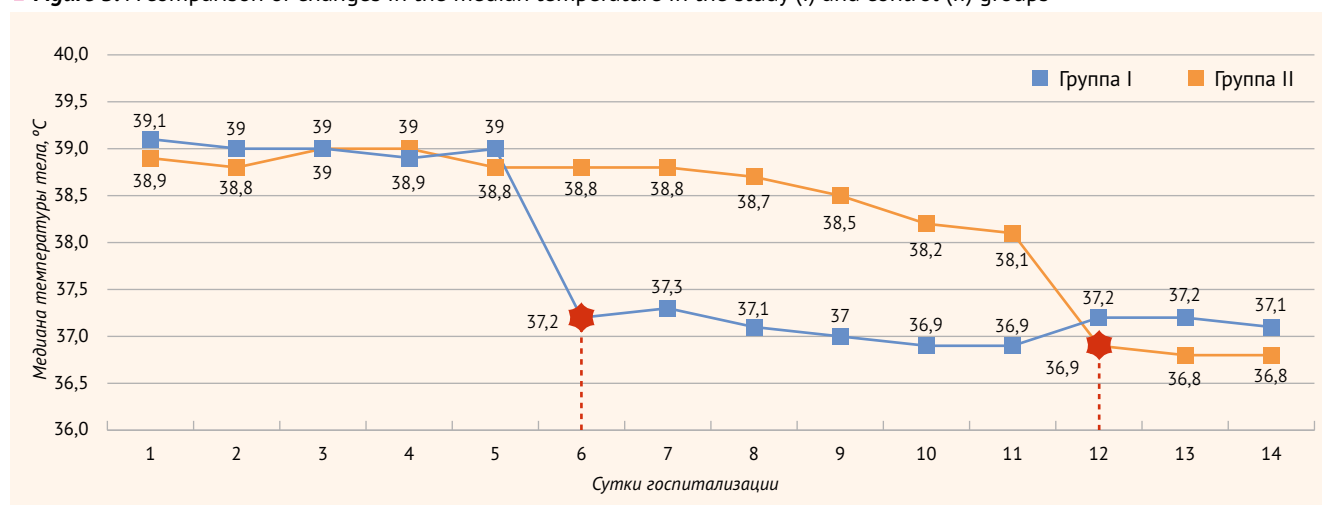
Следующий оцениваемый параметр эффективности – потребность в терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и ее длительность. В рамках исследования лечение в ОРИТ потребовалось 12 пациентам (4 из I группы и 8 из II группы). Длительность пребывания выживших пациентов I группы в ОРИТ была достоверно ниже (в 2,5 раза) в сравнении со II группой. Медианное значение для I группы составило 2 суток (1,5; 2,5), для II группы – 5 суток (5,0; 6,0), $p = 0,00001$, данные приведены в табл. 2.

Оценка параметров эмпирической антибиотикотерапии позволила выявить отсутствие значимых различий между I и II группами (табл. 3). Пациентам обеих групп исходно были назначены парентеральные антибиотики (фторхинолон левофлоксацин и, реже, цефалоспорины цефтриаксон). Частота использования монотерапии в группах была сопоставимой, соотношение назначений левофлоксацина и цефтриаксона составляло около 7:3. Три пациента в I группе и четыре пациента во II группе получали рифампицин в связи с выявлением *Legionella spp.* У двух пациентов в I группе и одного пациента во II группе в связи с определением *H. influenzae* была произведена замена антибиотика (отмена цефтриаксона и назначение левофлоксацина). Перевод пациентов на пероральный прием антибактериальных препаратов был отмечен

● **Рисунок 2.** Сравнительная динамика выписки пациентов (%) в исследуемой (I) и контрольной (II) группах
● **Figure 2.** A comparison of changes in patients' discharge (%) in the study (I) and control (II) groups



- **Рисунок 3.** Сравнительная динамика медианы температуры в исследуемой (I) и контрольной (II) группах
- **Figure 3.** A comparison of changes in the median temperature in the study (I) and control (II) groups



- **Таблица 2.** Сравнительные показатели пребывания в ОРИТ для пациентов исследуемой (I) и контрольной групп (II), Ме (LQ; HQ)
- **Table 2.** Comparative indicators of ICU stay for patients of the study (I) and control groups (II), Me (LQ; HQ)

Параметр	Группа	Группа I (n = 30)	Группа II (n = 37)	Критерий	p
Число переведенных в ОРИТ, чел (% от общего количества пациентов в группе)		4 (13,3%)	8 (21,6%)	χ^2 с поправкой Йетса	0,56
Число умерших, чел (% от переведенных в ОРИТ)		1 (25,0%)	3 (37,5%)	χ^2 с поправкой Йетса	0,83
Медиана длительности лечения в условиях ОРИТ у выживших, дни		2,0 (1,5; 2,5)	5,0 (5,0; 6,0)	Манна-Уитни	0,00001
Доля периода лечения в ОРИТ у переведенных в ОРИТ от общей длительности госпитализации у выживших		14,0% (10%; 20%)	33,0% (30,0%; 40,0%)	Манна-Уитни	0,17

- **Таблица 3.** Параметры антибиотикотерапии в исследуемой (I) и контрольной группах (II), Ме (LQ; HQ)
- **Table 3.** Antibiotic therapy parameters in the study (I) and control groups (II), Me (LQ; HQ)

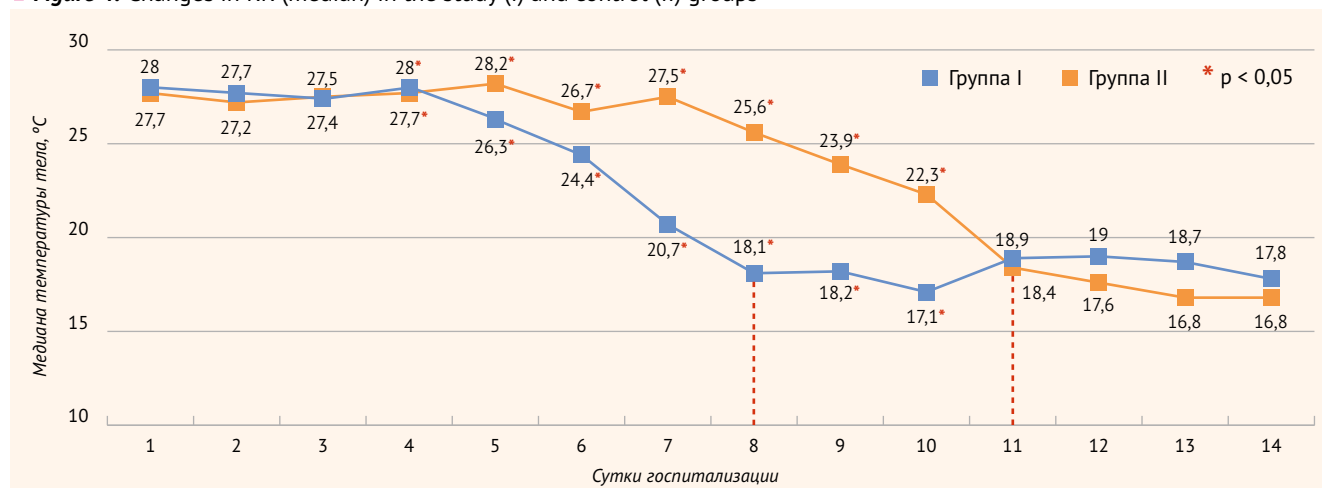
Параметр	Группа	Группа I (n = 30)	Группа II (n = 37)	Критерий	p
Левифлоксацин		22 (73,3%)	26 (70,3%)	χ^2	0,78
Цефтриаксон		8 (26,7%)	11 (29,7%)	χ^2	0,78
Назначение двух антибиотиков одновременно, абс. (%)		3 (10,3%)	4 (11,8%)	Критерий Фишера	1,0
Доля замены антибиотика, абс. (%)		2 (6,9%)	1 (2,9%)	Фишера	0,58
Сутки перевода на пероральные антибиотики		7,0 (6,0; 8,0)	11,0 (9,0; 12,0)	Манна – Уитни	0,00001

в I группе в значительно более ранние сроки, в сравнении со II группой (Ме (LQ; HQ): 7,0 (6,0; 8,0) суток против 11,0 (9,0; 12,0) суток, $p = 0,00001$) и осуществлялся при достижении всех нижеуказанных критериев:

- снижение температуры тела $\leq 37,8$ °C при двух измерениях с интервалом 8 ч;
- отсутствие нарушений сознания;
- частота дыхания ≤ 24 /мин;
- частота сердечных сокращений ≤ 100 /мин;
- систолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.;
- $SpO_2 > 90\%$ или $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. (артериальная кровь);
- отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ.

Оценка частоты дыхательных движений (ЧДД) в I и II группах продемонстрировала более ранние сроки нормализации данного параметра для пациентов исследуемой группы: 8-е сутки против 11-х суток в группе сравнения (рис. 4). Показатели ЧДД (медиана) были достоверно ниже в I группе с 5 по 10 сутки госпитализации ($p < 0,05$). Подтверждением улучшения дыхательной функции, начиная с 5 суток, у пациентов I группы является достоверно более высокий показатель сатурации крови кислородом (SpO_2 , %) в данный период (5-е сутки, Ме (LQ; HQ): 91,7 (90,5; 94,3) в I группе против 89,0 (87,0; 91,4) во II группе, $p = 0,001062$; 8-е сутки, Ме (LQ; HQ): 94,9 (93,7; 95,4) против

● **Рисунок 4.** Динамика ЧДД (медианное значение) в исследуемой (I) и контрольной (II) группах
● **Figure 4.** Changes in RR (median) in the study (I) and control (II) groups



● **Таблица 4.** Сравнительные показатели частоты развития осложнений пневмонии и летального исхода в исследуемой (I) и контрольной (II) группах
● **Table 4.** Comparative indicators of the incidence of pneumonia complications and death in the study (I) and control (II) groups

Показатель	Летальный исход	Экссудативный плеврит	Острая дыхательная недостаточность	Септический шок	Перикардит	Эмпиема плевры
I группа						
%	3,33%	33,33%	13,33%	10,00%	10,00%	10,00%
Срок развития (сутки, Ме (LQ; HQ))	3 (1 случай)	2,0 (2,0; 2,0)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,5; 3,5)	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (4,0; 4,5)
II группа						
%	8,11%	51,35%	37,84%	32,43%	18,92%	10,81%
Срок развития (сутки, Ме (LQ; HQ))	5,0 (3,5; 6,0)	2,0 (2,0; 2,0)	3,0 (3,0; 4,75)	3,0 (3,0; 4,25)	6,0 (4,5; 7,5)	2,5 (2,0; 3,0)
p*	0,62 (использован критерий Фишера)	0,14	0,024	0,0285	0,31	0,91
p**	1,0	0,63	0,31	0,47	0,09	0,034

*сравнение по частоте осложнений, критерий χ^2 ; ** сравнение по дням развития, критерий Манна – Уитни

93,2 (90,1; 94,5) соответственно, $p = 0,003126$). В прочие периоды наблюдения значимых отличий SpO_2 между группами не было выявлено.

Анализ частоты развития осложнений пневмонии обнаружил достоверно более низкий уровень в исследуемой группе для таких состояний, как острая дыхательная недостаточность (13,33% в I группе против 37,84% во II группе, $p = 0,024$) и септический шок (10% в I группе против 32,43% во II группе, $p = 0,0285$). В отношении таких осложнений, как экссудативный плеврит, перикардит и эмпиема плевры достоверных отличий обнаружено не было, несмотря на более низкие показатели в I группе (табл. 4). Частота летальных исходов в исследуемой группе составила 3,33% ($n = 1$) против 8,11% во II группе.

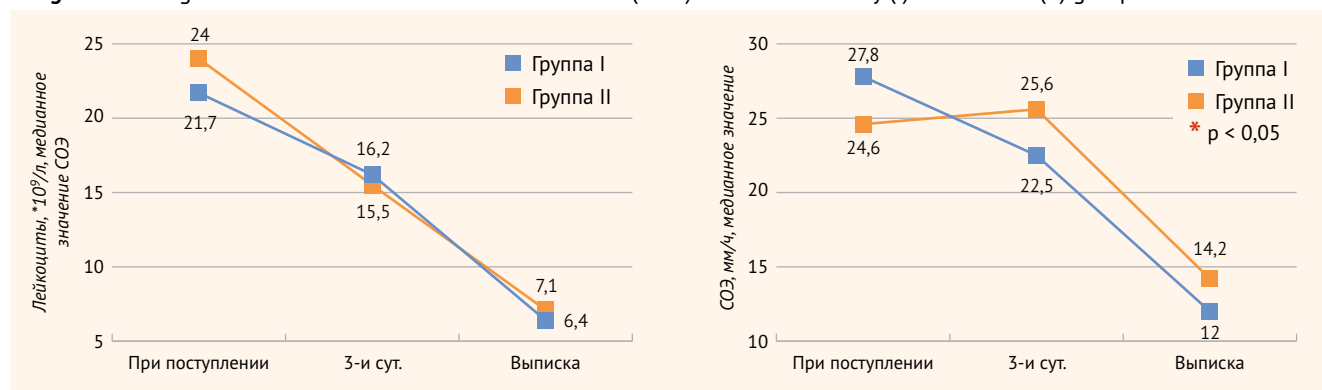
Нежелательных лекарственных реакций, связанных с приемом препаратов в рамках наблюдательного исследования, отмечено не было. Летальные исходы в обеих группах являлись следствием тяжести течения основного заболевания.

Оценка лабораторных параметров

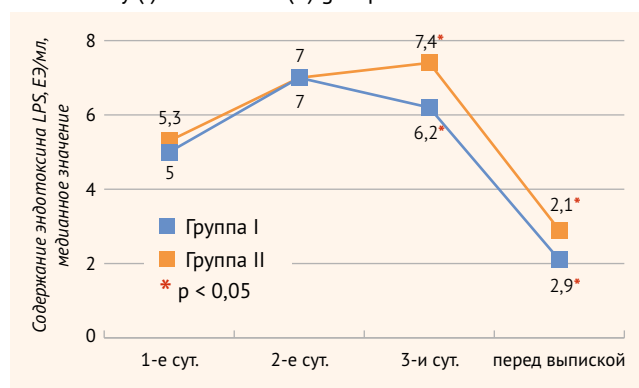
Вторичные показатели эффективности включали анализ лабораторных параметров, свидетельствующих о выраженности воспаления и демонстрирующих характеристики иммунного ответа пациентов.

Данные лабораторной диагностики (ОАК, ОАМ, БАК) свидетельствовали об отсутствии значимых отличий большинства параметров между исследуемой (I) и контрольной группами (II) как исходно, так и в динамике. Достоверно более низкое значение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в I группе было отмечено на 3-и сутки (Ме, (LQ; HQ): 22,5 (20,8; 25,4) мм/ч против 25,6 (22,3; 28,7) мм/ч для II группы, $p = 0,041211$). Оценка динамики скорости оседания эритроцитов (СОЭ) перед выпиской выявила более значимое снижение показателя по отношению к исходному для I группы в сравнении со II группой (56,8% против 42,3%). На момент выписки пациентов величина СОЭ была достоверно ниже в I группе в сравнении со II группой (Ме, (LQ; HQ): 12 (10; 13,5) мм/ч против 14,2 (12,4; 15,8) мм/ч,

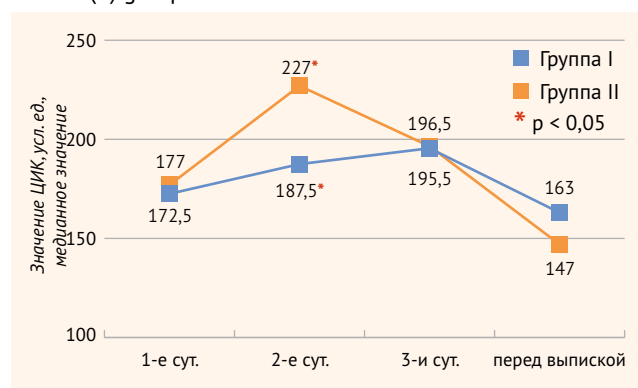
● **Рисунок 5.** Динамика медианных значений СОЭ и числа лейкоцитов крови в исследуемой (I) и контрольной (II) группах
 ● **Figure 5.** Changes in the median ESR and white blood cell (WBC) count in the study (I) and control (II) groups



● **Рисунок 6.** Динамика медианного значения содержания эндотоксина в крови исследуемой (I) и контрольной (II) групп
 ● **Figure 6.** Changes in the median blood endotoxin levels in the study (I) and control (II) groups



● **Рисунок 7.** Динамика медианного значения ЦИК в исследуемой (I) и контрольной (II) группах
 ● **Figure 7.** Changes in the median CIC in the study (I) and control (II) group



$p = 0,000327$) (рис. 5). Снижение содержания лейкоцитов на момент выписки в сравнении с исходным уровнем обнаружило практически идентичную динамику в обеих группах (снижение на 70,5% в I группе против 70,4% во II группе).

Исходное значение С-реактивного белка (СРБ) в крови не имело значимых различий в группах. На момент выписки более выраженное снижение СРБ было отмечено во II группе (8,6 (4,1; 12,0) против 14,4 (13,0; 16,1) в I группе, $p = 0,000000$). Это может быть связано со значительно более ранним периодом измерения данного показателя у пациентов I группы (Me (LQ; HQ): 9-е сутки (8,28; 10) против 13 (10; 14) во II группе, $p = 0,000078$).

Анализ показателей общего анализа мочи и биохимического анализа крови не выявили отличий между группами как исходно, так и в динамике.

Исходные показатели содержания эндотоксина (липолисахарид, LPS) в I и II группах были близкими (Me (LQ; HQ): 5,0 (4,5; 5,5) ЕЭ/мл против 5,3 (4,9; 5,8) ЕЭ/мл). Анализ динамики показателя обнаружил, что в I группе наиболее высокие значения наблюдались на 2-е сутки госпитализации, после чего отмечалось стойкое снижение. Во II группе рост отмечался в течение первых 3 суток госпитализации (рис. 6). На момент выписки пациентов достоверно более низкие показатели были продемонстрированы для I группы (Me (LQ; HQ): 2,1 (1,7; 2,6) ЕЭ/мл против 2,9 (2,3; 3,3) ЕЭ/мл, $p = 0,000050$).

Анализ динамики концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови обследованных обнаружил в I группе достоверное снижение показателя на вторые сутки госпитализации (Me (LQ; HQ): 187,5 (172; 203) усл. ед. против 227 (197; 260) усл. ед., $p = 0,000050$). В остальные периоды наблюдения достоверных отличий обнаружено не было (рис. 7).

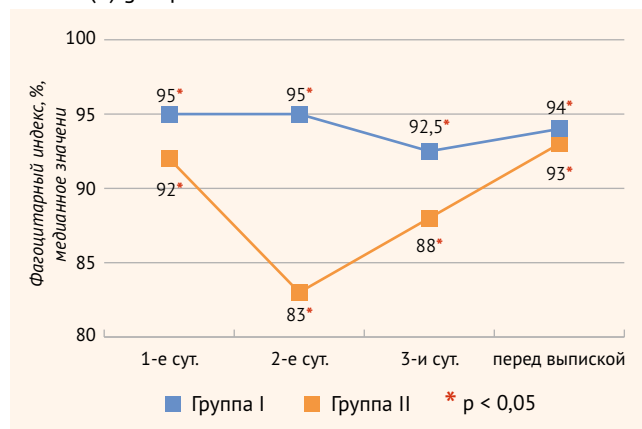
Оценка динамики уровня фагоцитоза в исследуемой группе и группе сравнения выявила достоверные отличия. Значения фагоцитарного индекса в I группе, как исходное, так и все последующие, достоверно превышали аналогичные показатели во II группе (рис. 8). В исследуемой группе наиболее значимое снижение ФИ было отмечено на 3-и сутки и составило 2,6% от исходной величины. В группе сравнения максимальное снижение отмечалось на 2-е сутки и составляло 9,8% от исходного. Таким образом, динамика ФИ позволила выявить стойкое сохранение показателей на высоком уровне в течение всего периода госпитализации в I группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Включение в стандартную схему терапии пациентов с ВП полиоксидония позволило достоверно снизить длительность госпитализации (разница медианных значений составила 4 суток). Медиана длительности госпитализации для группы стандартной терапии составила в нашем исследовании 13 суток. Это значительно меньше, чем

● **Рисунок 8.** Динамика медианного значения ФИ в исследуемой (I) и контрольной (II) группах

● **Figure 8.** Changes in the median PI in the study (I) and control (II) groups



продемонстрировано в работе A.P. Walden et al., где медиана составила 22 дня (IQR: 13; 40) [22], но больше, чем в большинстве исследований, включавших пациентов с ВП и обнаруживших величины около 10 суток [22, 23]. Снижение медианы длительности госпитализации в исследуемой группе на 4 суток предполагает значительное снижение стоимости болезни, что позволяет прогнозировать выраженный фармакоэкономический эффект. По данным С.М. Kozma et al., снижение длительности госпитализации пациента с ВП всего на одни сутки позволяет экономить от 2273 до 2319 долларов США [24].

Принципиально значимым параметром, отличавшим исследуемую группу, являлась достоверно меньшая длительность пребывания пациентов в ОРИТ (Me (LQ; HQ): 2,0 (1,5; 2,5) суток для I группы и 5,0 (5,0; 6,0) суток для II группы, $p = 0,00001$). Полученное значение медианы для группы сравнения (5 суток) совпадает с опубликованными данными E. Tellioğlu et al. (медиана длительности пребывания в отделении интенсивной терапии для пациентов с ВП – 5 суток в сезон гриппа ($n = 172$) и 6 суток вне сезона ($n = 197$) [25] и H. Ostermann et al. (многоцентровое исследование REACH, медиана составила 6 суток для пациентов с ВП) [26]. Значительно большая длительность нахождения в отделении интенсивной терапии была продемонстрирована в работе A.P. Walden et al. (многоцентровое исследование (17 стран, $n = 1166$), медиана длительности пребывания в ИТ составила 11 дней для пациентов с ВП (IQR: 6; 23) [27]. В сравнении с опубликованными данными, значительное сокращение пребывания в ОРИТ пациентов, получавших полиоксидоний в дополнение к стандартной схеме (Me = 2 суток), может служить основой положительного прогноза в отношении летальности на разных сроках [28]. Клиническая эффективность включения полиоксидония также подтверждается данными о достоверно более низкой частоте развития осложнений пневмонии в исследуемой группе. Согласно опубликованным данным, низкая частота развития осложнений ВП сопровождается более низким уровнем 30-дневной летальности (24% для пациентов с осложнениями против 11% для пациентов без осложнений), что было продемонстрировано в работе G. Mbata et al. [29].

В нашем исследовании госпитальная летальность в исследуемой группе составила 3,33% (1 пациент умер на 3-и сутки госпитализации), в группе сравнения – 8,11% (медиана срока развития – 5-е сутки). По данным исследования M. Kolditz et al., опубликованном в 2017 г., в течение 72 ч с момента госпитализации умирает до 2,4% пациентов с ВП [30]. В целом для госпитализированных пациентов показатель летальности варьирует в зависимости от исследования: от 2% для госпитализированных пациентов с ВП в США [31] до 17,2% по данным масштабного когортного исследования, проведенном в Германии в 2016 г. [32]. Полученные нами результаты, несмотря на отсутствие достоверных отличий между группами, могут свидетельствовать о лучшей компенсации состояния пациентов в исследуемой группе, что сопровождалось более чем в два раза меньшим уровнем летальности.

Выраженное снижение длительности госпитализации и длительности пребывания в ОРИТ сопровождалось изменением данных лабораторных показателей пациентов, получавших полиоксидоний. Среди вторичных показателей эффективности заслуживает внимания достоверно более низкий уровень СОЭ в I группе на 3-и сутки госпитализации (разница медианных значений между группами – 13,8%) и на момент выписки из стационара (разница медианных значений между группами – 18,3%), отмечавшийся, несмотря на меньшую длительность госпитализации и большую исходную величину показателя, для данной популяции пациентов. Снижение интенсивности воспалительных реакций в исследуемой группе подтверждается динамикой содержания эндотоксина LPS. LPS выступает в качестве индуктора выброса провоспалительных цитокинов и опосредует развитие септического шока на фоне дисрегуляции иммунного ответа [33, 34]. Снижение концентрации эндотоксина значимо коррелирует с выживаемостью пациентов на фоне тяжелых бактериальных инфекций, в ряде исследований изучались возможности фармакологической коррекции уровней LPS [35]. В нашей работе в обеих группах показатели содержания LPS исходно были близкими, на 2-е сутки – идентичными. При этом на 3-и сутки в исследуемой группе содержание LPS было достоверно ниже, чем в группе сравнения (разница медианных значений между группами – 19,4%). Эффективное снижение уровня LPS в первые дни госпитализации снижает риск развития тяжелых осложнений пневмонии и повышает выживаемость пациентов [36], что также нашло подтверждение в полученных нами результатах в отношении достоверно меньшей частоты развития септического шока и острой дыхательной недостаточности в исследуемой группе.

Выполненная в рамках нашего исследования оценка фагоцитарного индекса позволила выявить процент нейтрофилов, участвующих в реакциях фагоцитоза. Полученные динамические данные продемонстрировали достаточно высокий уровень активности нейтрофилов в обеих группах, тем не менее достоверно более высокие показатели принадлежали исследуемой группе, что может указывать на положительный иммуномодулирующий эффект Полиоксидония.

Выявленное в нашем исследовании достоверное снижение длительности и тяжести течения пневмонии на фоне включения в терапию азоксимера бромида согласуется с данными, полученными ранее в работе G.A. Mavzyutova et al., проведенной в 2015 г., где было обнаружено наличие у препарата дезинтоксикационного действия, способного выражено уменьшать длительность интоксикационного периода при тяжелой пневмонии, а также способность достоверно снижать уровень провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины IL-8, IL-6 и фактор некроза опухоли альфа, TNF-α [37]. Снижение уровня провоспалительных цитокинов в крови (IL-6, TNF-α) при применении Полиоксидония у пациентов с ВП также было продемонстрировано ранее в работе Л.Р. Мухамадиевой и др. [38].

ВЫВОДЫ

Включение Полиоксидония в стандартную схему терапии пациентов с внебольничной пневмонией позволило сократить длительность госпитализации, длительность пребывания в ОРИТ, длительность фебрильной лихорадки, частоту развития септического шока и дыхательной недостаточности. Возможные механизмы могут включать снижение выраженности воспалительных реакций и оптимизацию иммунного ответа организма пациента на инфекционный процесс.

Поступила / Received 20.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 09.11.2021

Принята в печать / Accepted 12.11.2021

Список литературы

- Torres A., Peetermans W.E., Viegi G., Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013;68(11):1057–1065. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204282>.
- Theilacker C., Sprenger R., Leverkus F., Walker J., Häckl D., von Eiff C., Schiffner-Rohe J. Population-based incidence and mortality of community-acquired pneumonia in Germany. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0253118. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253118>.
- Partouche H., Lepoutre A., Vaure C.B.D., Poisson T., Toubiana L., Gilberg S. Incidence of all-cause adult community-acquired pneumonia in primary care settings in France. *Med Mal Infect*. 2018;48(6):389–395. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.02.012>.
- Lopardo G.D., Fridman D., Raimondo E., Albornoz H., Lopardo A., Bagnulo H. et al. Incidence rate of community-acquired pneumonia in adults: a population-based prospective active surveillance study in three cities in South America. *BMJ Open*. 2018;8(4):e019439. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29643153/>.
- McLaughlin J.M., Khan F.L., Thoburn E.A., Isturiz R.E., Swerdlow D.L. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among US adults: A systematic review. *Vaccine*. 2020;38(4):741–751. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.101>.
- Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45–e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
- Tansarli G.S., Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(9):e00635–e00718. <https://doi.org/10.1128/AAC.00635-18>.
- Marshall D.C., Goodson R.J., Xu Y., Komorowski M., Shalhoub J., Maruthappu M., Saliccioli J.D. Trends in mortality from pneumonia in the Europe union: a temporal analysis of the European detailed mortality database between 2001 and 2014. *Respir Res*. 2018;19(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0781-4>.
- Rendon A., Rendon-Ramirez E.J., Rosas-Taraco A.G. Relevant Cytokines in the Management of Community-Acquired Pneumonia. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(3):10. <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0516-y>.
- International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S., Casanova J.L., Chapel H., Conley M.E. et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1161–1178. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.013>.
- de la Torre M.C., Bolibar I., Vendrell M., de Gracia J., Vendrell E., Rodrigo M.J. et al. Serum immunoglobulins in the infected and convalescent phases in community-acquired pneumonia. *Respir Med*. 2013;107(12):2038–2045. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.005>.
- Trabattoni D., Clerici M., Centanni S., Mantero M., Garziano M., Blasi F. Immunomodulatory effects of pidotimod in adults with community-acquired pneumonia undergoing standard antibiotic therapy. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;44:24–29. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.03.005>.
- Welte T., Dellinger R.P., Ebel H., Ferrer M., Opal S.M., Singer M. et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med*. 2018;44(4):438–448. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5143-7>.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Атаулаханов Р.И., Пинегин Б.В., Пучкова А.С. и др. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 1999;(3):3–6.
- Dyakonova V.A., Dambaeva S.V., Pinegin B.V., Khaitov R.M. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells. *Int Immunopharmacol*. 2004;4(13):1615–1623. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.07.015>.
- Toptygina A., Semikina E., Alioshkin V. Influence of an immunopotentiator Polyoxidonium on cytokine profile and antibody production in children vaccinated with Priorix. *Arch Physiol Biochem*. 2012;118(4):197–203. <https://doi.org/10.3109/13813455.2012.659669>.
- Alexia C., Cren M., Louis-Plence P., Vo D.N., El Ahmadi Y., Dufourcq-Lopez E. et al. Polyoxidonium® Activates Cytotoxic Lymphocyte Responses Through Dendritic Cell Maturation: Clinical Effects in Breast Cancer. *Front Immunol*. 2019;10:2693. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02693>.
- Gritsova L.Y., Falaleeva N.A., Tupitsyn N.N. Azoximer Bromide: Mystery, Serendipity, and Promise. *Front Oncol*. 2021;11:699546. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.699546>.
- Efimov S.V., Matsiyevskaya N.V., Boytsova O.V., Akhieva L.Y., Kvasova E.I., Harrison F. et al. The effect of azoximer bromide (Polyoxidonium®) in patients hospitalized with coronavirus disease (COVID-19): an open-label, multicentre, interventional clinical study. *Drugs Context*. 2021;10:2020-11-1. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-11-1>.
- Синопальников А.И. Американские (ATS/IDSA, 2019) и российские (РПО/МакМах, 2019) рекомендации по ведению внебольничной пневмонии у взрослых. Два взгляда на актуальную проблему. *Consilium Medicum*. 2020;22(3):22–27. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.3.200084>.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А. Внебольничная пневмония: клинические рекомендации. 2018. М.; 2018. 98 с. Режим доступа: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>.
- Cabre M., Bolivar I., Pera G., Pallares R., Pneumonia Study Collaborative Group. Factors influencing length of hospital stay in community-acquired pneumonia: a study in 27 community hospitals. *Epidemiol Infect*. 2004;132(5):821–829. <https://doi.org/10.1017/S0950268804002651>.
- Suter-Widmer I., Christ-Crain M., Zimmerli W., Albrich W., Mueller B., Schuetz Ph. Predictors for length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: results from a Swiss multicenter study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:21. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-21>.
- Kozma C.M., Dickson M., Raut M.K., Mody S., Fisher A.C., Schein J.R., Mackowiak J.I. Economic benefit of a 1-day reduction in hospital stay for community-acquired pneumonia (CAP). *J Med Econ*. 2010;13(4):719–727. <https://doi.org/10.3111/13696998.2010.536350>.
- Tellioglu E., Balci G., Mertoğlu A. Duration of Stay of Patients with Community-Acquired Pneumonia in Influenza Season. *Turk Thorac J*. 2018;19(4):182–186. <https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2018.17108>.
- Ostermann H., Garau J., Medina J., Pascual E., McBride K., Blasi F., REACH study group. Resource use by patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Europe: analysis of the REACH study. *BMC Pulm Med*. 2014;14:36. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-36>.
- Walden A.P., Clarke G.M., McKechnie S., Hutton P., Gordon A.C., Rello J. et al. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Crit Care*. 2014;18(2):R58. <https://doi.org/10.1186/cc13812>.
- Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky D.S., Clermont G., Dremsizov T.T., Coley C. et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):717–723. <https://doi.org/10.1164/rccm.2102084>.
- Mbata G., Chukwuka C., Onyedum C., Onwubere B., Agwu A. The role of complications of community acquired pneumonia on the outcome of the illness: a prospective observational study in a tertiary institution in eastern Nigeria. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3(3):365–369. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24116315/>.

30. Kolditz M., Ewig S. Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(49):838–848. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0838>.
 31. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., Fakhran S., Balk R., Bramley A.M. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015;373(5):415–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>.
 32. Kolditz M., Tesch F., Mocke L., Höffken G., Ewig S., Schmitt J. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: A population based cohort study. *Respir Med.* 2016;121:32–38. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.015>.
 33. Maskin B., Fontán P.A., Spinedi E.G., Gammella D., Badolati A. Evaluation of endotoxin release and cytokine production induced by antibiotics in patients with Gram-negative nosocomial pneumonia. *Crit Care Med.* 2002;30(2):349–354. <https://doi.org/10.1097/00003246-200202000-00014>.
 34. Hurley J.C. Towards clinical applications of anti-endotoxin antibodies; a re-appraisal of the disconnect. *Toxins (Basel).* 2013;5(12):2589–2620. <https://doi.org/10.3390/toxins5122589>.
 35. Bosshart H., Heinzelmann M. Targeting bacterial endotoxin: two sides of a coin. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1096:1–17. <https://doi.org/10.1196/annals.1397064>.
 36. Kritselis I., Tzanetakou V., Adamis G., Anthopoulos G., Antoniadou E., Bristianou M. et al. The level of endotoxemia in sepsis varies in relation to the underlying infection: Impact on final outcome. *Immunol Lett.* 2013;152(2):167–172. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2013.05.013>.
 37. Мавзютова Г.А., Мухамдиева Л.Р., Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х., Тюрина Е.Б. Рациональная иммунокоррекция в комплексной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинский совет.* 2015;(16):68–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-16-68-73>.
 38. Мухамдиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Бикметова Н.Р. Клинико-иммунологическая эффективность иммунофана и полиоксидония в комплексной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинская иммунология.* 2009;11(1):57–62. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-1-57-62>.
-
- ## References
1. Torres A., Peetermans W.E., Viegi G., Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013;68(11):1057–1065. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204282>.
 2. Theilacker C., Sprenger R., Leverkus F., Walker J., Häckl D., von Eiff C., Schiffer-Rohe J. Population-based incidence and mortality of community-acquired pneumonia in Germany. *PLoS ONE.* 2021;16(6):e0253118. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253118>.
 3. Partouche H., Lepoutre A., Vauze C.B.D., Poisson T., Toubiana L., Gilberg S. Incidence of all-cause adult community-acquired pneumonia in primary care settings in France. *Med Mal Infect.* 2018;48(6):389–395. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.02.012>.
 4. Lopardo G.D., Fridman D., Raimondo E., Albornoz H., Lopardo A., Bagnulo H. et al. Incidence rate of community-acquired pneumonia in adults: a population-based prospective active surveillance study in three cities in South America. *BMJ Open.* 2018;8(4):e019439. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29643153/>.
 5. McLaughlin J.M., Khan F.L., Thoburn E.A., Isturiz R.E., Swerdlow D.L. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among US adults: A systematic review. *Vaccine.* 2020;38(4):741–751. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.101>.
 6. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45–e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
 7. Tansarli G.S., Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(9):e00635–e00718. <https://doi.org/10.1128/AAC.00635-18>.
 8. Marshall D.C., Goodson R.J., Xu Y., Komorowski M., Shalhoub J., Maruthappu M., Saliccioli J.D. Trends in mortality from pneumonia in the Europe union: a temporal analysis of the European detailed mortality database between 2001 and 2014. *Respir Res.* 2018;19(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0781-4>.
 9. Rendon A., Rendon-Ramirez E.J., Rosas-Taraco A.G. Relevant Cytokines in the Management of Community-Acquired Pneumonia. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(3):10. <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0516-y>.
 10. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S., Casanova J.L., Chapel H., Conley M.E. et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1161–1178. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.013>.
 11. de la Torre M.C., Bolibar I., Vendrell M., de Gracia J., Vendrell E., Rodrigo M.J. et al. Serum immunoglobulins in the infected and convalescent phases in community-acquired pneumonia. *Respir Med.* 2013;107(12):2038–2045. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.005>.
 12. Trabattoni D., Clerici M., Centanni S., Mantero M., Garziano M., Blasi F. Immunomodulatory effects of pidotimid in adults with community-acquired pneumonia undergoing standard antibiotic therapy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;44:24–29. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.03.005>.
 13. Welte T., Dellinger R.P., Ebel T., Ferrer M., Opal S.M., Singer M. et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med.* 2018;44(4):438–448. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5143-7>.
 14. Petrov R.V., Khaitov R.M., Nekrasov A.V., Ataullakhanov R.I., Pinegin B.V., Puchkova A.S. et al. Polyoxidonium, a New-Generation Immunomodulator: Experience From a Three Years Clinical Application. *Allergiya, astma i klinicheskaya immunologiya = Allergies, Asthma and Clinical Immunology.* 1999;(3):3–6. (In Russ.)
 15. Dyakonova V.A., Dambaeva S.V., Pinegin B.V., Khaitov R.M. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells. *Int Immunopharmacol.* 2004;4(13):1615–1623. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.07.015>.
 16. Toptygina A., Semikina E., Alioskin V. Influence of an immunopotentiator Polyoxidonium on cytokine profile and antibody production in children vaccinated with Priorix. *Arch Physiol Biochem.* 2012;118(4):197–203. <https://doi.org/10.3109/13813455.2012.659669>.
 17. Alexia C., Cren M., Louis-Plence P., Vo D.N., El Ahmadi Y., Dufourcq-Lopez E. et al. Polyoxidonium® Activates Cytotoxic Lymphocyte Responses Through Dendritic Cell Maturation: Clinical Effects in Breast Cancer. *Front Immunol.* 2019;10:2693. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02693>.
 18. Grivtsova L.Y., Falaleeva N.A., Tupitsyn N.N. Azoximer Bromide: Mystery, Serendipity, and Promise. *Front Oncol.* 2021;11:699546. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.699546>.
 19. Efimov S.V., Matsiyevskaya N.V., Boytsova O.V., Akhieva L.Y., Kvasova E.I., Harrison F. et al. The effect of azoximer bromide (Polyoxidonium®) in patients hospitalized with coronavirus disease (COVID-19): an open-label, multicentre, interventional clinical study. *Drugs Context.* 2021;10:2020-11-1. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-11-1>.
 20. Sinopalnikov A.I. United States (ATS/IDSA, 2019) and Russian (RRS/IACMAC, 2019) guidelines on community-acquired pneumonia management in adults. Two points of view on a pressing issue. *Consilium Medicum.* 2020;22(3):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.3.200084>.
 21. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A. Community-acquired pneumonia: clinical guidelines. 2018. M.; 2018. 98 c. (In Russ.) Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>.
 22. Cabre M., Bolivar I., Pera G., Pallares R., Pneumonia Study Collaborative Group. Factors influencing length of hospital stay in community-acquired pneumonia: a study in 27 community hospitals. *Epidemiol Infect.* 2004;132(5):821–829. <https://doi.org/10.1017/s0950268804002651>.
 23. Suter-Widmer I., Christ-Crain M., Zimmerli W., Albrich W., Mueller B., Schuetz Ph. Predictors for length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: results from a Swiss multicenter study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:21. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-21>.
 24. Kozma C.M., Dickson M., Raut M.K., Mody S., Fisher A.C., Schein J.R., Mackowiak J.I. Economic benefit of a 1-day reduction in hospital stay for community-acquired pneumonia (CAP). *J Med Econ.* 2010;13(4):719–727. <https://doi.org/10.3111/13696998.2010.536350>.
 25. Tellioğlu E., Balci G., Mertoğlu A. Duration of Stay of Patients with Community-Acquired Pneumonia in Influenza Season. *Türk Thorax J.* 2018;19(4):182–186. <https://doi.org/10.5152/TurkThoraxJ.2018.17108>.
 26. Ostermann H., Garau J., Medina J., Pascual E., McBride K., Blasi F., REACH study group. Resource use by patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Europe: analysis of the REACH study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:36. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-36>.
 27. Walden A.P., Clarke G.M., McKechnie S., Hutton P., Gordon A.C., Rello J. et al. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Crit Care.* 2014;18(2):R58. <https://doi.org/10.1186/cc13812>.
 28. Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky D.S., Clermont G., Dremsizov T.T., Coley C. et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):717–723. <https://doi.org/10.1164/rccm.2102084>.
 29. Mbata G., Chukwuka C., Onyedum C., Onwubere B., Agwu E. The role of complications of community acquired pneumonia on the outcome of the illness: a prospective observational study in a tertiary institution in eastern Nigeria. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3(3):365–369. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24116315/>.
 30. Kolditz M., Ewig S. Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(49):838–848. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0838>.
 31. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., Fakhran S., Balk R., Bramley A.M. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015;373(5):415–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>.
 32. Kolditz M., Tesch F., Mocke L., Höffken G., Ewig S., Schmitt J. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: A population based cohort study. *Respir Med.* 2016;121:32–38. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.015>.
 33. Maskin B., Fontán P.A., Spinedi E.G., Gammella D., Badolati A. Evaluation of endotoxin release and cytokine production induced by antibiotics in patients with Gram-negative nosocomial pneumonia. *Crit Care Med.* 2002;30(2):349–354. <https://doi.org/10.1097/00003246-200202000-00014>.

34. Hurley J.C. Towards clinical applications of anti-endotoxin antibodies; a re-appraisal of the disconnect. *Toxins (Basel)*. 2013;5(12):2589–2620. <https://doi.org/10.3390/toxins5122589>.
35. Bosshart H., Heinzelmann M. Targeting bacterial endotoxin: two sides of a coin. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1096:1–17. <https://doi.org/10.1196/annals.1397.064>.
36. Kritselis I., Tzanetakou V., Adamis G., Anthopoulos G., Antoniadou E., Bristianou M. et al. The level of endotoxemia in sepsis varies in relation to the underlying infection: Impact on final outcome. *Immunol Lett*. 2013;152(2):167–172. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2013.05.013>.
37. Mavzyutova G.A., Mukhamadiev L.R., Fazlyeva R.M., Mirsaeva G.Kh., Tyurina E.B. Rational immunotherapy in the combination treatment of community-acquired pneumonia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(16):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-16-68-73>.
38. Mukhamadiev L.R., Mavzyutova G.A., Fazlyeva R.M., Bikhmetova N.R. Clinical and immunological efficiency of immunofan and polyoxidonium in combined therapy of community-acquired pneumonia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2009;11(1):57–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-1-57-62>.

Информация об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; заместитель главного врача, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; zyryanov_sk@rudn.university

Бутранова Ольга Игоревна, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; butranova-oi@rudn.ru

Ершов Антон Валерьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института общей реаниматологии, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии; 107031, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 25, корп. 2; профессор кафедры патофизиологии, Первый Московский государственный Медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 127994, Россия, Москва, Рахмановский пер, д. 3; salavatprof@mail.ru

Манасова Зарипат Шахбановна, к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, Первый Московский государственный Медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 127994, Россия, Москва, Рахмановский пер, д. 3; zmanasova@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklay St., Moscow, 117198, Russia; Deputy Chief Medical Officer, City Clinical Hospital No. 24; 10, Piscovaya St., Moscow, 127015, Russia; zyryanov_sk@rudn.university

Olga I. Butranova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklay St., Moscow, 117198, Russia; butranova-oi@rudn.ru

Anton V. Ershov, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation; 25, Bldg. 2, Petrovka St., Moscow, 107031, Russia; Professor of Department of Pathophysiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Rakhmanovskiy lane, Moscow, 119991, Russia; salavatprof@mail.ru

Zaripat Sh. Manasova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Pathophysiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Rakhmanovskiy lane, Moscow, 119991, Russia; zmanasova@yandex.ru

Новые возможности в терапии аллергического ринита

К.С. Павлова[✉], <http://orcid.org/0000-0002-4164-4094>, ksenimedical@gmail.com

Д.С. Мдинарадзе, <https://orcid.org/0000-0002-7375-1759>, darya.mdinaradze@yandex.ru

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

Резюме

Аллергический ринит (АР) является одним из самых распространенных аллергических заболеваний, особенно в экономически развитых странах, включая Россию. Основной целью терапии АР являются достижение контроля над симптомами заболевания, минимизация рисков будущих обострений и побочных эффектов от терапии. Антигистаминные и глюкокортикостероидные (ГКС) средства являются основными классами препаратов, используемых для лечения всех аллергических заболеваний, в т. ч. АР. Согласно федеральным клиническим рекомендациям по АР, начиная со второй ступени терапии рекомендовано применение интраназальных ГКС в сочетании с антигистаминными средствами. Оба класса препаратов обладают взаимодополняющим действием на основных этапах патогенеза аллергического воспаления. Местное использование ГКС и антигистаминных препаратов позволяет осуществить доставку лекарственного средства непосредственно в область воспаления. Современные топические ГКС обладают высоким сродством с ГКС-рецептором, обеспечивая высокую эффективность при использовании низких концентраций препарата, и низкую системную биодоступность. В обзоре представлены ключевые характеристики назального спрея олопатадина и мометазона фуроата в фиксированной комбинации, который недавно был зарегистрирован на территории РФ. Данная комбинация рекомендована к назначению у взрослых и детей старше 12 лет, страдающих АР. Описаны фармакологические характеристики каждого компонента назального спрея, включая механизм действия. Представлены результаты основных клинических исследований с применением данной комбинации у пациентов с АР, подтвердившие высокую эффективность и безопасность олопатадина / мометазона фуроата. Использование фиксированной комбинации олопатадина и мометазона фуроата обеспечивает наступление быстрого и продолжительного эффекта с минимальными рисками развития нежелательных реакций, что повышает приверженность к терапии и приводит к достижению контроля над симптомами АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, интраназальные глюкокортикостероиды, мометазона фуроат, интраназальные антигистаминные препараты, олопатадина гидрохлорид, назальный спрей

Для цитирования: Павлова К.С., Мдинарадзе Д.С. Новые возможности в терапии аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2021;(18):118–124. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-118-124>.

Конфликт интересов: Статья подготовлена при поддержке компании «Гленмарк». Это никак не повлияло на мнение авторов.

New opportunities in the allergic rhinitis therapy

Ksenia S. Pavlova[✉], <http://orcid.org/0000-0002-4164-4094>, ksenimedical@gmail.com

Darya S. Mdinaradze, <https://orcid.org/0000-0002-7375-1759>, darya.mdinaradze@yandex.ru

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

Abstract

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common allergic diseases, especially in economically developed countries, including Russia. The main goal of AR therapy is the control achievement over the disease symptoms, the minimizing of the future exacerbations risks and side effects. Antihistamines and glucocorticosteroids are the main classes of medicines used in all allergic diseases, including AR. According to the Federal Clinical Guidelines for Allergic rhinitis the use of the intranasal corticosteroids in combination with antihistamines is recommended on the second stage of therapy and higher. Both classes of medicines have a complementary effect on the allergic inflammation pathogenesis main stages. The intranasal corticosteroids and antihistamines using allows the delivery of the medicines to the allergic inflammation area directly. Modern intranasal corticosteroids have a high affinity that provides the high efficacy in the low concentrations using and the insignificant systemic bioavailability. The review presents the key characteristics of the olopatadine and mometasone furoate nasal spray in a fixed combination, which registered in the Russian Federation recently. This combination is recommend for use in adults and children over 12 y.o. with allergic rhinitis. The pharmacological characteristics of the nasal spray components including the action mechanism described. The main clinical studies results presented, that confirmed the high efficacy and safety of olopatadine/mometasone furoate combination in AR patients. The olopatadine and mometasone furoate fixed combination ensures the rapid onset and the long-lasting effect with minimal adverse events risks that increases compliance and leads to the control achievement over the AR symptoms.

Keywords: allergic rhinitis, intranasal corticosteroids, mometasone furoate, intranasal antihistamines, olopatadine hydrochloride

For citation: Pavlova K.S., Mdinaradze D.S. New opportunities in the allergic rhinitis therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):118–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-118-124>.

Conflict of interest: Conflict of interest: the article was prepared with support from Glenmark. That didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) представляет собой IgE-опосредованное аллергическое заболевание, симптомы которого развиваются в ответ на контакт с аллергеном [1]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Государственном научном центре «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, АР в России страдает от 12 до 24% населения [2]. Постоянная заложенность носа и другие симптомы ринита, ежедневно беспокоящие пациентов, способствуют их невротизации, снижению физической, профессиональной и социальной активности, вызывают нарушение сна [1, 3–5]. Помимо классических симптомов АР, нередко отмечаются общее недомогание, головная боль, боль в ухе, снижение слуха, нарушение обоняния, носовые кровотечения, першение в горле, кашель, глазные симптомы. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма (БА) [6, 7].

Несмотря на то что АР оказывает значительное влияние на качество жизни и трудоспособность, заболевание часто недооценивается. Пациенты нередко занимаются самолечением, не обращаются к специалистам, по большей части принимая антигистаминные препараты первого поколения.

АР является фактором риска развития БА [7, 8]. Единство морфофункциональных особенностей дыхательных путей и сходные иммунологические изменения, лежащие в патогенезе обоих заболеваний, обуславливают высокую частоту ассоциированного течения АР и БА. У 25–35% пациентов с АР в последующем развивается БА, при этом 85% пациентов с БА (в случае атопической формы БА – до 99%) имеют АР [6–9]. Отмечено, что неконтролируемый АР среднетяжелого течения приводит к снижению контроля над симптомами БА, что обуславливает необходимость назначения терапии по обоим заболеваниям [8, 10–12].

Симптомы АР включают [6]:

- заложенность носа (обструкцию), характерное дыхание ртом, сопение, храп, изменение голоса;
- ринорею (водянистые выделения из носа);
- чихание (нередко приступообразное, чаще в утренние часы, пароксизмы чихания могут возникать спонтанно);
- зуд, реже – 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 пациентов появляется поперечная носовая складка, расчесы, царапины на носу;
- снижение обоняния (на поздних стадиях ринита).

АР принято классифицировать по продолжительности и тяжести симптомов (рис. 1). Пациенты могут испытывать круглогодичные симптомы в результате воздействия домашних аллергенов, таких как клещ домашней пыли, шерсть и эпидермис животных и плесень. Симптомы могут носить исключительно сезонный характер (весной и (или) летом) в результате воздействия аллергенов пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Лечение пациентов с АР направлено на контроль симптомов и уменьшение воспаления, что в конечном счете должно приводить к улучшению самочувствия пациента [1, 13]. Элиминация аллергенов может уменьшить выраженность симптомов у части пациентов, однако этого бывает трудно добиться в отношении пыльцевых и грибковых аллергенов [1, 7].

Принципы терапии АР основаны на ступенчатом подходе, предполагающем назначение медикаментов в зависимости от продолжительности и тяжести симптомов (рис. 2) [1, 13].

Согласно Федеральному закону «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона “Об обязательном

● **Рисунок 1.** Классификация аллергического ринита [1]

● **Figure 1.** Classification of allergic rhinitis [1]

Характер течения

Интерmittирующий АР

- Симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году

Персистирующий АР

- Симптомы беспокоят более 4 дней в неделю и более 4 недель в году

Степень тяжести

легкая

- У пациента имеются слабовыраженные симптомы ринита, которые не нарушают дневную активность и сон

средняя

- Симптомы ринита препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, нарушают сон пациента

тяжелая

- Симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который в отсутствие терапии не может нормально работать, учиться, заниматься спортом; значительно нарушается ночной сон

- **Рисунок 2.** Ступенчатый подход к терапии АР [1]
 ● **Figure 2.** Stepwise approach to AR therapy [1]

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: • нсН1-АГ; • интраназальные АГ; • кромоглициевая кислота (назальный препарат); • АЛР	Один из: • ИнГКС (предпочтительно); • нсН1-АГ; • интраназальные АГ; • АЛР	Комбинация ИнГКС с одним или более из: • нсН1-АГ; • интраназальные АГ; • АЛР	• Рассмотреть терапию тяжелого АР омализумабом* • Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
Деконгестанты (интраназальные/пероральные) коротким курсом			Глюкокортикостероиды (системного действия, пероральные)
Перепроверить диагноз и (или) приверженность к лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и (или) анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step up)			

Примечание. нсН1-АГ – антигистаминные средства системного действия без седативного эффекта (последнего поколения); АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды; ГКС – глюкокортикостероиды; АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия; АР – аллергический ринит.

* Для пациентов 12 лет и старше при недостаточной эффективности предшествующей терапии.

медицинском страховании в Российской Федерации” и Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” по вопросам клинических рекомендаций» от 25.12.2018 № 489-ФЗ, основой для оказания медицинской помощи являются клинические рекомендации, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. Федеральные клинические рекомендации по АР [1] были разработаны совместно Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов и Союзом педиатров России (СПР) в 2020 г., одобрены Научно-практическим советом Министерства здравоохранения (МЗ РФ) и в настоящее время размещены в рубрикаторе клинических рекомендаций на сайте МЗ РФ. Рекомендации составлены с учетом мирового опыта ведения пациентов с данной нозологией, результатов масштабных международных клинических исследований и позиций доказательной медицины.

К основным фармакологическим средствам, назначаемым для терапии АР, относятся антигистаминные препараты (местного и (или) системного действия без седативного эффекта), интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) и антагонисты лейкотриеновых рецепторов [1, 13–15].

Важнейшим медиатором аллергической реакции является гистамин, а антигистаминные препараты, селективно блокирующие Н1-тип рецепторов, способны их предотвращать и уменьшать выраженность симптомов. При АР в различных ситуациях необходимо рассмотреть целесообразность назначения антигистаминных препаратов системного действия [16]. С учетом наличия выраженных побочных реакций применение седативных антигистаминных препаратов первого поколения

не рекомендуется [1]. Высокая эффективность, наличие дополнительной противовоспалительной активности, отсутствие (или наличие слабо выраженных) побочных эффектов, возможность однократного приема в сутки, наличие жидких форм (сироп, капли) для перорального применения, позволяющих легко дозировать препарат при назначении в педиатрической практике, и отсутствие значимых лекарственных взаимодействий решают вопрос выбора системных антигистаминных препаратов в пользу препаратов последнего поколения.

Применение местного действия оправдано при локальном процессе. Разовые дозы этой группы лекарственных средств несравненно ниже тех, которые потребовались бы для системного использования [17]. Высокая местная эффективность, низкая биодоступность и, как результат, хороший профиль безопасности определяют предпочтение в выборе местных антигистаминных препаратов при лечении АР, что особенно важно у пациентов с тяжелой сопутствующей соматической патологией. Основным нежелательным побочным эффектом антигистаминных препаратов местного действия является чувство раздражения, которое выражено в разной степени у лекарственных средств этой группы [16, 17].

Интраназальные антигистаминные препараты могут назначаться в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами. Данный класс препаратов характеризуют быстрое начало действия (в течение первых 30 мин) и высокий профиль безопасности. К побочным эффектам можно отнести сухость слизистой [13].

ИнГКС обладают универсальным противовоспалительным действием и являются основными средствами терапии АР, превосходят по силе действия антигистаминные средства системного действия и кромоглициевую кислоту (назальный препарат), эффективно уменьшают выраженность таких симптомов, как заложенность носа,

зуд, чихание, ринорея, за счет выраженного противоаллергического, противовоспалительного и сосудосуживающего действий [18–21]. Современные ИнГКС обладают высоким профилем безопасности [1, 13, 22]. К побочным эффектам, характерным для всего класса препаратов, можно отнести сухость слизистой, носовые кровотечения. С целью профилактики нежелательных реакций необходимо обучение пациента правильной технике применения ИнГКС [17, 22–25].

Комбинация ИнГКС и интраназальных антигистаминных средств используется на 2-й и 3-й ступенях терапии АР [1, 13, 26]. Преимущество комбинированной терапии лежит во взаимодополняющем воздействии на различные ключевые моменты патогенеза с целью достижения дополнительного эффекта и снижения риска нежелательных эффектов [12]. Использование фиксированной комбинации в одном флаконе позволяет пациентам почувствовать быстрое облегчение благодаря олопатадину, тем самым повышая приверженность к терапии, и одновременно получать поддерживающую дозу ИнГКС, что улучшает контроль над заболеванием [27–29].

Приверженность к терапии является важной составляющей лечебного процесса, поскольку несоблюдение рекомендаций и режима назначенного лечения снижают его эффективность [28, 30]. При выборе терапевтического средства необходимо учитывать предпочтения пациента. К факторам, которые влияют на удовлетворенность лечением, можно отнести сенсорные компоненты (запах, вкус), скорость наступления и продолжительность эффекта, характеристики устройства доставки и стоимость препарата [30].

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕПАРАТА РИАЛТРИС®

Риалтрис® представляет собой комбинацию олопатадина гидрохлорида и мометазона фууроата в виде назального спрея в фиксированных дозах; зарегистрирован в РФ для лечения симптомов, связанных с АР у пациентов 12 лет и старше¹ [31]. Противопоказания к применению данного препарата стандартные, относящиеся к данным классам препаратов: повышенная чувствительность к компонентам; недавнее оперативное вмешательство или травма носа с повреждением слизистой оболочки носовой полости – до заживления раны; наличие нелеченой местной инфекции с вовлечением в процесс слизистой оболочки носовой полости, например, вызванной *Herpes simplex virus*; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 12 лет² [32].

Механизм действия

Назальный спрей олопатадин/мометазон сочетает в себе интраназальное антигистаминное средство быстрого действия с ИнГКС длительного действия. Олопатадина гидрохлорид является селективным антаго-

нистом гистаминовых H1-рецепторов, который стабилизирует тучные клетки, предотвращая высвобождение гистамина и других медиаторов воспаления. Он подавляет реакции гиперчувствительности немедленного типа I и не оказывает значительного воздействия на альфа-адренергические, дофаминовые и мускариновые рецепторы 1-го и 2-го типов. Мометазона фууроат представляет собой ИнГКС с противовоспалительными свойствами в дозах, которые не являются системно активными. Он обладает противовоспалительной активностью как в ранней, так и в поздней фазе аллергических реакций и проявляет свое действие в отношении широкого круга воспалительных клеток и медиаторов³ [32, 33].

В исследованиях в условиях провокационной камеры эффективность препарата Риалтрис® у пациентов с сезонным АР была зарегистрирована в течение первых 10 мин. Было отмечено существенное снижение общего балла шкалы назальных симптомов по сравнению с исходным уровнем и плацебо ($p = 0,02$) [32].

Переносимость препарата Риалтрис®

Безопасность назального спрея с олопатадином/мометазоном была оценена у 3062 пациентов с сезонным АР и у 593 пациентов с круглогодичным АР. По результатам данных исследований было показано, что комбинация олопатадина / мометазона фууроата хорошо переносится с относительно низкой частотой носовых кровотечений и нарушением вкуса, которые являются важными побочными эффектами для пациентов [34, 35].

В сравнительном исследовании комбинации олопатадина / мометазона фууроата с препаратами, содержащими только олопатадин или только мометазона фууроат, против плацебо наиболее часто были зарегистрированы такие нежелательные явления, как расстройство вкуса, носовое кровотечение и дискомфорт в носу (табл.) [14].

В другом плацебо-контролируемом исследовании, в котором принял участие 601 пациент, общая частота нежелательных явлений в активной группе не превышала таковую в группе плацебо. Лишь 0,5% пациентов, получавших комбинированную терапию, отметили появление носового кровотечения. Случаев тяжелого носового кровотечения не было зарегистрировано ни в одной группе лечения, а эндоскопическое обследование не выявило язв слизистой носа [35].

Эффективность препарата Риалтрис®

С целью оценки эффективности и безопасности у пациентов с АР было проведено три краткосрочных (GSP 301–304, GSP 301–301, GSP 301–201) [32, 35, 36] и одно долгосрочное исследование (GSP 301–303) [33] комбинированного назального спрея олопатадин / мометазона фууроат.

Краткосрочные исследования имели аналогичный дизайн и представляли собой рандомизированные многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые

¹ AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION – RYALTRIS® (olopatadine hydrochloride and mometasone furoate monohydrate) Nasal Spray. Available at: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2019-PI-02408-1>

² Ibid.

³ AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION – RYALTRIS® (olopatadine hydrochloride and mometasone furoate monohydrate) Nasal Spray. Available at: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2019-PI-02408-1>

● **Таблица.** Частота нежелательных явлений в исследованиях препарата Риалтрис®, % [14]

● **Table.** Incidence of adverse reactions in clinical studies of Ryaltris®, % [14]

Нежелательное явление	Исследуемый препарат			
	Олопатадин/мометазона фуруат (n = 789)	Олопатадин (n = 751)	Мометазона фуруат (n = 746)	Плацебо (n = 776)
Потеря вкуса	3,0	2,1	0,0	0,3
Носовые кровотечения	1,0	1,5	0,8	0,6
Дискомфорт в носу	1,0	0,3	0,5	0,8

исследования продолжительностью 2 нед., в которых принял участие 2971 пациент с сезонным АР в возрасте 12 лет и старше [35].

Пациенты были рандомизированы в одну из четырех групп лечения: олопатадин / мометазона фуруат, олопатадин, мометазона фуруат и плацебо [32, 33, 35]. Критерием эффективности служил общий балл шкалы назальных симптомов (Total Nasal Symptoms Score – TNSS), который учитывает четыре основных симптома АР: ринорею, заложенность носа, чихание и зуд в носу по категориальной шкале от 0 до 3 (0 – отсутствует, 1 – легкая, 2 – умеренная и 3 – тяжелая), а общий балл варьируется от 0 до 12 [34, 35].

Во всех клинических исследованиях изучаемая комбинация олопатадина / мометазона фуруата продемонстрировала высокую эффективность по сравнению с группой плацебо и монотерапией. Данный эффект наблюдался в отношении каждого из четырех симптомов (ринорея, заложенность носа, чихание и зуд в носу).

Для оценки влияния сезонного АР на качество жизни пациента, связанное со здоровьем, использовался опросник качества жизни при риноконъюнктивите (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ). Опросник состоит из 28 вопросов, касающихся активности, сна, симптомов, не связанных с носом/глазами, практических проблем, назальных и глазных симптомов, эмоций. Лечение комбинацией олопатадина / мометазона фуруата привело к большему снижению общей балльной оценки RQLQ по сравнению с исходным уровнем и плацебо, что свидетельствовало об улучшении качества жизни пациентов в процессе лечения [32].

Долгосрочное исследование GSP 301–303 представляло собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 52 нед., в котором принял участие 601 пациент с диагнозом круглогодичного АР [33]. Оценка эффективности также проводили с помощью TNSS. Особым приоритетом исследования была оценка долгосрочной безопасности, которая включала регистрацию всех нежелательных явлений, изменение лабораторных параметров и показателей жизненно важных функций, измеряемых при физикальном осмотре в контрольных точках (30-я и 52-я недели) [34].

Лечение олопатадином / мометазона фуруатом привело к статистически значимому уменьшению выраженности носовых симптомов уже в течение первых 6 нед.

с последующим улучшением и сохранением эффектов. В долгосрочном исследовании комбинация олопатадина / мометазона улучшила показатели RQLQ, характеризующие улучшение качества жизни, по сравнению с плацебо со статистической значимостью, достигнутой через 6 нед. (средняя разница –0,42; $p = 0,004$) и 30 нед. (средняя разница –0,33; $p = 0,019$) [31].

Оценка эффективности и безопасности также проводилась в условиях провокационной камеры. Взрослые пациенты (180 чел.) с сезонным АР и повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы амброзии были рандомизированы в несколько групп для приема: 1) комбинации олопатадина / мометазона фуруата два раза в день, 2) комбинации олопатадина / мометазона фуруата один раз в день, 3) монотерапии олопатадином два раза в день, 4) комбинации азеластина гидрохлорида / флутиказона пропионата два раза в день или 5) плацебо. В условиях провокационной камеры пациенты подвергались воздействию причинно-значимого аллергена (пыльцы амброзии) до и в процессе терапии одним из препаратов. Клиническую эффективность оценивали как изменение среднего балла шкалы назальных симптомов TNSS по сравнению с исходным уровнем (до лечения).

У пациентов первых двух групп, получавших лечение олопатадином / мометазона фуруатом два раза в день или один раз в день зарегистрировано клинически и статистически значимое уменьшение выраженности симптомов по сравнению с исходным уровнем и группой плацебо. Значительные улучшения в TNSS при применении олопатадина / мометазона фуруата отмечены уже через 10 мин после старта терапии и сохранялись во всех более поздних временных точках. Нежелательные явления наблюдались во всех группах лечения: принимавших олопатадин / мометазона фуруат два раза в день, олопатадин / мометазона фуруат один раз в день, азеластина гидрохлорид / флутиказона пропионат, олопатадин и плацебо у 22,2, 30,6, 25,0, 22,2 и 16,7% чел. соответственно [34].

ВЫВОДЫ

Назальный спрей Риалтрис® (олопатадина гидрохлорид и мометазона фуруат моногидрат) сочетает в себе быстродействующий интраназальный антигистаминный препарат с ИНГКС длительного действия, показан для лечения пациентов с АР с 12 лет.

Согласно проведенным исследованиям, назначение данного препарата характеризуется быстрым началом действия и длительным сохранением эффектов относительно всех симптомов АР (заложенность носа, ринорея, чихание и зуд в носу).

В исследованиях был отмечен незначительный процент нежелательных явлений относительно класса лекарственных средств, входящих в состав препарата Риалтрис®. Частота носовых кровотечений и расстройства вкуса была

сопоставима с плацебо или монотерапией, что свидетельствует о достаточно высоком профиле безопасности. Назначение фиксированных комбинированных препаратов, влияющих на различные ключевые моменты патогенеза, направлено на повышение эффективности и обеспечение наилучшей приверженности к терапии.



Поступила / Received 28.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2021

Принята в печать / Accepted 19.10.2021

Список литературы / References

1. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2020. 84 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf. Astafieva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daikhes N.A., Zhestkov A.V., Ilyina N.I. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 84 p. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf.
2. Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных. *Российский аллергологический журнал*. 2014;11(3):3–10. <https://doi.org/10.36691/RJA483>. Kozulina I.E., Kurbacheva O.M., Ilyina N.I. Allergy today. Analysis of new epidemiological data. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2014;11(3):3–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA483>.
3. Bauchau V., Durham S.R. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24(5):758–64. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00013904>.
4. Bousquet P.J., Bachert C., Canonica G.W., Casale T.B., Mullol J., Klossek J.M. et al. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: a cluster randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):666–668.e1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.034>.
5. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., Lai C.K., Strachan D.P., Weiland S.K. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0).
6. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W. et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70.e3–80.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>.
7. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(8 Suppl.):8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
8. Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(2 Pt 2):S352–S356. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(98\)70218-0](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(98)70218-0).
9. Guerra S., Sherrill D.L., Martinez F.D., Barbee R.A. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):419–425. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.121701>.
10. Vignola A.M., Chané P., Godard P., Bousquet J. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy*. 1998;53(9):833–839. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb03988.x>.
11. Tohidinik H.R., Mallah N., Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100069. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100069>.
12. Agache I., Akdis C.A. (eds.). *Global atlas of allergy*. 2nd ed. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2021. 356 p. Available at: <https://eaaci.org/documents/focusmeetings/ISAF2021/AsthmaAtlas%20II%20v1.pdf>.
13. Jutel M., Agache I., Bonini S., Burks A.W., Calderon M., Canonica W. et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):556–568. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.047>.
14. Bousquet J., Schünemann H.J., Hellings P.W., Arnavielhe S., Bachert C., Bedbrook A. et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367.e2–374.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.025>.
15. Akdis C., Jutel M., Akdis M. Regulatory effects of histamine and histamine receptor expression in human allergic immune responses. *Chem Immunol Allergy*. 2008;94:67–82. <https://doi.org/10.1159/000154858>.
16. Naclerio R.M. The effect of antihistamines on the immediate allergic response: a comparative review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;108(6):723–730. <https://doi.org/10.1177/019459989310800615>.
17. Sher E.R., Ross J.A. Intranasal corticosteroids: the role of patient preference and satisfaction. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(1):24–33. <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3725>.
18. Al Sayyad J.J., Fedorowicz Z., Alhashimi D., Jamal A. Topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(1):CD003163. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003163.pub4>.
19. Penagos M., Compalati E., Tarantini F., Baena-Cagnani C.E., Passalacqua G., Canonica G.W. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy*. 2008;63(10):1280–1291. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x>.
20. Rodrigo G.J., Neffen H. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(2):160–170. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03654.x>.
21. Yáñez A., Rodrigo G.J. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(5):479–484. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62085-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62085-6).
22. Bielory L., Chun Y., Bielory B.P., Canonica G.W. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2011;66(5):686–693. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02543.x>.
23. Watson W.T., Becker A.B., Simons F.E. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(1 Pt 1):97–101. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(93\)90301-u](https://doi.org/10.1016/0091-6749(93)90301-u).
24. Debbaneh P.M., Bareiss A.K., Wise S.K., McCoul E.D. Intranasal Azelastine and Fluticasone as Combination Therapy for Allergic Rhinitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;161(3):412–418. <https://doi.org/10.1177/0194599819841883>.
25. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., Ansotegui I.J., Durham S.R., Gerth van Wijk R. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765–798. <https://doi.org/10.1111/all.13317>.
26. Meltzer E.O., Farrar J.R., Sennett C. Findings from an Online Survey Assessing the Burden and Management of Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis in US Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):779.e6–789.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.10.010>.
27. Valovirta E., Myrseth S.E., Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(1):1–9. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3282f3f42f>.
28. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S., Brignardello-Petersen R. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
29. Meltzer E.O., Wallace D., Dykewicz M., Shneyer L. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):682.e6–688.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.02.006>.
30. Stoloff S.W. The National Allergy Survey Assessing Limitations (NASAL): patient and health care professional perspectives in allergic rhinitis. *J Fam Pract*. 2012;61(2 Suppl.):S1–S4. Available at: <https://www.mdedge.com/familymedicine/article/59490/immunology/introduction>.

31. Patel P., Salapatek A.M., Talluri R.S., Tantry S.K. Pharmacokinetics of intranasal mometasone in the fixed-dose combination GSP301 versus two monotherapy intranasal mometasone formulations. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(3):232–239. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4134>.
32. Hampel F.C., Pedinoff A.J., Jacobs R.L., Caracta C.F., Tantry S.K. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(4):261–272. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4223>.
33. Segall N., Prenner B., Lumry W., Caracta C.F., Tantry S.K. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(5):301–310. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4233>.
34. Patel P., Salapatek A.M., Tantry S.K. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(2):160.e1–166.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.10.011>.
35. Andrews C.P., Mohar D., Salhi Y., Tantry S.K. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(2):171.e2–178.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.007>.
36. Gross G.N., Berman G., Amar N.J., Caracta C.F., Tantry S.K. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6):630.e3–638.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.03.017>.

Информация об авторах:

Павлова Ксения Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения бронхиальной астмы, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ksenimedical@gmail.com

Мдинарадзе Дарья Семеновна, аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии, младший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; darya.mdinaradze@yandex.ru

Information about the authors:

Ksenia S. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ksenimedical@gmail.com

Darya S. Mdinaradze, Postgraduate Student of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Junior Researcher of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; darya.mdinaradze@yandex.ru

Современные возможности фитотерапии в лечении острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей

А.В. Гуров^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>, alex9999@inbox.ru

А.В. Мужичкова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5940-9343>, touch83@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

В статье приведены данные об эффективности применения жидкого экстракта корней пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides*) в лечении острых, хронических и рецидивирующих заболеваний дыхательных путей и лор-органов. С позиции современной фармакологии известно, что использование средств природного происхождения на основе растительного сырья обеспечивает безопасность и отсутствие выраженных побочных эффектов. Основными действующими веществами пеларгонии являются фенольные соединения: кумарины, флавоноиды и фенолосоединения. В статье подробно освещены биохимические и фармакологические свойства каждой из вышеперечисленных групп соединений. Показано, что присутствие одновременно нескольких классов фенольных соединений способствует потенцированию фармакологических эффектов каждой группы в отдельности. Поэтому препарат обладает выраженным политропным действием: противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим, муколитическим, противовоспалительным, антиоксидантным, цитопротекторным. В статье представлены результаты многочисленных отечественных и зарубежных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, демонстрирующих его высокую эффективность и безопасность при лечении заболеваний лор-органов, инфекций верхних дыхательных путей и бронхита не только у взрослых, но и у детей старше 1 года. На основании проанализированного и представленного материала авторами сделан вывод, что использование средства на натуральной основе в лечении острой респираторной инфекции эффективно и безопасно как в качестве монотерапии, так и в комплексе с другими лекарственными веществами. Оно способно в кратчайшие сроки устранить не только симптомы воспаления, но и поддержать организм при любых недомоганиях подобного типа.

Ключевые слова: острое воспаление, острые респираторные инфекции, фитотерапия, политропное растительное лекарственное средство, жидкий экстракт корней пеларгонии сидовидной

Для цитирования: Гуров А.В., Мужичкова А.В. Современные возможности фитотерапии в лечении острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2021;(18):127–133. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-127-133>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern possibilities of herbal medicine in the treatment of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract

Alexander V. Gurov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>, alex9999@inbox.ru

Anna V. Muzhichkova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5940-9343>, touch83@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 provides data on the effectiveness of the use of the drug in the treatment of acute, chronic and recurrent diseases of the respiratory tract and ENT organs. The drug is an extract of *Pelargonium sidoides*. From the standpoint of modern pharmacology, it is known that the use of natural products based on plant materials ensures safety and the absence of pronounced side effects. The main active ingredients of pelargonium are phenolic compounds: coumarins, flavonoids and phenolic acids. The article details the biochemical and pharmacological properties of each of the above groups of compounds. It has been shown that the presence of several classes of phenolic compounds simultaneously contributes to the potentiation of the pharmacological effects of each group separately. Therefore, drug has a pronounced polytropic effect: antiviral, antibacterial, immunomodulatory, mucolytic, anti-inflammatory, antioxidant, cytoprotective. The article presents the results of numerous domestic and foreign ran-

domized, placebo-controlled studies demonstrating its high efficacy and safety in the treatment of ENT diseases, upper respiratory tract infections and bronchitis, not only in adults, but also in children over 1 year old. On the basis of the analyzed and presented material, the authors concluded that the use of a natural-based drug in the treatment of acute respiratory infection is effective and safe, both as monotherapy and in combination with other medicinal substances. He is able to quickly eliminate not only the symptoms of inflammation, but also to support the body with any ailments of this type.

Keywords: acute inflammation, acute respiratory infections, herbal medicine, polytropic herbal medicine, extract of *Pelargonium sidoides*

For citation: Gurov A.V., Muzhichkova A.V. Modern possibilities of herbal medicine in the treatment of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):127–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-127-133>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире острые воспалительные заболевания лор-органов имеют значительный удельный вес в структуре общей заболеваемости, при этом показатель распространенности в популяции составляет 6–8 чел. на 1000 населения в осенне-зимний период и 2–3 на 1 000 населения – в летний [1]. Согласно статистическим отчетам Минздрава России, ежегодно регистрируется до 50 млн инфекционных заболеваний, из них 90% – острые респираторные вирусные инфекции. В структуре амбулаторно-поликлинического звена пациенты с патологией верхних дыхательных путей и лор-органов составляют 15% [2].

Как правило, в большинстве случаев инициатором острого воспаления верхних дыхательных путей и лор-органов является вирусное поражение слизистой оболочки, которое впоследствии может приводить к развитию бактериальных процессов и тяжелых осложнений. Все вышеперечисленное диктует необходимость дальнейшего поиска рациональных препаратов для эффективного и безопасного лечения острых инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов респираторного тракта.

Несмотря на то что огромная номенклатура синтетических лекарственных препаратов ежегодно пополняется новыми наименованиями и в арсенале современного врача появляются более новые синтетические антибактериальные, противовирусные и прочие лекарственные средства, интерес к фитотерапевтическому методу лечения не угасает, а, наоборот, растет.

ОСОБЕННОСТИ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Фитотерапия (от греч. *phyton* – растение и *therapeia* – лечение) с современных позиций – это научно обоснованное лечение лекарственными растениями или их частями, применяемыми в нативной свежей или высушенной форме, а также полученными из них галеновыми препаратами. Использование средств природного происхождения на основе растительного сырья обеспечивает безопасность, отсутствие выраженных побочных эффектов, возможность использования в качестве монотерапии,

возможность использования в виде дополнения в комплексном лечении [3–7].

Особенностью фитотерапии острых респираторных инфекций и заболеваний органов дыхания является использование лекарственных растений с учетом их свойств. Часто одно фитотерапевтическое средство обладает сразу несколькими возможностями [5].

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕЛАРГОНИИ СИДОВИДНОЙ

В последние годы в своей практике врачи все чаще стали использовать готовые стандартизованные фитотерапевтические лекарственные средства с доказанными лечебными свойствами. В данной ситуации особого внимания заслуживает лекарственный препарат природного происхождения Умкалор, обладающий политропным действием: противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим, муколитическим, противовоспалительным, антиоксидантным, цитопротекторным [8, 9]. В настоящее время он широко применяется для лечения острых, хронических и рецидивирующих заболеваний дыхательных путей и лор-органов [9–13]. Лекарственный препарат Умкалор представляет собой экстракт пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides*), произрастающей в единственном месте на планете – восточной части Южной Африки. Первые экземпляры пеларгонии были найдены именно там. Пеларгония в Европе появилась в конце XVI в. В том виде, в котором она растет сейчас, она была выведена английскими селекционерами. Свое название пеларгония получила в 1789 г., до этого растение называли геранью.

Умкалор производится в соответствии со стандартами GMP (Германия) (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика). Уникальное сочетание биологически активных веществ препарата Умкалор обуславливает широкий спектр действия данного препарата и оказывает выраженный терапевтический эффект при лечении простудных заболеваний.

Основными действующими веществами пеларгонии являются фенольные соединения: кумарины, флавоноиды и фенолокислоты [14].

Кумарины – группа биологически активных соединений, в основе которых лежит кольцо 9,10-бензо-а-пирона. Кумарины в экстракте из корней *Pelargonium sidoides* представлены довольно широко. В основном это гидроксированные и (или) метоксикумарины, строение которых было установлено химическими и спектральными методами. Кроме того, были обнаружены О-гликозиды умкалина и небольшое количество его производных. Кумарины обладают хорошо выраженным антибактериальным воздействием в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая *Streptococcus (pneumoniae и hemolytic)*, *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *E. coli*; *Mycobacterium tuberculosis*. Кроме того, фармакологические исследования перечисленных кумаринов показали их иммуномодулирующие свойства, реализующиеся путем активации фагоцитарной активности макрофагов, экспрессии CD11b-адгезии молекул на поверхности нейтрофилов, синтеза интерлейкинов, синтеза интерферона- γ и TNF α .

Флавоноиды представляют собой группу биологически активных веществ фенольного характера. В основе структуры лежит флаван, представляющий собой конденсированную систему бензола и пирана с ароматическим заместителем в пирановом кольце.

Изучение биологической активности наиболее широко представленных в природе флавоноидов показало, что для них характерно противоаллергическое, противовоспалительное, противовирусное и антиоксидантное действие [15]. В основе их антиоксидантной активности лежат способность к хелатообразованию с солями железа и высокая способность к переносу электронов, что химически объясняется присутствием большого количества гидроксильных групп в молекуле. Просматривается аналогия в механизме антиоксидантного действия флавоноидов с действием витаминов С и Е. Противовоспалительное действие обусловлено способностью тормозить образование медиаторов воспаления – простагландинов и лейкотриенов. Они также принимают участие в активизации ряда типов клеток, в т. ч. базофилов, нейтрофилов, эозинофилов, Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, гепатоцитов и др.

В *Pelargonium sidoides* группа флавоноидов представлена в основном истинными флавоноидами: флаванолами (катехин, афцелехин, галлокатехин), флаванолами (кверцетин, кемпферол). Эти флавоноиды, особенно катехин, кверцетин и кемпферол, широко применяются в растительном сырье и хорошо изучены.

Метаболизм кверцетина в гепатоцитах происходит по пути образования 3-О-метилированного продукта – изорамнетина с помощью метилтрансферазы. Кроме того, известны и другие метаболиты кверцетина – кемпферол и тамариксетин. В плазме в качестве основных метаболитов обнаружены глюкурониды и сульфаты кверцетина и изорамнетина. Все указанные метаболиты обладают фармакологической активностью. Изучена фармакокинетика кверцетина при пероральном и внутривенном применении.

В настоящее время в лабораторных условиях исследовано антимикробное действие кверцетина на *Bacillus cereus* и *Salmonella enteritidis*. Установлено, что наибольший антимикробный эффект наблюдается при использовании кверцетина с другими флавоноидами. Учеными изучалась способность 38 различных флавоноидов воздействовать на антибиотикорезистентные микроорганизмы. В результате было обнаружено четыре флавоноида, в числе которых кверцетин и кемпферол, которые проявили достоверную активность против метициллинустойчивых штаммов *Staphylococcus aureus*.

Помимо этого, важной особенностью кверцетина является его способность защищать мембрану эритроцитов от вредного воздействия канцерогенных смол, образующихся в процессе курения. Это свойство напрямую связано с антиоксидантным воздействием, которое сопоставимо с таковым у токоферола. Из всех флавоноидов наиболее выражен антиоксидантный эффект у флавонолов со свободной гидроксильной группой в третьем положении, в то время как антирадикальная активность характерна для соединений с гидроксигруппой в четвертом положении фенильного радикала.

Фенолоксилолы содействуют выработке интерферона, защищающего неинфицированные клетки от вируса; танины также обладают антибактериальным действием и могут связывать бактериальные токсины. Уникальное сочетание широкого спектра растительных соединений в экстракте из корней пеларгонии сидовидной способствует усилению их фармакологических свойств, и в комплексе эти вещества могут эффективно воздействовать практически на любые острые вирусно-респираторные инфекции. Кроме того, препараты пеларгонии обладают антибактериальным действием, что способствует предупреждению развития бактериальных осложнений.

Стоит отметить, что в химический состав экстракта пеларгонии входят и другие органические кислоты, такие как кофейная, умкалиновая и хлорогеновая, являющиеся производными коричной кислоты.

Таким образом, присутствие одновременно нескольких классов фенольных соединений: кумаринов, флавоноидов и фенолоксилолов способствует потенцированию фармакологических эффектов каждой группы в отдельности. Кроме того, можно наблюдать расширение спектра антимикробного действия за счет присутствия антибактериальных соединений разной направленности действия. Особенно ценными являются бактериостатическое действие флавоноидов в отношении антибиотикорезистентных бактерий и противовирусный эффект [16–18].

Большинство исследований показали превосходный профиль безопасности данного препарата, что позволяет использовать Умкалор в течение длительного времени, а также для профилактики обострений хронических инфекций и различных проявлений острых респираторных заболеваний, при любых симптомах простуды (насморке или же заложенности носа, першении, болях в горле, кашле, головной боли, общем недомогании и слабости). А многочисленные клинические исследования Умкалора, проведенные в разных странах мира, демон-

стрируют его высокую эффективность и безопасность при лечении заболеваний лор-органов, инфекций верхних дыхательных путей и бронхита не только у взрослых, но и у детей старше 1 года [19–22]. Комбинированные противовирусное, антибактериальное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, муколитическое и секретомоторное действия Умкалора делают его привлекательным также для терапии заболеваний органов дыхания у детей с атопией, поскольку проблема снижения медикаментозной нагрузки у данной группы пациентов является весьма актуальной на данный момент [23, 24].

Так, в 2003 г. врачами из Германии, Мексики и Украины проводилось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены дети от 6 до 10 лет с тонзиллофарингитом, вызванным β -гемолитическим стрептококком. Все дети имели 8 и более баллов по шкале тяжести острых тонзиллофарингитов и давность симптомов не более 48 ч. В основной группе, в которую вошли 143 ребенка, использовали препарат пеларгонии, в группе контроля, в которую вошли 70 детей, использовали плацебо. В 95% случаев по результатам исследования было выявлено статистически значимое различие результатов лечения в пользу основной группы, в которой улучшение наступало быстрее. Дополнительной рекомендацией авторов было назначение экстракта пеларгонии в течение первых двух суток от начала развития тонзиллофарингита [25].

Оториноларингологами из Швейцарии, Бельгии и Германии в 2009 г. было проведено двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 103 пациента с острым риносинуситом бактериальной природы. У всех пациентов диагноз был подтвержден рентгенологически, а также проводилась оценка степени тяжести острого риносинусита по специализированной шкале. В исследование были включены пациенты с острым риносинуситом, соответствовавшим 12 и более баллам по 24-балльной шкале. Основной группе пациентов был назначен экстракт пеларгонии в количестве 60 капель 3 раза в день, контрольная группа пациентов получала плацебо. Максимальный срок лечения составлял 22 дня с промежуточной оценкой результатов на 7-й день терапии. При промежуточной оценке в группе, получавшей в качестве основной терапии экстракт пеларгонии, наблюдалось снижение количества баллов по шкале тяжести течения синуситов на 5,5 против 2,5 в группе плацебо. Таким образом, разница между двумя группами составила 3 балла. Данный результат полностью коррелировал с данными осмотра, рентгенологической картиной и другими клинико-лабораторными показателями. Таким образом, был сделан вывод об антибактериальных свойствах пеларгонии в качестве базисного препарата при лечении острого риносинусита [26].

В 2010 г. в Турции прицельно изучали антибактериальную активность пеларгонии. Для этого брались мазки со слизистой оболочки глотки пациентов с острыми тонзиллофарингитами или с любыми другими инфекциями верхних отделов дыхательных путей. Оценивалась

антибактериальная активность пеларгонии на бактериях видов *Streptococci*, *Staphylococci*, *Neisseria*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae*. В результате антибактериальный эффект был обнаружен в отношении микроорганизмов видов *Streptococci* (*Pneumococcus*), *Staphylococci*, *Neisseria*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae*. Исследователи пришли к выводу, что препарат может применяться в качестве терапии острых бактериальных инфекций верхних дыхательных путей, однако не стоит отдавать ему предпочтение в случаях, требующих использования традиционных антибактериальных препаратов [27].

Противовирусное действие препарата изучалось в Люксембурге, где была выявлена противовирусная активность экстракта пеларгонии на вирус A(H1N1) и в меньшей степени на A(H2N3). Пеларгония ослабляла гемагглютинацию вируса и активность нейраминидазы. В ходе исследования также было отмечено, что экстракт пеларгонии не обладает прямым вируцидным действием, и в лабораторных условиях при его применении не наблюдается развитие резистентности [28].

В 2017 г. на базе Научно-исследовательского клинического института оториноларингологии имени Л.И. Свержевского в отделе лор-патологии детского возраста обследовано и пролечено 200 детей в возрасте от 4 до 12 лет с диагнозом «аденоиды III степени, хронический аденоидит», поступивших для планового хирургического вмешательства (аденотомии). Проведенные клинические исследования показали, что клиническая эффективность препарата Умкалор в составе комплексной терапии у детей после аденотомии в раннем послеоперационном периоде заключается в снижении продолжительности реактивных явлений, ускорении заживления послеоперационной раны носоглотки. Комбинированные противовирусное, антибактериальное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, муколитическое и секретомоторное действия препарата позволяют использовать Умкалор в качестве альтернативы антибактериальным препаратам в составе комплексной терапии у детей после аденотомии [29].

В работе С.Л. Коваленко отмечено, что при лечении детей с лор-патологией (острые риносинуситы, средние отиты и аденоидиты) назначение Умкалора было сопоставимо по эффективности с бактериальной и муколитической терапией. При катamnестическом наблюдении за детьми было выявлено, что у детей, получавших Умкалор, быстрее восстанавливался слух и им в два раза реже в последующем проводили аденотомию [30].

Кроме того, текущая пандемия COVID-19 повысила интерес к терапии различной симптоматики, возникающей на фоне коронавирусной инфекции. Существует ряд работ зарубежных авторов, показывающих эффективность применения экстракта корней *Pelargonium sidoides* в качестве адыювантной терапии при инфицировании SARS-CoV-2. Активные вещества проантоцианидины, входящие в состав этого лекарственного растения, обладают такими противовирусными эффектами, как ингибирование синтеза вирусных белков, нарушение процессов

клеточной адгезии и высвобождения вируса, а также стимуляции синтеза β -интерферона.

В связи с этим применение препарата Умкалор может быть полезно с целью купирования респираторных симптомов, возникающих на фоне цитопатического действия вируса и в первую очередь воспалительных изменений в структуре слизистой оболочки респираторного тракта. Более того, при одновременном применении этого фитопрепарата с нестероидными противовоспалительными и жаропонижающими средствами, в частности с парацетамолом, используемая доза последнего может быть значительно снижена, что, безусловно, важно, поскольку любой системный противовоспалительный и жаропонижающий препарат может повлиять на адаптивную реакцию организма на вирусную инфекцию и таким образом может потенцировать нарастание клинической симптоматики [31–33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение фитотерапевтических препаратов имеет несомненную практическую значимость для лечения острых инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей. А использование средства на натуральной основе Умкалор в лечении острой респираторной инфекции эффективно и безопасно как в качестве монотерапии, так и в комплексе с другими лекарственными веществами. Он способен в кратчайшие сроки устранить не только симптомы воспаления, но и поддержать организм при любых недомоганиях подобного типа.



Поступила / Received 14.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2021

Принята в печать / Accepted 05.11.2021

Список литературы

- Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C., Esposito S., Huovinen P., Little P., Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(1 Suppl.):1–28. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x>.
- Крюков А.И., Гуров А.В., Юшкина М.А., Изотова Г.Н., Соколов С.С. Особенности антибактериальной терапии гнойно-воспалительной патологии лор-органов. *Медицинский совет.* 2016;(18):18–22. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-18-22>.
- Куркин В.А. *Основы фитотерапии.* Самара: Офорт, СамГМУ; 2009. 963 с.
- Киселева Т.Л., Дронова М.А. Синергические аспекты современной фитотерапии. *Новости медицины и фармации.* 2012;(7). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/28906>.
- Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А., Блинов И.Л., Дронова М.А., Цветаева Е.В. *Краткая энциклопедия современной фитотерапии с основами гомеопатии: справочник практического врача.* М.: Профессиональная ассоциация натуротерапевтов; 2010. 592 с.
- Карпеев А.А., Киселева Т.Л., Коршикова Ю.И., Лесяковская Е.Е., Саканян Е.И. Фитотерапия: методические рекомендации МЗ РФ 2000/63. В: Карпеев А.А., Киселева Т.Л. (ред.). *Фитотерапия: нормативные документы.* М.: ФНКЭЦ ТМДЛ; 2006. С. 9–42. Режим доступа: https://www.naturoprof.ru/upload/parse_files/5ee/5ee3c939f0d3b7291c617aac15c3c871.pdf.
- Барштейн В.Ю. История фитотерапии в памятниках материальной культуры. Античность и раннее средневековье. *Фитотерапия.* 2011;(3):13–16. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/235963472_THE_HISTORY_OF_PHYTOTHERAPY_IN_MONUMENTS_OF_MATERIAL_CULTURE_ANTIQUITY_AND_EARLY_MIDDLE_AGES.
- Холодова И.Н. Современная фитотерапия: возможности перспективы ее использования в лечебных программах у детей. *Медицинский совет.* 2017;(1):122–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-122-127>.
- Морозова С.В., Топоркова Л.А. Практическая эффективность фитотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей. *Медицинский совет.* 2017;(8):80–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-80-82>.
- Бережной В.В., Орлюк И.Б., Борзенко И.О., Аносова Л.Г., Мартинова О.П. Опыт применения препарата растительного происхождения Умкалор в лечении ангины у детей. *Педиатрия, акушерство и гинекология.* 1999;(4):173–174.
- Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Поскрипко Ю.А. Фитоантибиотик Умкалор в педиатрии. *Педиатрия, акушерство и гинекология.* 2002;(3):24–25.
- Захарова И.Н., Холодова И.Н. Новые технологии в лечении ОРВИ у детей. *Медицинский совет.* 2016;(7):50–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-50-54>.
- Чучалин А.Г., Берман Б., Лемахер В. Лечение острого бронхита у взрослых экстрактом пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides*; EPs 7630): рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. *Пульмонология.* 2007;(6):49–55. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2007-0-6-49-55>.
- Moyo M., Van Staden J. Medicinal properties and conservation of *Pelargonium sidoides* DC. *J Ethnopharmacol.* 2014;152(2):243–255. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.009>.
- Холодова И.Н., Холодов Д.И. Как снизить резистентность к антибактериальной терапии? *Медицинский совет.* 2017;(19):84–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-84-89>.
- Черных В.П., Георгиянц В.А., Зупанец И.А. Клинико-фармацевтические аспекты применения фитопрепарата Умкалор. *Медицина газета «Здоровья Украины».* 2003;67. Режим доступа: <http://health-ua.com/article/19218-klinikofarmatsevticheskie-aspekty-primeneniya-fitopreparata-umkalor>.
- Тахтаджян А.Л. (ред.). *Жизнь растений.* М.: Просвещение; 1981. Т. 5–2. 508 с.
- Еленевский А.Г., Соловьева М.П., Тихомиров В.Н. *Ботаника. Систематика высших или наземных растений.* 3-е изд. М.: Академия; 2004. 420 с.
- Matthys H., Eisebitt R., Seith B., Heger M. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine.* 2003;10(4 Suppl.):7–17. <https://doi.org/10.1078/1433-187x-00308>.
- Каюмова Д.А., Кулагина М.Г., Боровикова Е.В., Трошкина И.М. Применение Умкалора в лечении респираторных инфекций в амбулаторной педиатрической практике. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009;(4):21–25. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=1295451>.
- Daschner F., Bachert C. Press Conference: Common cold today – chronic sinusitis tomorrow? *Forschung und Praxis, Aerzte-Zeitung.* 2005;(24):14–15. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/320983259>.
- Matthys H., Eisebitt R., Seith B., Heger M. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine.* 2003;10(4 Suppl.):7–17. <https://doi.org/10.1078/1433-187x-00308>.
- Kamin W., Maydannik V., Malek F.A., Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with acute bronchitis - a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* roots. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(3):184–191. <https://doi.org/10.5414/cpp48184>.
- Ёлкина Т.Н., Грибанова О.А. Монотерапия острых респираторных инфекций препаратом «Умкалор». *РМЖ.* 2008;(29):1968. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Monoterapiya_ostryh_respiratornyh_infekciy_preparatom_Umkalor/.
- Bereznoy V.V., Riley D.S., Wassmer G., Heger M. Efficacy of extract of *Pelargonium sidoides* in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med.* 2003;9(5):68–79. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14526713/>.
- Bachert C., Schapowal A., Funk P., Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology.*

- 2009;47(1):51–58. Available at: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=737>.
27. Uslu H., Yoruk O., Ayyildiz A., Aktan B. Antibacterial spectrum of umckaloabo (*Pelargonium sidoides*) on upper airway infection agents. *Eur J Gen Med*. 2009;6(4):245–248. <https://doi.org/10.29333/ejgm/82677>.
 28. Theisen L.L., Muller C.P. EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res*. 2012;94(2):147–156. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.03.006>.
 29. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Изотова Г.Н., Лучшева Ю.В., Мачулин А.И. и др. Клиническая эффективность *Pelargonium sidoides* – EPs® 7630 в комплексной терапии детей с хроническим аденоидитом, перенесших аденоотомию. *Медицинский совет*. 2017;(16):28–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-16-28-32>.
 30. Коваленко С.Л. Эффективность противомикробных средств растительного происхождения в терапии оториноларингологических заболеваний у детей. *Российская оториноларингология*. 2009;(2):161–165. Режим доступа: https://ornii.ru/upload/iblock/7ae/j_03_2.009_s.pdf.
 31. Keck T., Strobl A., Weinhaeusel A., Funk P., Michaelis M. *Pelargonium Extract EPs 7630 in the Treatment of Human Corona Virus-Associated Acute Respiratory Tract Infections – A Secondary Subgroup-Analysis of an Open-Label, Uncontrolled Clinical Trial*. *Front Pharmacol*. 2021;12:666546. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.666546>.
 32. Silveira D., Prieto-Garcia J.M., Boylan F., Estrada O., Fonseca-Bazzo Y.M., Jamal C.M. et al. COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy? *Front Pharmacol*. 2020;11:581840. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581840>.
 33. Seifert G., Brandes-Schramm J., Zimmermann A., Lehman W., Kamin W. Faster recovery and reduced paracetamol use – a meta-analysis of EPs 7630 in children with acute respiratory tract infections. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):119. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1473-z>.

References

1. Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C., Esposito S., Huovinen P., Little P., Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(1 Suppl.):1–28. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x>.
2. Kryukov A.I., Gurov A.V., Yushkina M.A., Izotova G.N., Sokolov S.S. Peculiarities of antibacterial therapy of purulent and inflammatory pathology of ENT-organs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(18):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-18-22>.
3. Kurkin V.A. *Fundamentals of herbal medicine*. Samara: Ofort, SamSMU; 2009. 963 p. (In Russ.).
4. Kiseleva T.L., Dronova M.A. Synergistic aspects of modern phytopharmacology. *Novosti meditsiny i farmatsevtiki = News of Medicine and Pharmaceuticals*. 2012;(7). (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/28906>.
5. Kiseleva T.L., Smirnova Yu.A., Blinkov I.L., Dronova M.A., Tsvetaeva E.V. *A short encyclopedia of modern herbal medicine with the basics of homeopathy: a practical doctor's guide*. Moscow: Professional Association of Naturotherapists; 2010. 592 p. (In Russ.).
6. Karpeev A.A., Kiseleva T.L., Korshikova Yu.I., Lesiovskaya E.E., Sakanyan E.I. Phytotherapy: guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation 2000/63. In: Karpeev A.A., Kiseleva T.L. (eds.). *Phytotherapy: regulatory documents*. Moscow: FNKE Ts TMDL; 2006, pp. 9–42. (In Russ.) Available at: https://www.naturoprof.ru/upload/parse_files/See/See3c939f0d3b7291c617aac15c3c871.pdf.
7. Barshtein V.Yu. The history of herbal medicine in the monuments of material culture. Antiquity and early Middle Ages. *Fitoterapiya = Phytotherapy*. 2011;(3):13–16. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/publication/235963472_THE_HISTORY_OF_PHYTOTHERAPY_IN_MONUMENTS_OF_MATERIAL_CULTURE_ANTIQUITY_AND_EARLY_MIDDLE_AGE.
8. Kholodova I.N. Phytotherapy today: prospects and implications in treatment schemes for children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1):122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-122-127>.
9. Morozova S.V., Toporkova L.A. The practical effectiveness of herbal therapy of infectious-inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(8):80–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-80-82>.
10. Berezhniov V.V., Orlyuk I.B., Borzenko I.O., Anosova L.G., Martinova O.P. Experience of using the herbal preparation Umckalor in the treatment of angina in children. *Pediatrya, akusherstvo i ginekologiya = Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 1999;(4):173–174. (In Russ.).
11. Volosovets A.P., Krivopustov S.P., Poskripko Yu.A. Phytoantibiotic Umckalor in pediatrics. *Pediatrya, akusherstvo i ginekologiya = Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2002;(3):24–25. (In Russ.).
12. Zakharova I.N., Kholodova I.N. New technologies in the treatment of ARI in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(7):50–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-50-54>.
13. Chuchalin A.G., Berman B., Lemakher V. Treatment of acute bronchitis in adults with extract of *Pelargonium sidoides*: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal*. 2007;(6):49–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2007-0-6-49-55>.
14. Moyo M., Van Staden J. Medicinal properties and conservation of *Pelargonium sidoides* DC. *J Ethnopharmacol*. 2014;152(2):243–255. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.009>.
15. Kholodova I.N., Kholodov D.I. How to reduce resistance to antibacterial therapy? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(19):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-84-89>.
16. Chernykh V.P., Georgiyants V.A., Zupanets I.A. Clinical and pharmaceutical aspects of the use of the phytopreparation Umckalor. *Meditsinskaya gazeta "Zdorov'ye Ukrainy" = Medical Newspaper "Health of Ukraine"*. 2003;67. (In Russ.) Available at: <http://health-ua.com/article/19218-klinikofarmatsevticheskie-aspekty-primeneniya-fitopreparata-umckalor>.
17. Takhtadzhyan A.L. (ed.). *Plant life*. Moscow: Prosveshcheniye; 1981. Vol. 5-2. 508 p. (In Russ.).
18. Yelenevsky A.G., Solovyeva M.P., Tikhomirov V.N. *Botany. Taxonomy of higher or terrestrial plants*. 3rd ed. Moscow: Akademiya; 2004. 420 p. (In Russ.).
19. Matthys H., Eisebitt R., Seith B., Heger M. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2003;10(4 Suppl.):7–17. <https://doi.org/10.1078/1433-187x-00308>.
20. Kayumova D.A., Kulagina M.G., Borovikova E.V., Troshkina I.M. The use of Umckalor in the treatment of respiratory infections in outpatient pediatric practice. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2009;(4):21–25. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12955451>.
21. Daschner F., Bachert C. Press Conference: Common cold today – chronic sinusitis tomorrow? *Forschung und Praxis, Aerzte-Zeitung*. 2005;(24):14–15. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/320983259>.
22. Matthys H., Eisebitt R., Seith B., Heger M. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2003;10(4 Suppl.):7–17. <https://doi.org/10.1078/1433-187x-00308>.
23. Kamin W., Maydannik V., Malek F.A., Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with acute bronchitis – a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* roots. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48(3):184–191. <https://doi.org/10.5414/cpp48184>.
24. Yolkina T.N., Gribanova O.A. Monotherapy of acute respiratory infections with the drug Umckalor. *RMJ*. 2008;(29):1968. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Monoterapiya_ostryh_respiratornyh_infekciy_preparatom_Umckalor/.
25. Berezhniov V.V., Riley D.S., Wassmer G., Heger M. Efficacy of extract of *Pelargonium sidoides* in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med*. 2003;9(5):68–79. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14526713/>.
26. Bachert C., Schapowal A., Funk P., Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2009;47(1):51–58. Available at: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=737>.
27. Uslu H., Yoruk O., Ayyildiz A., Aktan B. Antibacterial spectrum of umckaloabo (*Pelargonium sidoides*) on upper airway infection agents. *Eur J Gen Med*. 2009;6(4):245–248. <https://doi.org/10.29333/ejgm/82677>.
28. Theisen L.L., Muller C.P. EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res*. 2012;94(2):147–156. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.03.006>.
29. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Ivoilov A.Yu., Izotova G.N., Luchsheva Yu.V., Machulin A.I. et al. Clinical efficacy of *Pelargonium sidoides* EPs® 7630 in complex therapy of children with chronic adenoiditis, who has

- undergone adenoidectomy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(16):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-16-28-32>.
30. Kovalenko S.L. The effectiveness of herbal antimicrobial agents in the treatment of otorhinolaryngological diseases in children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2009;(2):161–165. (In Russ.) Available at: https://lornii.ru/upload/iblock/7ae/j_03_2009_s.pdf.
 31. Keck T., Strobl A., Weinhaeusel A., Funk P., Michaelis M. Pelargonium Extract EPs 7630 in the Treatment of Human Corona Virus-Associated Acute Respiratory Tract Infections – A Secondary Subgroup-Analysis of an Open-Label, Uncontrolled Clinical Trial. *Front Pharmacol*. 2021;12:666546. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.666546>.
 32. Silveira D., Prieto-Garcia J.M., Boylan F., Estrada O., Fonseca-Bazzo Y.M., Jamal C.M. et al. COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy? *Front Pharmacol*. 2020;11:581840. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581840>.
 33. Seifert G., Brandes-Schramm J., Zimmermann A., Lehmacher W., Kamin W. Faster recovery and reduced paracetamol use – a meta-analysis of EPs 7630 in children with acute respiratory tract infections. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):119. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1473-z>.

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; 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

Information about the authors:

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Microbiology and Virology of the Pediatric Faculty and the Department of Otorhinolaryngology named after B.S. Preobrazhensky, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; alex9999@inbox.ru

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

Комплексное лечение заболеваний полости носа и околоносовых пазух в настоящее время

В.М. Свистушкин✉, <https://orcid.org/0000-0002-1257-9879>, svvm3@yandex.ru

К.В. Еремеева, <https://orcid.org/0000-0001-7071-2415>, eremeeva_ks@mail.ru

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

Резюме

Поиск рационального лечения заболеваний полости носа и околоносовых пазух обусловлен высокой заболеваемостью среди населения земного шара. Несмотря на совершенно четкие рекомендации, казалось бы, значительно облегчающие выбор и объем терапии, крайне важен дифференцированный подход к каждому пациенту в зависимости от возраста, сопутствующей патологии, характера течения заболевания, выраженности клинической, прежде всего болевой, симптоматики, наличия риногенных осложнений. Дифференциальная диагностика вирусного и бактериального ОРС позволяет избежать необоснованного назначения антибиотиков в первом случае и подобрать терапию таким образом, чтобы способствовать облегчению клинической симптоматики, своевременному разрешению процесса и профилактике осложнений. Был проведен систематический обзор литературы с анализом данных научных исследований, посвященных оценке эффективности протаргола, или протеината серебра, в местной терапии заболеваний верхних дыхательных путей. Обзор исследований показывает, что протеинат серебра обладает вяжущим, антисептическим и противовоспалительным действием. Спектр противомикробного действия серебра значительно шире многих антибиотиков и сульфаниламидов. При этом патогенная микрофлора более чувствительна к ионам серебра, чем непатогенная. Анализ работ также демонстрирует отсутствие побочных реакций при использовании данного препарата. Полученные данные позволяют рекомендовать препараты на основе протеината серебра в комплексной терапии острых и хронических заболеваний полости носа и носоглотки. Сосудосуживающий эффект протаргола позволяет использовать его как альтернативу деконгестантам во избежание развития медикаментозного ринита и тахифилаксии.

Ключевые слова: острый риносинусит, симптоматическая терапия, вяжущие лекарственные средства, серебра протеинат, протаргол

Для цитирования: Свистушкин В.М., Еремеева К.В.. Комплексное лечение заболеваний полости носа и околоносовых пазух в настоящее время. *Медицинский совет*. 2021;(18):134–139. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-134-139>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Complex treatment of diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses at the present time

Valeriy M. Svistushkin✉, <https://orcid.org/0000-0002-1257-9879>, svvm3@yandex.ru

Kseniya V. Ereemeeva, <https://orcid.org/0000-0001-7071-2415>, eremeeva_ks@mail.ru

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

Abstract

The search for rational treatment of diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses is due to the high incidence among the world's population. Despite the absolutely clear recommendations that would seem to greatly facilitate the choice and scope of therapy, it is extremely important to have a differentiated approach to each patient, depending on age, concomitant pathology, the nature of the course of the disease, the severity of clinical, primarily pain symptoms, and the presence of rhinogenic complications. Differential diagnosis of viral and bacterial acute rhinosinusitis (ARS) allows to avoid unreasonable prescription of antibiotics in the former case and choose therapy in such a way as to help relieve clinical symptoms, timely cure the disease and prevent complications. A systematic review of the literature was conducted with the analysis of scientific research data on the evaluation of the effectiveness of protargol or silver proteinate in the local treatment of upper respiratory tract diseases. A review of studies shows that silver proteinate has astringent, antiseptic and anti-inflammatory effects. The spectrum of antimicrobial action of silver is much wider than many antibiotics and sulfonamides. At the same time, pathogenic microflora is more sensitive to silver ions than non-pathogenic microflora. The analysis of the works also demonstrates the absence of adverse reactions when using this drug. The obtained data allow us to recommend preparations based on silver proteinate as a complex therapy for acute and chronic diseases of the nasal cavity and nasopharynx. The vasoconstrictive effect of protargol allows it to be used as an alternative to decongestants in order to avoid the development of drug-induced rhinitis and tachyphylaxis. Sialor® is a new, convenient, affordable, longer-shelf-life form of silver proteinate.

Keywords: acute rhinosinusitis, symptomatic therapy, astringent drugs, silver proteinate, protargol

For citation: Svistushkin V.M., Ereemeeva K.V. Complex treatment of diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses at the present time. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):134–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-134-139>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление слизистой оболочки носа почти всегда сочетается с воспалением околоносовых пазух, поэтому термин «риносинусит» является предпочтительным. Неосложненный риносинусит определяется как патологическое состояние без клинических проявлений распространения воспаления за пределы околоносовых пазух и полости носа на момент постановки диагноза (например, без неврологического, офтальмологического или мягкотканного поражения). Риносинусит – одно из распространенных заболеваний в оториноларингологии. Так, в РФ до 10 млн человек в год переносит острый риносинусит, а в США – 1 из 8 взрослых в год, что составляет более чем 30 млн диагнозов [1–7].

Риносинусит может быть классифицирован по продолжительности как острый (ОРС), а спустя 12 нед. как хронический (ХРС). ОРС по этиологическому фактору делится на острый бактериальный и вирусный. Разделение на бактериальный и вирусный важно, поскольку для последнего нецелесообразна антибактериальная терапия.

Вирусный ОРС в большинстве случаев протекает в рамках ОРВИ и является одним из его проявлений. Этап формирования вирусно-бактериальных ассоциаций в настоящее время рассматривают как затянувшийся/поствирусный ОРС с более длительным сохранением типичных симптомов заболевания сроком до 12 нед. Критерием различия между вирусным и затянувшимся/поствирусным ОРС, по данным согласительного документа EPOS-2020, было предложено считать сохранение основных симптомов заболевания в течение более 7 дней при прогрессировании симптоматики или отсутствии улучшения клинической картины [8, 9].

По данным литературы, в 0,5–2,0% предшествующая вирусная инфекция может способствовать развитию бактериальной инфекции, т. к. блокируется дренаж пазух во время носового цикла, что способствует колонизации бактериальными патогенами не только полости носа и околоносовых пазух, но и носоглотки. Поэтому, особенно в детском возрасте, симптомы ОРС могут сочетаться с острым аденоидитом или протекать на фоне гипертрофии глоточной миндалины и хронического аденоидита, что также может способствовать развитию тубарной дисфункции и острого среднего отита.

Хотя клиника вирусной и бактериальной инфекции может быть очень похожа, необходимо обращать внимание на продолжительность, характер и тяжесть клинических проявлений. Так, для бактериального ОРС, как правило, характерно ощущение заложенности в полости носа

в сочетании с односторонними выделениями, головная или лицевая боль или первоначально тяжелое течение с фебрильной температурой в сочетании с эндоскопическими данными в виде гнойного или слизисто-гнойного отделяемого в среднем и/или верхнем носовых ходах. Заболевание также зачастую имеет двухволновой характер (ухудшение после кратковременного улучшения), в клиническом анализе крови характерным является повышение показателей СОЭ и С-реактивного белка [8–10].

Дифференциальная диагностика вирусного и бактериального ОРС позволяет избежать необоснованного назначения антибиотиков в первом случае и подобрать терапию таким образом, чтобы способствовать облегчению клинической симптоматики, своевременному разрешению процесса и профилактике осложнений.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ РИНОСИНУСИТОМ

Согласно данным EPOS-2020 в назначении антибиотиков нуждается не более 2–5% больных, страдающих ОРС [8, 11]. Во избежание ненужного применения антибактериальной терапии, в первую очередь при поствирусном и нетяжелых формах бактериального ОРС, необходимо проводить тщательный отбор пациентов для назначения системной антибактериальной терапии. Критериями отбора служат: возраст (группа риска дети и лица старше 60 лет); наличие сопутствующей патологии, способствующей прогрессированию состояния (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, гематологические, онкологические, аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные состояния и др.); характер течения заболевания (отсутствие положительной динамики в течение 7 дней, вторая волна заболевания или изначально тяжелое течение, у детей среднетяжелое течение заболевания и/или субфебрильная лихорадка без положительной динамики в течение 72 ч на фоне адекватной противовоспалительной терапии); выраженность болевой симптоматики в проекции околоносовых пазух и в зубах (по данным оценки визуально-аналоговой шкалы больше 8); наличие риногенных осложнений (внутричерепных или орбитальных) [7–12]. Таким образом, назначение антибактериальной терапии должно быть обоснованным, что позволяет не только повысить эффективность этиотропного лечения, но и предотвратить развитие антибиотикорезистентности. Предпочтительным остается применение аминопенициллинов и ингибиторозащищенных аминопенициллинов, альтернативой являются цефалоспорины II и III поколения [13–16].

Симптоматическое лечение острых заболеваний полости носа и околоносовых пазух включает разные лекарственные средства для местного применения. Для облегчения клинических проявлений они могут применяться как в качестве монотерапии (при легких формах ОРС), так и в комбинации с системной антибактериальной терапией, что способствует облегчению симптомов и ускоряет выздоровление [17, 18].

Действие одних направлено на элиминацию патогенов и купирование воспалительного процесса (противомикробные и противовирусные средства), другие способствуют восстановлению носового дыхания, уменьшению секреции желез слизистой оболочки, восстановлению дренажа и аэрации околоносовых пазух и среднего уха (солевые растворы, деконгестанты, антигистаминные препараты, муколитики, интраназальные глюкокортикостероиды и др.). Большинство из этих препаратов включено в лечение ОРС как отечественными, так и зарубежными рекомендательными документами [2, 4, 19–27].

Дифференцированный подход требуется и при назначении симптоматической терапии. Так, деконгестанты могут быть наиболее эффективны в ранней (острой) стадии воспаления, учитывая значительную роль отека слизистой оболочки полости носа и обструкции естественных соустьев околоносовых пазух [28, 29]. Ингаляционные глюкокортикостероиды сохраняют одну из ключевых ролей в лечении ОРС на всех этапах лечения, уровень доказательности IA [23]. Элиминационно-ирригационная терапия способствует не только механическому очищению полости носа и носоглотки от бактерий и вирусов, но и более целенаправленному действию используемых после этого топических антибактериальных и противовоспалительных лекарственных средств. В EPOS-2020 проведено различие в характере промывания полости носа у взрослых и детей. Так, в первом случае рекомендуется пользоваться большим (200–250 мл) объемом изотонического раствора в сравнении с орошением аэрозолем во втором, т. к. при промывании полости носа большим объемом солевого раствора у ребенка дошкольного возраста возрастает риск развития острого среднего отита [8].

Отдельную группу составляют комбинированные лекарственные средства, обладающие антисептическим и противовоспалительным действием, влияющие на кровоток в слизистой оболочке носа и способствующие регенерации [30, 31]. К лекарственным средствам с подобным действием относится протаргол, или серебра протеинат, который известен и хорошо зарекомендовал себя в отечественной практике с 1964 г. Препарат оказывает вяжущее, антисептическое и противовоспалительное действие. Бактериостатический эффект обусловлен тем, что ионы серебра сорбируются клеточной оболочкой, препятствуя делению клетки. В дальнейшем серебро проникает внутрь клетки и ингибирует ферменты дыхательной цепи, а также разобщает процессы окисления и окислительного фосфорилирования в микробных клетках, в результате чего клетка гибнет, тем самым проявляется бактерицидный эффект. Спектр противомикробного действия серебра значительно шире многих антибиотиков и сульфанилами-

дов. При этом патогенная микрофлора более чувствительна к ионам серебра, чем непатогенная¹ [32–36]. По данным исследования, проведенного на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, 2%-ный раствор протеината серебра оказывает бактерицидное действие на *St. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. cohnii*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *Ps. aeruginosa*, *Neisseria subflava* при количественном содержании указанных возбудителей 10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 , 10^7 КОЕ/мл. Для всех вышеперечисленных возбудителей были получены показатели минимальной бактериостатической и бактерицидной концентрации [37–39].

A. Domínguez et al. провели исследование с целью определения *in vitro* активности коллоидного серебра в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Всего было использовано 270 штаммов: *Acinetobacter baumannii* (n = 45), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 25), *Escherichia coli* (n = 79), *Klebsiella pneumoniae* (n = 58), *Staphylococcus aureus* (n = 34), *Staphylococcus epidermidis* (n = 14) и *Enterococcus species* (n = 15). Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) коллоидного серебра определяли для всех штаммов с помощью микродилуционного анализа, а также проводили анализ кривой времени эрадикации. В присутствии коллоидного серебра определяли проницаемость мембран и продукцию активных форм кислорода (АФК) бактериями. МИК₉₀ коллоидного серебра составил 4–8 мг/л для всех штаммов, бактерицидный эффект сохранялся в течение 24 ч, не влияя на проницаемость мембран. Кроме того, исследователи обнаружили, что коллоидное серебро значительно увеличивает продукцию АФК у грамотрицательных по отношению к грамположительным бактериям спустя 24 ч инкубации. Эти результаты свидетельствуют о том, что коллоидное серебро может быть эффективным средством лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными и грамположительными бактериями [40].

В работах А.И. Крюкова и др. было изучено влияние местных антисептиков: протаргола, мирамистина, хлоргексидина и фотодинамической терапии на полирезистентный штамм *Candida tropicalis*, выделенный у пациента с грибковым аденоидитом. Была оценена способность антисептиков к инаktivации взвеси бластоспор штамма гриба *Candida tropicalis* (5×10^7 КОЕ/мл) после предварительной инкубации с раствором метиленового синего в концентрации 5 мкмоль/л. Авторами была установлена минимальная подавляющая концентрация антисептиков, в частности протаргола, – 0,1% [41].

В исследовании M. Ooi et al. сравнивали эффективность местного применения коллоидного серебра и пероральных антибиотиков в терапии хронического риносинусита, трудно поддающегося лечению. Получены следующие результаты: коллоидное серебро по эффективности не превосходит пероральные антибиотики. Несмотря на то что пациенты, получавшие местное лечение серебром, имели более тяжелое исходное состояние, чем

¹ Серебра протеинат (Silver proteinate). Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. М.; 2004.

в контрольной группе, было продемонстрировано сопоставимое улучшение субъективных симптомов и объективных эндоскопических показателей, на основании чего можно предполагать, что это может быть больше, чем просто эффект плацебо. Возможно, что лечение коллоидным серебром в течение 10 дней является достаточным для демонстрации симптоматического и эндоскопического улучшения, но недостаточным для достижения бактериальной эрадикации. Наряду с этим, исследования топического применения мупироцина показывают наиболее эффективные результаты у пациентов, трудно поддающихся терапии, – мупироцин вводится в передние носовые ходы два раза в день в течение 3–4 нед. [42, 43]. Авторы считают необходимым дальнейшую оптимизацию продолжительности лечения коллоидным серебром [44]. Для оценки безопасности и эффективности его местного применения у этих пациентов потребуется более длительный период исследования, включающий большее число участников исследования [45].

Ранее полагали, что протеинат серебра не влияет на вирусы, однако при изучении действия раствора в различных концентрациях на культурах клеток было выявлено угнетение репродукции вирусов, вызывающих инфекционный ринотрахеит и вирусную диарею, в концентрации 0,25–0,5% [46].

В основе вяжущего действия протеината серебра лежит образование защитной пленки из альбуминатов, что изменяет поверхностное натяжение слизистой оболочки

и приводит к снижению ее чувствительности к инфекционным агентам, а также уменьшает просвет капилляров, тем самым тормозя воспалительные процессы. Это также объясняет сосудосуживающий эффект, что ведет к устранению отека полости носа, восстановлению проходимости носовых ходов и облегчению носового дыхания, что позволяет использовать его наряду с топическими деконгестантами. Более того, учитывая, что последние ограничены сроками (5–7 дней) в связи с риском развития медикаментозного ринита и тахифилаксии, местное лечение серебром может быть хорошей альтернативой [47–49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существующие рекомендательные документы по лечению заболеваний носа и околоносовых пазух, остается ряд вопросов, прежде всего связанных с обоснованным назначением системной антибактериальной терапии, на этом фоне возрастает важность правильно подобранной топической терапии. Протеинат серебра – лекарственное средство комбинированного действия, проверенное временем, вяжущий, противовоспалительный и антисептические эффекты которого позволяют рекомендовать его в комплексной терапии острых и хронических заболеваний полости носа и носоглотки.

Поступила / Received 20.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 12.06.2021
Принята в печать / Accepted 18.06.2021

Список литературы

1. Лопатин А.С. (ред.). *Острый риносинусит: клинические рекомендации*. М.: 2017. 36 с. Режим доступа: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2017/09/Острый-риносинусит-21.09.pdf>.
2. Свистушкин В.М., Шевчик Е.А. Острый риносинусит – современный взгляд на проблему. *РМЖ*. 2014;(9):643–648. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ispolyzovanie_intranazalnykh_preparatov_v_lechenii_bolnykh_ostrym_infekcionnym_rinitom.
3. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Дедова М.Г. Использование интраназальных препаратов в лечении больных острым инфекционным ринитом. *РМЖ*. 2014;22(26):1903–1907. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ispolyzovanie_intranazalnykh_preparatov_v_lechenii_bolnykh_ostrym_infekcionnym_rinitom.
4. Кочетков П.А., Мейтель И.Ю. Профилактика и лечение острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей и их бактериальных осложнений. *РМЖ*. 2016;(4):231–235. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Profilaktika_i_lechenie_ostrykh_virusnykh_infekciyverhnykh_dyhatelnykh_putey_i_ikh_bakterialnykh_oslozhneniy.
5. Лопатин А.С., Свистушкин В.М. *Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения: клинические рекомендации*. М., 2009. 25 с. Режим доступа: https://medi.ru/info/5491/#cslm_anch.
6. Пальчун В.Т. (ред.). *Оториноларингология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 656 с. Режим доступа: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427354.html>.
7. Rosenfeld R.M. Acute sinusitis in adults. *N Engl J Med*. 2016;375(10):962–970. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1601749>.
8. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.253>.
9. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. <https://doi.org/10.4193/Rhino50E2>.
10. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Божатова М.П., Карпычева И.Е. Новый подход к лечению острого ринита у детей с тубарной дисфункцией. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2011;(2). Режим доступа: https://umedp.ru/articles/novyy_podkhod_k_lecheniyu_ostrogogo_rinita_u_detey_s_tubarnoy_disfunktsiey.html.
11. Heikkinen T., Ruuskanen O., Ziegler T., Waris M., Puhakka H. Short-term use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media. *J Pediatr*. 1995;126(2):313–316. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(95\)70569-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70569-4).
12. DeBoer D.L., Kwon E. Acute Sinusitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31613481>.
13. Lemiengre M.B., Verbakel J.Y., Colman R., Burghgraeve T.D., Buntinx F., Aertgeerts B. et al. Reducing inappropriate antibiotic prescribing for children in primary care: a cluster randomised controlled trial of two interventions. *Br J Gen Pract*. 2018;68(668):e204–e210. <https://doi.org/10.3399/bjgp18X695033>.
14. Lopatin A.S., Ivanchenko O.A., Soshnikov S.S., Mullol J. Cyclamen europaeum improves the effect of oral antibiotics on exacerbations and recurrences of chronic rhinosinusitis: A real-life observational study (CHRONOS). *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018;38(2):115–123. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1342>.
15. Иванченко О.А., Яворовская С.О., Лопатин А.С. Выбор адекватного метода лечения при остром верхнечелюстном синусите. *Справочник поликлинического врача*. 2007;(2):60–63. Режим доступа: <http://www.elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=164381>.
16. 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):e262–e280. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1071>.
17. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Шагарамян Г.Б., Рябинин В.А. Роль местной терапии в лечении больных с острым риносинуситом в амбулаторных условиях. *РМЖ*. 2016;(21):1407–1410. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Roly_mestnoy_terapii_v_lechenii_bolnykh_s_ostrym_rinosinusitom_v_ambulatornykh_usloviyah.
18. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шамкина П.А. Комплексная терапия острого инфекционного ринита. *Медицинский совет*. 2019;(8):38–42. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-38-42>.
19. 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. *Rhinol J*. 2011;49(3):264–271. <https://doi.org/10.4193/rhino10.169>.
20. Brožek 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 Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009;64(5):669–677. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x>.
21. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. Острая респираторная вирусная

- инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(2):100–108. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>.
22. Patel H., Zhang W., Kuo Y.-F., Sharma G. Impact of choosing wisely on antibiotic prescription and CT scan use for uncomplicated acute rhinosinusitis (ARS). *J Allergy Clinical Immunol*. 2017;141(2):AB166. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.529>.
 23. 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.nmaor.ru/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>.
 24. Бердникова Н.Г., Екатеринцев В.А., Пушкина С.Л. Проблемы лечения воспалительных заболеваний носа с позиций доказательной медицины. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):94–100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32709070>.
 25. Рязанцев С.В. (ред.). *Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов*. М.: СПб.: Полифорум Групп; 2014. 40 с. Режим доступа: <https://lornii.ru/upload/iblock/58a/Принципы%20этиопатогенетической%20терапии%20острых%20синуситов.pdf>.
 26. Лопатин А.С. *Ринит*. М.: Литтерра; 2010. 432 с.: илл. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090302.html>.
 27. Meltzer E., Hamilos D., Hadley J., Lanza D., Marple B., Nicklas R.A. et al. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(6):1–62. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.09.067>.
 28. Taverner D., Latte J., Draper M., Latte G.J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001953. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001953.pub2>.
 29. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Изотова Г.Н., Гуров А.В., Юшкина М.А., Соколов С.А. Подходы к терапии острого ринита. *Медицинский совет*. 2016;(9):45–47. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-9-45-47>.
 30. Старостина С.В., Селезнева Л.В. Применение комплексных препаратов у пациентов с острым вирусным риносинуситом. *Медицинский совет*. 2018;(8):94–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-94-97>.
 31. Кривопалов А.А., Шервашидзе С.В., Шаталов В.А. Лечение и профилактика острой респираторной вирусной инфекции с позиции врача-оториноларинголога. *PMJ*. 2017;(23):1731–1733. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Lechenie_i_profilaktika_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii_s_pozicii_vracha-otorinolaringologa.
 32. Бабенко Г.А. О применении микроэлемента серебра в медицине. *Микроэлементы в медицине*. 1977;(7):3–8.
 33. Безлепо А.В., Гуц И.А. *Инструкция по медицинскому применению ионного и коллоидного серебра*. М.: Диод; 2004.
 34. Lansdown A.B. A pharmacological and toxicological profile of silver as an antimicrobial agent in medical devices. *Adv Pharmacol Sci*. 2010;2010:910686. <https://doi.org/10.1155/2010/910686>.
 35. Еремеева К.В., Петрова Е.И., Свистушкин В.М. Протеинат серебра в ЛОР-практике: новое-это хорошо забытое старое? *PMJ*. 2015;(23):1381–1383. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Proteinat_serebra_v_LOR-praktike_novoe_eto_horoshozabytoe_staroe.
 36. Савватеева Д.М. Место антисептических препаратов в лечении пациентов с острыми инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей. *PMJ*. 2015;(6):336–338. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mesto_antisepticheskikh_preparatov_v_lechenii_pacientov_s_ostrymi_infekcionnymi_zabolevaniyami_verhnih_dыхательных_путей.
 37. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А. Современный подход к лечению аденоидита. *Медицинский совет*. 2016;(18):34–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-34-37>.
 38. Yan X., He B., Liu L., Qu G., Shi J., Hu L., Jiang G. Antibacterial mechanism of silver nanoparticles in *Pseudomonas aeruginosa*: proteomics approach. *Metallomics*. 2018;10(4):557–564. <https://doi.org/10.1039/c7mt00328e>.
 39. Белов В.А., Белова О.И. Выбор препаратов серебра при лечении риносинусита в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2016;(16):60–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-60-63>.
 40. Domínguez A., Algaba R., Canturri A., Villodres A., Smani Y. Antibacterial Activity of Colloidal Silver against Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(1):36. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010036>.
 41. Гуров А.В., Бирюкова Е.В., Юшкина М.А. Алгоритм комплексного лечения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у больных сахарным диабетом. *Вестник оториноларингологии*. 2015;(2):31–35. <https://doi.org/10.17116/otorino201580231-35>.
 42. Jervis-Bardy J., Boase S., Psaltis A., Foreman A., Wormald P.J. A randomized trial of mupirocin sinonasal rinses versus saline in surgically recalcitrant staphylococcal chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122(10):2148–2153. <https://doi.org/10.1002/lary.23486>.
 43. Seiberling K.A., Aruni W., Kim S., Scapa V.I., Fletcher H., Church C.A. The effect of intraoperative mupirocin irrigation on *Staphylococcus aureus* within the maxillary sinus. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(2):94–98. <https://doi.org/10.1002/alr.21076>.
 44. Ooi M., Richter K., Bennett C., Macias-Valle L., Vreugde S., Psaltis A., Wormald P.J. Topical Colloidal Silver for the Treatment of Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis. *Front Microbiol*. 2018;9:720. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00720>.
 45. Scott J.R., Krishnan R., Rotenberg B.W., Sowerby L.J. The effectiveness of topical colloidal silver in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a randomized crossover control trial. *J Otolaryngol – Head & Neck Surg*. 2017;46:64. <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0241-z>.
 46. Каннер Е.В., Усенко Д.В., Максимов М.Л., Горелова Е.А. Современные подходы к терапии острого ринофарингита у детей. *PMJ*. 2014;(21):1541–1543. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sovremennye_podhody_k_terapii_ostrogogo_rinofaringita_u_detey.
 47. Карпищенко С.А., Шумилова Н.А. Перспективы применения препаратов на основе серебра при ринитах. *PMJ*. 2018;10(11):92–96. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/GtorinGlaringGlogiya/Perspektivy_primeneniya_preparatov_na_osnove_serebra_pri_rinitah/#ixzz6YwZLZeNZ.
 48. Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Препараты серебра в лечении воспалительных заболеваний носа. *Медицинский совет*. 2015;(15):20–23. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/377>.
 49. 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. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-43-49>.

References

1. Lopatin A.S. (ed.). *Acute rhinosinusitis: clinical recommendations*. Moscow; 2017. 36 p. (In Russ.) Available at: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2017/09/Острый-риносинусит-21.09.pdf>.
2. Svistushkin V.M., Shevchik E.A. Acute rhinosinusitis – a modern view of the problem. *RMJ*. 2014;(9):643–648. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ostryj_rinosinusit_sovremennyy_vzglyad_na_problemu.
3. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A., Dedova M.G. The use of intranasal drugs in the treatment of patients with acute infectious rhinitis. *RMJ*. 2014;22(26):1903–1907. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ispolizovanie_intranazalnykh_preparatov_v_lechenii_bolnykh_ostroy_infekcionnym_rinitom.
4. Kochetkov P.A., Metel' I.Yu. Prevention and treatment of acute viral infections of the upper respiratory tract and their bacterial complications. *RMJ*. 2016;(4):231–235. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Profilaktika_i_lechenie_ostroy_virusnykh_infekciyverhnykh_dыхательnykh_путей_i_ih_bakterialnykh_oslozhneniy.
5. Lopatin A.S., Svistushkin V.M. *Acute rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, diagnostics, and treatment: clinical recommendations*. Moscow; 2009. 25 p. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/info/5491/#cslm_anchor.
6. Palchun V.T. (ed.). *Otorhinolaryngology: national leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 656 p. (In Russ.) Available at: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427354.html>.
7. Rosenfeld R.M. Acute sinusitis in adults. *N Engl J Med*. 2016;375(10):962–970. <https://doi.org/10.1056/NEJMcip1601749>.
8. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin12.253>.
9. 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. <https://doi.org/10.4193/Rhin50E2>.
10. Karpova E.P., Tulupov D.A., Bozhatova M.P., Karpycheva I.E. A new approach to the treatment of acute rhinitis in children with tubar dysfunction. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pulmonologiya i otorinolaringologiya = Effective Pharmacotherapy. Pulmonology and Otorhinolaryngology*. 2011;(2). (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/novyy_podkhod_k_lecheniyu_ostrogogo_rinita_u_detey_s_tubarnoy_disfunktsiey.html.
11. Heikkinen T., Ruuskanen O., Ziegler T., Waris M., Puhakka H. Short-term use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media. *J Pediatr*. 1995;126(2):313–316. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70569-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70569-4).
12. DeBoer D.L., Kwon E. Acute Sinusitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31613481>.
13. Lemienge M.B., Verbakel J.Y., Colman R., Burghgraef T.D., Buntinx F., Aertgeerts B. et al. Reducing inappropriate antibiotic prescribing for children in primary care: a cluster randomised controlled trial of two interventions. *Br J Gen Pract*. 2018;68(668):e204–e210. <https://doi.org/10.3399/bjgp18X695033>.
14. Lopatin A.S., Ivanchenko O.A., Sosnikov S.S., Mullol J. Cyclopaen europaeum improves the effect of oral antibiotics on exacerbations and recurrences of chronic rhinosinusitis: A real-life observational study (CHRONOS). *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018;38(2):115–123. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1342>.
15. Ivanchenko O.A., Iavorskaia S.O., Lopatin A.S. Choosing an adequate treatment for acute maxillary sinusitis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Guide of A Polyclinic Doctor*. 2007;(2):62–65. (In Russ.) Available at: <http://www.elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=164381>.
16. 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):e262–e280. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1071>.
17. Ovchinnikov A.Y., Miroshnichenko N.A., Shahramanyan G.B., Ryabini V.A. et al. The Role of local therapy in the treatment of patients with acute rhinosinusitis in the outpatient setting. *RMJ*. 2016;(21):1407–1410. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Roly_mestnoy_terapii_v_lechenii_bolnykh_s_ostroy_rinosinitom_v_ambulatornykh_usloviyakh.
 18. Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shamkina P.A. Complex therapy of acute infectious rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(8):38–42. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-38-42>.
 19. 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. *Rhinol J*. 2011;49(3):264–271. <https://doi.org/10.4193/rhino10.169>.
 20. Brožek 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 Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009;64(5):669–677. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x>.
 21. Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. Acute Respiratory Viral Infection in Children: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Pediatriceskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2017;14(2):100–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>.
 22. Patel H., Zhang W., Kuo Y.-F., Sharma G. Impact of choosing wisely on antibiotic prescription and CT scan use for uncomplicated acute rhinosinusitis (ARS). *J Allergy Clinical Immunol*. 2017;141(2):AB166. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.529>.
 23. 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>.
 24. Berdnikova N.G., Ekaterinchev V.A., Pushkina S.L. Problems of treatment of inflammatory diseases of the nose from the standpoint of evidence-based medicine. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):94–100. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32709070>.
 25. Ryazantsev S.V. (ed). *Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis*. Moscow; St Petersburg: Poliforum Grupp; 2014. 40 p. (In Russ.) Available at: <https://lornii.ru/upload/iblock/58a/Принципы%20этиопатогенетической%20терапии%20острых%20синуситов.pdf>.
 26. Lopatin A.S. *Rhinitis*. Moscow: Litterra; 2010. 432 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090302.html>.
 27. Meltzer E., Hamilos D., Hadley J., Lanza D., Marple B., Nicklas R.A. et al. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(6):1–62. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.09.067>.
 28. Taverner D., Latte J., Draper M., Latte G.J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001953. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001953.pub2>.
 29. Kryukov A.I., Kunel'skaya N.L., Izotova G.N., Gurov A.V., Yushkina M.A., Sokolov S.A. Approaches to the treatment of acute rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(9):45–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-9-45-47>.
 30. Starostina S.V., Selezneva L.V. The use of complex drugs in patients with acute viral rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(8):94–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-94-97>.
 31. Krivopalov A.A., Shervashidze S.V., Shatalov V.A. Treatment and prevention of acute respiratory viral infection from the position of an otorhinolaryngologist. *RMJ*. 2017;(23):1731–1733. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru>.
 32. Babenko G.A. On the use of the trace element silver in medicine. *Mikroelementy v meditsine = Trace Elements in Medicine*. 1977;(7):3–8. (In Russ.)
 33. Bezlepko A.V., Gushch I.A. *Instructions for the medical use of ionic and colloidal silver*. Moscow: Diod; 2004. (In Russ.).
 34. Lansdown A.B. A pharmacological and toxicological profile of silver as an antimicrobial agent in medical devices. *Adv Pharmacol Sci*. 2010;2010:910686. <https://doi.org/10.1155/2010/910686>.
 35. Ereemeeva K.V., Petrova E.I., Svistushkin V.M. Silver proteinate in ENT practice: is the new a well-forgotten old? *RMJ*. 2015;(23):1381–1383. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Proteinat_serebra_v_LOR-praktike_novoe_eto_horoshozabytoe_staroe.
 36. Savvateeva D.M. The place of antiseptic drugs in the treatment of patients with acute infectious diseases of the upper respiratory tract. *RMJ*. 2015;(6):336–338. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mesto_antisepticheskikh_preparatov_v_lechenii_pacientov_s_ostrymi_infektsionnymi_zabolevaniyami_verhnykh_dyhatelnykh_putey.
 37. Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A. Modern approach to the treatment of adenoiditis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(18):34–37. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-34-37>.
 38. Yan X., He B., Liu L., Qu G., Shi J., Hu L., Jiang G. Antibacterial mechanism of silver nanoparticles in *Pseudomonas aeruginosa*: proteomics approach. *Metalomics*. 2018;10(4):557–564. <https://doi.org/10.1039/c7mt00328e>.
 39. Belov V.A., Belova O.I. The choice of silver preparations in the treatment of rhinosinusitis in childhood. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(16):60–63. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-60-63>.
 40. Dominguez A., Algaba R., Canturri A., Vilodres A., Smani Y. Antibacterial Activity of Colloidal Silver against Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(1):36. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010036>.
 41. Gurov A.V., Biryukova E.V., Yushkina M.A. The algorithm for the combined treatment of pyoinflammatory ENT diseases in the patients with diabetes mellitus. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015;(2):31–35. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17116/otorino201580231-35>.
 42. Jervis-Bardy J., Boase S., Psaltis A., Foreman A., Wormald P.J. A randomized trial of mupirocin sinonasal rinses versus saline in surgically recalcitrant staphylococcal chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122(10):2148–2153. <https://doi.org/10.1002/lary.23486>.
 43. Seiberling K.A., Aruni W., Kim S., Scapa V.I., Fletcher H., Church C.A. The effect of intraoperative mupirocin irrigation on *Staphylococcus aureus* within the maxillary sinus. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(2):94–98. <https://doi.org/10.1002/alr.21076>.
 44. Ooi M., Richter K., Bennett C., Macias-Valle L., Vreugde S., Psaltis A., Wormald P.J. Topical Colloidal Silver for the Treatment of Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis. *Front Microbiol*. 2018;9:720. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00720>.
 45. Scott J.R., Krishnan R., Rotenberg B.W., Sowerby L.J. The effectiveness of topical colloidal silver in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a randomized crossover control trial. *J Otolaryngol – Head & Neck Surg*. 2017;46:64. <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0241-z>.
 46. Kanner E.V., Usenko D.V., Maksimov M.L., Gorelova E.A. Modern approaches to the treatment of acute rhinopharyngitis in children. *RMJ*. 2014;(21):1541–1543. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sovremennye_podhody_k_terapii_ostroy_rinofaringita_u_detey.
 47. Karpishchenko S.A., Shumilova N.A. Prospects for the use of silver-based drugs for rhinitis. *RMJ*. 2018;10(II):92–96. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/GtorinGlarinGlogiya/Perspektivy_primeneniya_preparatov_na_osnove_serebra_pri_rinitah/#ixzz6YwZlZnZ.
 48. Derbeneva M.L., Guseva A.L. Silver preparations in the treatment of inflammatory diseases of the nose. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(15):20–23. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/377>.
 49. Sobolev V.P., Svistushkin V.M., Lejzerman M.G., Magomedov H.R., Bidanova D.B., Budagova G.N. The effectiveness of the use of silver proteinate in the treatment of acute nasopharyngitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-43-49>.

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. Трубецкая, д. 8, стр. 2; svvm3@yandex.ru

Еремеева Ксения Владимировна, к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; eremeeva_ks@mail.ru

Information about the authors:

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

Kseniya V. Ereemeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; eremeeva_ks@mail.ru

Синдром Костена и менингиома мостомозжечкового угла головного мозга: взгляд врачей трех специальностей

Д.С. Клячко¹✉, rip.tor@yandex.ru, Ю.А. Быстрова², С.А. Быстров³, С.В. Рязанцев⁴, В.В. Партюшко⁴, О.С. Донская², А.Д. Маргиев², Е.А. Зайцев⁵

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Средняя общеобразовательная школа №230; 192238, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пражская, д. 25

⁴ Стоматологическая клиника «Анле-Дент»; 191014, Россия, Санкт-Петербург, пер. Лиговский, д. 3/9

⁵ ООО «СССР»; 197198, Россия, Санкт-Петербург, Малый проспект П.С., д. 1/3, лит. А

Резюме

Введение. Актуальность исследования обусловлена сложностью дифференциальной диагностики синдрома Костена и менингиомы в области мостомозжечкового угла головного мозга, а также сильными страданиями пациентов.

Цель исследования – разработать алгоритм подхода к дифференциальной диагностике менингиомы мостомозжечкового угла и синдрома Костена.

Материалы и методы. Для реализации поставленных задач нами было обследовано 22 пациента, которые предъявляли жалобы на головную боль, нарушения слуха, ощущение шума в ушах, боль и крепитацию в височно-нижнечелюстных суставах (ВНЧС) при движениях нижней челюстью, парестезии слизистой оболочки полости рта и носа. Всем пациентам были назначены следующие исследования: конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) ВНЧС по показаниям.

Результаты. Поскольку жалобы могут привести больных к врачам разных специальностей, необходимо уметь дифференцировать синдром Костена и опухоль мостомозжечкового угла головного мозга. При синдроме Костена боль чаще всего имеет ноющий характер, в отличие от объемных образований головного мозга, при которых боль жгучая, распространяющаяся вдоль ветвей лицевого или тройничного нерва. Одним из основных методов исключения опухоли головного мозга является магнитно-резонансная томография.

Выводы. Наиболее значимым современным методом диагностики синдрома Костена и менингиомы мостомозжечкового угла является магнитно-резонансная томография (МРТ) ВНЧС и головного мозга. Дифференциальными признаками синдрома Костена являются смещение головки нижней челюсти дистально, диагностируемое по КЛКТ и МРТ, а также смещение суставного диска (определяется по МРТ). На менингиому мостомозжечкового угла указывает жгучий характер боли в половине лица, а также подтверждение диагноза по магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Ключевые слова: синдром Костена, заболевания височно-нижнечелюстного сустава, менингиома мостомозжечкового угла, диагностика, кохлеовестибулярный синдром

Для цитирования: Клячко Д.С., Быстрова Ю.А., Быстров С.А., Рязанцев С.В., Партюшко В.В., Донская О.С., Маргиев А.Д., Зайцев Е.А. Синдром Костена и менингиома мостомозжечкового угла головного мозга: взгляд врачей трех специальностей. *Медицинский совет.* 2021;(18):140–147. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-140-147>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Temporomandibular Disorder and Cerebellopontine Angle Meningioma: Perspectives from Three Medical Specialists

Dmitriy S. Klyachko¹✉, rip.tor@yandex.ru, Yuliya A. Bystrova², Svyatoslav A. Bystrov³, Sergey V. Ryazantsev⁴, Vladimir V. Partyushko⁴, Olga S. Donskaya², Alan D. Margiev², Evgeniy A. Zaytsev⁵

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

³ Secondary General School No.230; 25, Prague St., St Petersburg, 192238, Russia

⁴ Andle-Dent, Dental Clinic; 3/9, Ligovsky lane, St Petersburg, 191014, Russia

⁵ SSSR LLC; 1/3, letter A, Maly Prospekt P.S., St Petersburg, 197198, Russia

Abstract

Introduction. The relevance of the study is due to the complexity of the differential diagnosis of Kosten's syndrome and meningioma in the area of the cerebellar bridge angle of the brain, as well as the severe suffering of patients

The purpose of our study: development of an algorithm for the approach to the differential diagnosis of meningioma of the cerebellar angle and Kosten's syndrome.

Materials and methods. To accomplish the set tasks, we examined 22 patients who complained of headache, hearing impairment, sensation of tinnitus, pain and crepitus in the temporomandibular joint during movements of the lower jaw, paresthesia of the oral and nasal mucosa. All patients were assigned studies: cone-beam computed tomography (CBCT) and magnetic resonance imaging (MRI) of the TMJ according to indications.

Results. Since complaints can lead patients to see doctors of various specialties, it is necessary to be able to differentiate between Costen's syndrome and a tumor of the cerebral pons-cerebral angle. In Costen's syndrome, the pain most often has an aching character, in contrast to the volumetric formations of the brain, in which the pain is burning, spreading along the branches of the facial or trigeminal nerve. One of the main methods of excluding a brain tumor is magnetic resonance imaging.

Conclusions. The most significant modern method for diagnosing Costen's syndrome and meningioma of the cerebellopontine angle is magnetic resonance imaging (MRI) of the TMJ and the brain. Differential signs of Costen's syndrome are distal displacement of the head of the lower jaw, diagnosed by CBCT and MRI, as well as displacement of the articular disc (determined by MRI). A meningioma of the cerebellopontine angle is indicated by the burning nature of pain in half of the face, as well as confirmation of the diagnosis by magnetic resonance imaging of the brain.

Keywords: Costen's syndrome, temporomandibular joint conditions, cerebellopontine angle meningioma, diagnostics, cochleovestibular syndrome

For citation: Klyachko D.S., Bystrova Y.A., Bystrov S.A., Ryazantsev S.V., Partyushko V.V., Donskaya O.S., Margiev A.D., Zaytsev E.A. Temporomandibular disorder and cerebellopontine angle meningioma: perspectives from three medical specialists. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):140–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-140-147>.

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

ВВЕДЕНИЕ

К ортопеду-стоматологу люди часто обращаются с жалобами на сильные боли в половине лица, нарушение чувствительности кожи лица, головную боль, боль в височно-нижнечелюстных суставах (ВНЧС), ощущения напряжения мышц лица. Здесь важно провести дифференциальную диагностику, т. к. эта область находится в сфере интересов разных специальностей (оториноларингологии, неврологии, стоматологии) [1, 2].

Актуальность темы исследования обусловлена сложностью дифференциальной диагностики синдрома Костена и опухолей в области мостомозжечкового угла головного мозга, а также сильными страданиями пациентов.

Наиболее частой причиной лицевой боли является синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (синдром Костена) [2–6]. Это заболевание было открыто в 1934 г. американским оториноларингологом Джеймсом Костеном, который описал следующие симптомы: снижение слуха непостоянной интенсивности, заложенность в ухе, усиливающаяся при жевании, шумы (гудение в ухе и режущие щелчки в носу при жевании), ноющую боль в ухе и в заушной области, головокружение, регрессирующее при продувании слуховой трубы, головные боли затылочно-теменной локализации с иррадиацией в глазные яблоки и усилением в вечернее время, боль и крепитация в ВНЧС при движениях нижней челюстью, жгучие ощущения в глотке, языке и половине носа [2, 7, 8].

Сложности диагностики усугубляются множественными жалобами, которые приводят пациентов к врачам разных

специальностей: оториноларингологу, неврологу, хирургу, стоматологу, ортопеду-стоматологу. Оториноларинголог проводит обычный осмотр с прицельной оценкой состояния наружного уха, барабанной перепонки, слуховой трубы. При подозрении на синдром Костена необходимо проведение вестибулологических тестов. Оценка дезадаптации, связанной с ушным шумом и головокружением, осуществляется на основании результатов анкетирования. Также исследование включает тональную пороговую аудиометрию, компьютерную видеонистагмографию, КТ височной кости [2, 9].

Однако часто причина кроется в неправильном взаимоотношении структур височно-нижнечелюстного сустава из-за аномалий прикуса, одностороннего типа жевания, парафункций жевательных мышц, травм челюстно-лицевой области, дефектов стоматологического лечения [10].

Существует три основных версии возникновения симптомов:

1) травмирование головкой нижней челюсти нерва *Chorda tympani*;

2) перерастяжение связок височно-нижнечелюстного сустава и появление курковых точек в жевательных мышцах при неправильном положении нижней челюсти;

3) травмирование головкой нижней челюсти тонкой костной пластинки, разделяющая полость сустава от средней черепной ямки.

Патологические движения ВНЧС нарушают взаимоотношения медиальной крыловидной мышцы и мышцы, напрягающей мягкое небо, которая в зоне прикрепления к хрящевой части Евстахиевой трубы анатомически тесно связана с мышцей, напрягающей барабанную перепонку

(МНБП), в результате чего развивается блок последней мышцы. Это создает картину нарушения проходимости Евстахиевой трубы и ограничения подвижности барабанной перепонки, что может вызвать ощущение заложенности уха, гипер- или гипоакузию кондуктивного типа и/или стать причиной оталгии [5, 11].

Головокружение при заболеваниях ВНЧС может носить системный или несистемный характер и развивается по нескольким механизмам:

- непосредственное воздействие на височную кость с лабиринтом неритмично движущейся головкой нижней челюсти;
- образование вторичных курковых точек в жевательных мышцах под влиянием первичных триггерных точек в мышцах шеи;
- нарушение сенсорного потока от проприоцептивных рецепторов ВНЧС, поступающего в различные отделы центральной нервной системы, регулирующие равновесие [2, 12, 13].

Цель исследования – разработать алгоритм подхода к дифференциальной диагностике менингиомы мостомозжечкового угла и синдрома Костена.

Задачи исследования:

1. Изучить и проанализировать значимость различных методов исследования для современного подхода к диагностике синдрома Костена и менингиомы мостомозжечкового угла.
2. Выявить дифференциальные признаки синдрома Костена и менингиомы мостомозжечкового угла с их последующим изучением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленных задач нами было обследовано 22 пациента, которые предъявляли жалобы на головную боль, нарушения слуха, ощущение шума в ушах, боль и крепитацию в ВНЧС при движениях нижней челюстью, парестезии слизистой оболочки полости рта и носа. При первичном обращении больные жаловались на тупые ноющие боли в зоне козелка уха. Часто боли иррадиировали в глазницу, верхнюю челюсть, в нижнюю челюсть, шею, висок и затылок. Одним из источников боли являлись жевательные мышцы, например, при парафункциях жевательных мышц. Парафункции жевательных мышц (нецелесообразная их деятельность, которая выражается в самопроизвольных привычных движениях нижней челюсти или сжатии зубов, не связанных с естественными актами (жеванием, глотанием, речью)) часто являются одним из ведущих факторов, способствующих функциональной перегрузке височно-нижнечелюстного сустава, твердых тканей зубов и пародонта. Основным их клиническим признаком является гипертония жевательных мышц, выражающаяся различными клиническими формами: сжатием зубов, их скрежетанием (бруксизм), беспищевым жеванием [3–6, 14].

Всем пациентам были назначены следующие исследования: конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) ВНЧС

по показаниям. Это позволило изучить особенности строения ВНЧС у этих пациентов и выработать оптимальную тактику лечения.

В процессе обследования больных, обратившихся в клинику ортопедической стоматологии с жалобами на боли вокруг височно-нижнечелюстного сустава, мы обратили внимание на то, что это неоднородная группа. У всех пациентов присутствовал описанный Дж. Костеном комплекс симптомов, однако по данным КЛКТ и МРТ ВНЧС были различия. Мы разделили всех больных на 3 группы:

- в группе №1 по данным КЛКТ и МРТ ВНЧС отмечалось дистальное смещение головок нижней челюсти и признаки переднего смещения суставного диска;
- в группе №2 по данным КЛКТ и МРТ ВНЧС отмечалось центральное положение головок нижней челюсти, однако присутствовали признаки травматической перегрузки головки нижней челюсти, суставной ямки височной кости и внутрисуставного диска, его истончения и деформации;
- в группе №3 по данным КЛКТ и МРТ признаков патологии ВНЧС не было, однако было выявлено наличие объемного образования мостомозжечкового угла со стороны преобладания жалоб, предположительно, менингиомы (рис. 1).

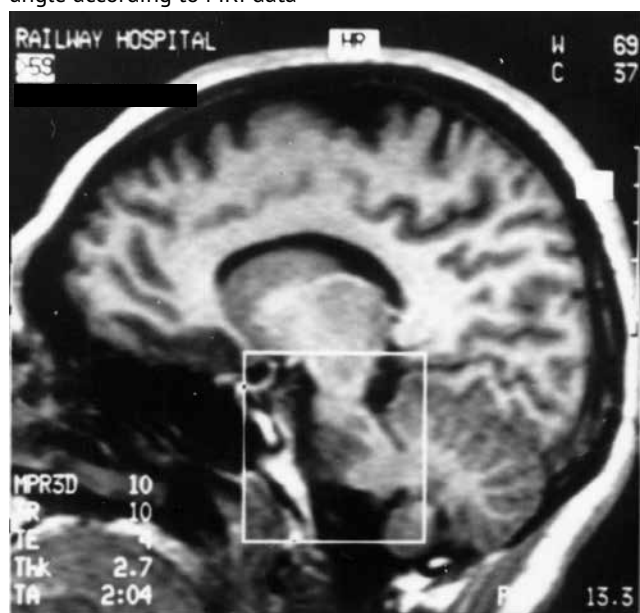
Появление вторичных курковых (триггерных) точек в мышцах жевательного аппарата и среднего уха еще более усложняет и запутывает общую картину заболевания и усиливает боль. При пальпации жевательных мышц у пациентов с синдромом Костена определяются курковые точки латеральной крыловидной мышцы (рис. 2).

Аксиография: первый щелчок – начальная фаза открывания рта (вправление диска); второй щелчок – конечная фаза закрывания рта (вывих диска).

При обследовании больных с патологией височно-нижнечелюстного сустава одно из важных мест занимает компьютерная томография (конусно-лучевая компьютерная

● **Рисунок 1.** Объемное образование левого мостомозжечкового угла по данным МРТ

● **Figure 1.** Volumetric formation of the left cerebellopontine angle according to MRI data



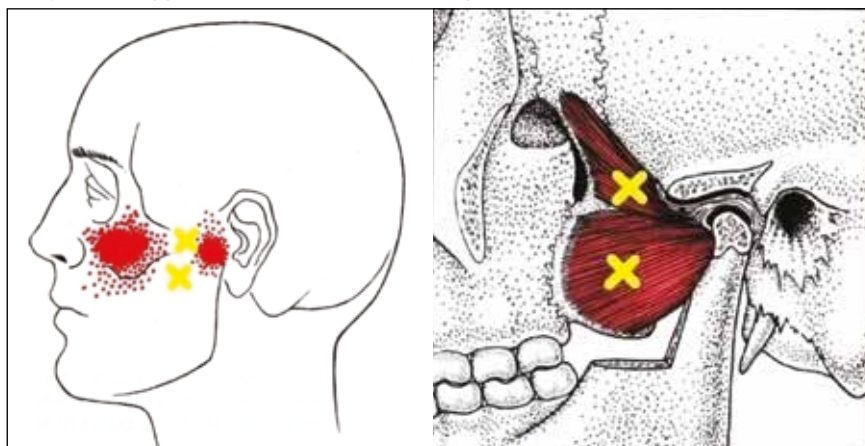
томография – КЛКТ), которая позволяет определить форму головки нижней челюсти, выраженность суставной впадины и суставного бугорка, а также положение головки нижней челюсти в привычной окклюзии и при широко открытом рте. Это дает основание предполагать наследственно обусловленные факторы в развитии заболеваний ВНЧС у пациента, а также определить тактику лечения, необходимость изменения положения нижней челюсти или отсутствие таковой. На конусно-лучевых компьютерных томограммах височно-нижнечелюстных суставов у 18 пациентов с синдромом Костена отмечалось дистальное положение головок нижней челюсти (рис. 3) (первая группа пациентов), у 4 человек (вторая и третья группы обследованных) – центральное положение (рис. 4), при этом у двух человек из второй группы отмечались признаки сдавления суставного диска. По данным МРТ и опосредованно по суставной щели по КЛКТ в положении привычной окклюзии переднее положение суставного диска отмечалась у 9 больных (рис. 5), мезиальное смещение суставного диска – у 1 больного (рис. 6), латеральное смещение диска – у 1 человека, сочетание переднего и мезиального смещения суставного диска – у 9 больных (рис. 7).

По результатам обследований больных были выявлены следующие этиологические факторы в развитии заболеваний ВНЧС:

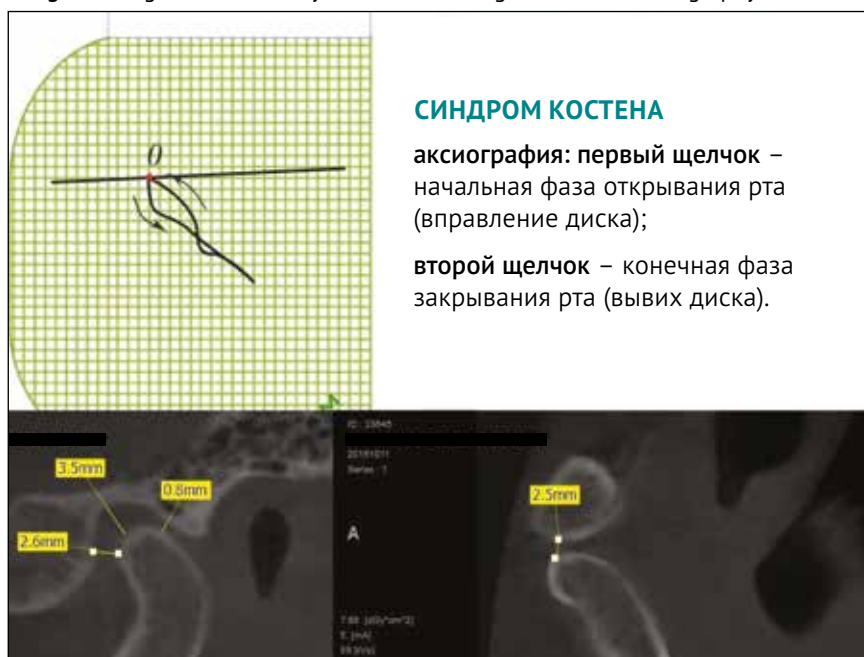
- наследственная предрасположенность (особенности строения суставной ямки височной кости и головки нижней челюсти, а также их взаимоотношение);
- заболевания центральной нервной системы;
- заболевания жевательных мышц, дискоординация их работы;
- травмы (острые и хронические);
- ошибки стоматологического лечения;
- заболевания пародонта, травматическая окклюзия;
- повышенная стираемость зубов;
- аномальные формы прикуса;
- деформации зубных рядов.

У большинства пациентов с синдромом Костена отмечается несколько причинных факторов.

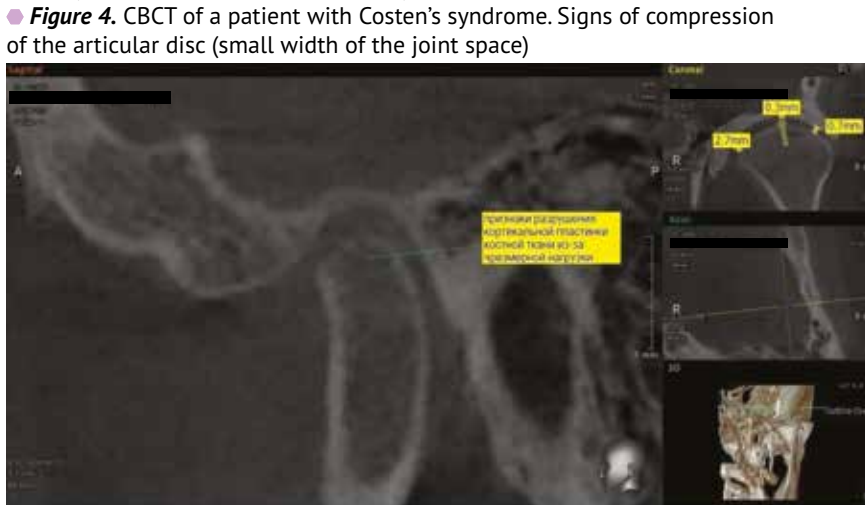
- **Рисунок 2.** Курковые точки в латеральной крыловидной мышце
- **Figure 2.** Trigger points in the lateral pterygoid muscle



- **Рисунок 3.** Признаки синдрома Костена по данным КЛКТ и аксиографии
- **Figure 3.** Signs of Costen's syndrome according to CBCT and axiography

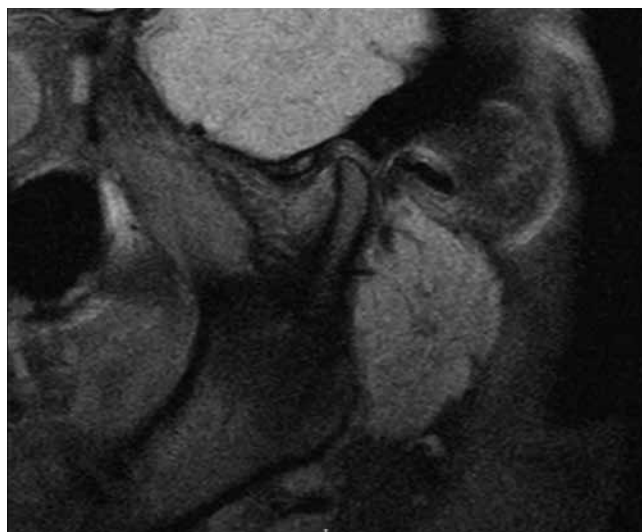


- **Рисунок 4.** КЛКТ пациента с синдромом Костена. Признаки сдавления суставного диска (малая ширина суставной щели)
- **Figure 4.** CBCT of a patient with Costen's syndrome. Signs of compression of the articular disc (small width of the joint space)



● **Рисунок 5.** Признаки синдрома Костена по данным МРТ (передняя дислокация суставного диска, дистальное положение головки нижней челюсти в ВНЧС)

● **Figure 5.** Signs of Costen's syndrome according to MRI data (anterior dislocation of the articular disc, distal position of the head of the lower jaw in the temporomandibular joint)



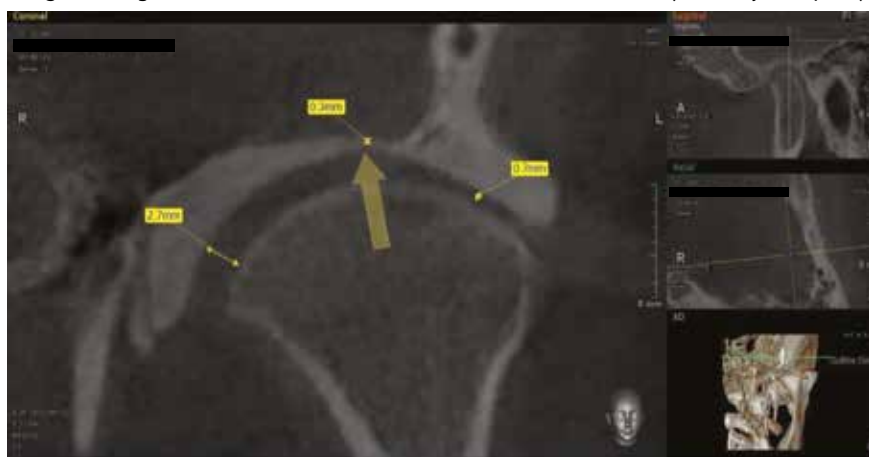
ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении дифференциальной диагностики синдрома Костена с другими заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава мы обращаем внимание на щелчок, который при этом возникает в первую фазу открывания рта (свидетельствует о возвращении головки нижней челюсти в правильное взаимоотношение с суставным диском) и в последнюю фазу закрывания рта (выход диска вперед, смещение головки нижней челюсти дистально). Это можно диагностировать при аускультации или по результатам аксиографии (рис. 3).

У второй группы пациентов (2 человека) по данным КЛКТ и МРТ отмечалось центральное положение головок нижней челюсти, однако определялись признаки неадекватной нагрузки на структуры сустава (узкая суставная щель, менее 2 мм, резорбция компактной пластинки

● **Рисунок 6.** Признаки мезиальной дислокации суставного диска на КЛКТ (неравномерная суставная щель)

● **Figure 6.** Signs of mesial dislocation of the articular disc on CBCT (uneven joint space)



головки нижней челюсти и суставной ямки, смещение суставного диска мезиально).

У третьей группы пациентов (2 человека) патологии со стороны височно-нижнечелюстного сустава не обнаружено при обследовании. Однако данные магнитно-резонансной томографии головного мозга показали объемное образование мостомозжечкового угла (рис. 1). Мы передали этих больных в руки неврологов, было проведено успешное удаление опухоли.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поскольку жалобы могут привести больных к врачам разных специальностей, необходимо уметь дифференцировать синдром Костена и опухоль мостомозжечкового угла головного мозга (табл. 1). При синдроме Костена боль чаще всего имеет ноющий характер в отличие от объемных образований головного мозга, при которых боль жгучая, распространяющаяся вдоль ветвей лицевого или тройничного нерва. Одним из основных методов исключения опухоли головного мозга является магнитно-резонансная томография [15–17].

Лечение, соответственно, для каждой группы будет различным:

1. Для лечения пациентов первой группы с дистальным смещением нижней челюсти мы применяли ортопедические стоматологические и ортодонтические методы для нормализации положения нижней челюсти. Использование центрирующих капп дает положительный результат. Кроме того, для облегчения симптомов заболевания, в том числе для снятия боли, назначались инъекции в область латеральных крыловидных мышц раствора для в/м околоуставного введения, содержащего в составе активные вещества растительных экстрактов арники, календулы, гаммелиса, миллефолиума, белладонны, эхинацеи [1, 2, 18–21].

2. Больным второй группы назначен только курс раствора для в/м околоуставного введения, содержащего в составе активные вещества растительных экстрактов арники, календулы, гаммелиса, миллефолиума, белладонны, эхинацеи (5–10 инъекций вокруг височно-нижнечелюстного сустава подкожно или внутримышечно) [1, 18–24].

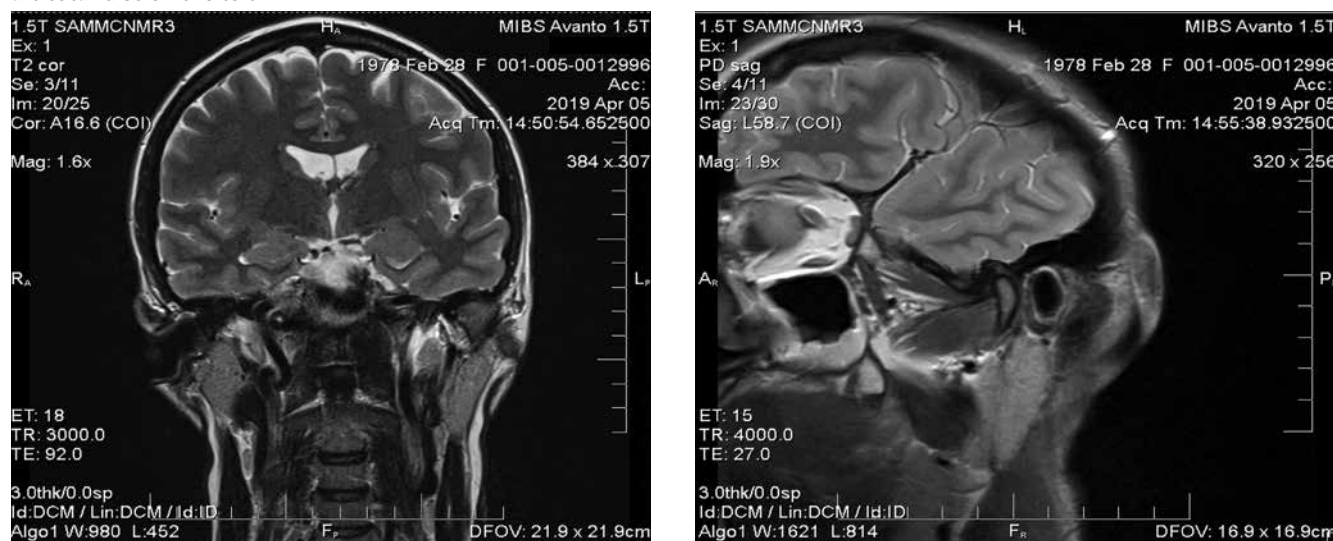
3. Пациенты третьей группы направлены на консультацию невролога для решения вопроса о нейрохирургическом или консервативном лечении объемного образования мостомозжечкового угла.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимым современным методом диагностики синдрома Костена и менингиомы мостомозжечкового угла является магнитно-резонансная томография (МРТ) ВНЧС и головного мозга.

● **Рисунок. 7.** Магнитно-резонансная томография пациента с синдромом Костена. Признаки передней и мезиальной дислокации суставного диска ВНЧС слева

● **Figure 7.** Magnetic resonance imaging of a patient with Costen's syndrome. Signs of anterior and mesial dislocation of the TMJ articular disc on the left



● **Таблица 1.** Дифференциальная диагностика синдрома Костена и опухоли мостомозжечкового угла головного мозга

● **Table 1.** Differential diagnosis of Costen's syndrome and tumors of the cerebellopontine angle of the brain

Симптом, результаты обследований	Синдром Костена	Опухоль мостомозжечкового угла головного мозга
Боль в половине лица Характер боли Преимущественная локализация боли	+ Ноющая Вперед козелка уха, иррадирует в верхнюю челюсть, в нижнюю челюсть, вдоль скуловой дуги, в глаз	+ Жгучая Преимущественно вдоль хода нерва (в зависимости от локализации опухоли с преимущественным поражением волокон VII (лицевого) и V (тройничного) нервов)
Шум и нарастающая глухота на одно ухо	+ Низкий	++ Высокий
Головная боль	+	+
Головокружения	+	++
Парестезии слизистой оболочки полости рта	+	+
Асимметрия лица	-	Парезы мимических мышц
Неустойчивость походки	- / +	++
КЛКТ ВНЧС	• асимметрия строения головок нижней челюсти слева и справа • дистальное смещение головок нижней челюсти в суставной ямке • признаки неравномерной нагрузки на структуры височно-нижнечелюстного сустава, истончение кортикальной пластинки головки нижней челюсти, суставной ямки, суставного бугорка	Норма
МРТ ВНЧС	Передняя, мезиальная или дистальная дислокация суставного диска, или их сочетание	Норма
МРТ головного мозга	Норма	Признаки объемного образования мостомозжечкового угла со стороны преобладания жалоб

2. Дифференциальными признаками синдрома Костена являются смещение головки нижней челюсти дистально, диагностируемое по КЛКТ и МРТ, а также смещение суставного диска (определяется по МРТ). На менингиому мостомозжечкового угла указывает жгучий характер боли в половине лица, а также подтверждение диагноза по магнитно-резонансной томографии головного мозга.

3. В случае выявления признаков синдрома Костена при нормальном строении височно-нижнечелюстного

сустава и отсутствии изменений головного мозга по данным МРТ необходима консультация оториноларинголога.

4. Разработана схема дифференциальной диагностики синдрома Костена и менингиомы мостомозжечкового угла, позволяющая врачам трех специальностей правильно поставить диагноз.



Поступила / Received 28.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2021
Принята в печать / Accepted 25.10.2021

- Гордеева И.Е., Ансаров Х.Ш. Синдром Костена: взгляд невролога на проблему. *Лекарственный вестник*. 2019;13(173):26–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39240483>.
- Крюков А.И. (ред.), Кунельская Н.Л., Тардов М.В. *Синдром Костена: диагностика и лечение*. М.; 2020. 19 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/728.html>.
- Трезубов В.Н. (ред.), Булычева Е.А., Трезубов В.В., Булычева Д.С. *Лечение пациентов с расстройствами височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 96 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970461518.html>.
- Ибрагимова Р.С., Абсентеров А.К., Токаева Ж.О. Нейростоматологические заболевания, как результат ошибок и осложнений в стоматологической практике. *Вестник КазНМУ*. 2021;(1):123–126. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46130746>.
- Тардов М.В., Болдин А.В. Синдром Костена или дисфункция нижнечелюстного сустава. *Трудный пациент*. 2018;16(10):43–46. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10020>.
- Блувштейн Г.М., Калашник Ю.М., Павлова О.А., Холоденко Е.В. Редкая Патология: Синдром Костена (к характеристике клинических и аудиологических проявлений). *Журнал ушных, носовых и горловых хвороб*. 2011;(3): 2–12. Режим доступа: http://www.lorlife.kiev.ua/2011/2011_3_02.pdf.
- Costen J.B. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. 1934. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106(10 Pt 1):805–819. <https://doi.org/10.1177/000348949710601002>.
- McNeill C. Management of temporomandibular disorders: concepts and controversies. *J Prosthet Dent*. 1997;77(5):510–522. [https://doi.org/10.1016/s0022-3913\(97\)70145-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3913(97)70145-8).
- Аникин И.А., Асташенко С.В., Комаров М.В., Гончаров О.И. Выбор метода реконструкции звукопроводящего аппарата при изолированных аномалиях слуховых косточек. *Российская оториноларингология*. 2021;20(1):8–17. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-8-17>.
- Полякова С.Д., Хегай Т.С., Батенева Н.Н., Некрасова Е.А. Фиброзная дисплазия височной кости со стенозом наружного слухового прохода и вторичной холестеатомой. *Российская оториноларингология*. 2021;20(1):93–101. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-93-101>.
- Гилаева А.Р., Мосихин С.Б., Сафиуллина Г.И. Аудиологические характеристики пациентов в зависимости от выраженности тиннитуса. *Российская оториноларингология*. 2021;20(4):15–20. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-4-15-20>.
- Воронов В.А., Демиденко Д.Ю., Плохих Ю.А., Халимбекова Л.Ю., Микаилова Г.Н., Петруничев А.Ю. Современные аспекты вестибулярной реабилитации. *Российская оториноларингология*. 2020;19(1):15–18. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-15-18>.
- Гусева А.Л. Практические аспекты диагностики и лечения доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения при каналолитиазе заднего полукружного канала. *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):8–13. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-8-13>.
- Булычева У.А., Чикунев С.О., Трезубов В.Н., Грищенко А.С. Доказательства психического генеза гипертонии жевательных мышц. *Организация в стоматологии*. 2012;(1):14–16. Режим доступа: <https://instom.spb.ru/catalog/article/9803/?view=pdf>.
- Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Пашинина О.А., Ахмедов Ш.М., Коробкин А.С., Куян Ю.С. и др. Эффективность использования электромагнитной навигационной системы при хирургическом лечении новообразований височных костей. *Российская оториноларингология*. 2020;19(6):30–37. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-6-30-37>.
- Корнеев А.А., Рязанцев С.В., Фанта И.В., Вяземская Е.Э., Левин С.В., Левина Е.А. Пространственный анализ данных в эпидемиологии сенсоневральной тугоухости. *Российская оториноларингология*. 2020;19(4):13–20. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-13-20>.
- Кунельская Н.Л., Байбакова Е.В., Левина Ю.В., Никиткина Я.Ю., Чугунова М.А., Шурпо В.И., Заоева З.О. Особенности комплексной диагностики субъективного ушного шума. *Российская оториноларингология*. 2020;19(4):60–65. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-60-65>.
- Effat K.G. Otological symptoms and audiometric findings in patients with temporomandibular disorders: Costen's syndrome revisited. *J Laryngol Otol*. 2016;130(12):1137–1141. <https://doi.org/10.1017/S0022215116009300>.
- Ксенидис В.А. Современные методы патогенетического лечения воспалительных заболеваний пародонта. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2010;(8):86–88. Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=753>.
- Зорян Е.В. *Краткое руководство по применению гомеопатических препаратов в стоматологии*. М.: Арнебия; 2015. 144 с. Режим доступа: <https://studylib.ru/doc/2216407/e.v-zoryan>.
- Пашковская А.Э., Иконникова И.Б., Янушевич О.О. Антигомотоксичный препарат Траумель С и его применение в медицине. *Российская стоматология*. 2011;4(2):4–7. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2011/2/downloads/ru/032072-6406201121>.
- Тардов М.В., Стулин И.Д., Дробышева Н.С., Болдин А.В., Кунельская Н.Л., Байбакова Е.В., Велиханова Н.Р., Каминский-Дворжецкий Н.А. Комплексное лечение синдрома Костена. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(4):60–64. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004160>.
- Пилипович А.А. Эффективность препарата Траумель С с точки зрения доказательной медицины. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):157–162. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-preparata-traumel-c-s-tochki-zreniya-dokazatelnoy-meditsiny/viewer>.
- Яковлев Г.П. (ред.). *Большой энциклопедический словарь лекарственных растений*. 3-е изд. СПб.: СпецЛит; 2015. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_02000006297.

References

- Gordeyeva I.E., Ansarov H.Sh. Costen's syndrome: a neurologist's view of the problem. *Lekarstvennyy Vestnik = Medicinal Herald*. 2019;13(173):26–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39240483>.
- Kryukov A.I. (ed.), Kunelskaya N.L., Tardov M.V. *Costen's syndrome: diagnosis and treatment. Guidelines*. Moscow; 2020. 19 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/728.html>.
- Trezubov V.N. (ed.), Bulycheva E.A., Trezubov V.V., Bulycheva D.S. *Treatment of patients with disorders of the temporomandibular joint and masticatory muscles*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970461518.html>.
- Ibragimova R.S., Absenterov A.K., Tokaeva J.O. Neurostomatological diseases as a result of errors and complications in dental practice. *Vestnik KazNMU = Bulletin of Kazakh National Medical University*. 2021;(1):123–126. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46130746>.
- Tardov M.V., Boldin A.V. Costen's syndrome or dysfunction of the mandibular joint. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2018;16(10):43–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10020>.
- Bluvshstein G.M., Kalashnik Yu.M., Pavlova O.A., Kholodenko E.V. Rare Pathology: Kosten's syndrome (to characterize clinical and audiological manifestations). *Zhurnal vushnikh, nosovikh i gorlovikh khvorob = Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*. 2011;(3):2–12. (In Russ.) Available at: http://www.lorlife.kiev.ua/2011/2011_3_02.pdf.
- Costen J.B. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. 1934. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106(10 Pt 1):805–819. <https://doi.org/10.1177/000348949710601002>.
- McNeill C. Management of temporomandibular disorders: concepts and controversies. *J Prosthet Dent*. 1997;77(5):510–522. [https://doi.org/10.1016/s0022-3913\(97\)70145-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3913(97)70145-8).
- Anikin I.A., Astashchenko S.V., Komarov M.V., Goncharov O.I. Treatment choice for repair of sound-conducting apparatus with isolated ossicular anomalies. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2021;20(1):8–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-8-17>.
- Polyakova S.D., Khegai T.S., Bateneva N.N., Nekrasova E.A. Fibrous dysplasia of temporal bone with stenosis of external auditory canal and secondary cholesteatoma. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2021;20(1):93–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-93-101>.
- Gilaeva A.R., Mosikhin S.B., Safiullina G.I. Audiological characteristics in patients with varying severity of tinnitus. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2021;20(4):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-4-15-20>.
- Voronov V.A., Demidenko D.Yu., Plokhikh Yu. A., Khalimbekova L.Yu., Mikailova G.N., Petrunichev A.Yu. Current aspects of vestibular rehabilitation. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(1): 15–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-15-18>.
- Guseva A.L. Practical aspects of diagnosis and treatment of canalolithiasis of benign posterior paroxysmal positional vertigo. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(2):8–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-8-13>.
- Bulycheva U.A., Chikunov S.O., Trezubov V.N., Grishchenkov A.S. Evidence of the mental genesis of hypertension of the masticatory muscles. *Organizatsiya v stomatologii. = Organization in Dentistry*. 2012;(1):14–16. (In Russ.) Available at: <https://instom.spb.ru/catalog/article/9803/?view=pdf>.
- Diab H.M., Daikhes N.A., Pashchinina O.A., Akhmedov Sh.M., Korobkin A.S., Kuyan Yu.S. et al. Effectiveness of using electromagnetic navigation system in surgical treatment of temporal bone tumors. *Rossiyskaya otorinol-*

- ingologiya = Russian Otorhinolaryngology. 2020;19(6):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-6-30-37>.
16. Korneenkova A.A., Ryazantsev S.V., Fanta I.V., Vyazemskaya E.E., Levin S.V., Levina E.A. Spatial Data Analysis in epidemiology of sensorineural hearing loss. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(4):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-13-20>.
 17. Kunelskaya N.L., Baibakova E.V., Levina Yu.V., Nikitkina Ya.Yu., Chugunova M.A., Shurpo V.I., Zaoeva Z.O. Features of complex diagnostics of subjective ear noise. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(4):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-60-65>.
 18. Effat K.G. Otological symptoms and audiometric findings in patients with temporomandibular disorders: Costen's syndrome revisited. *J Laryngol Otol*. 2016;130(12):1137–1141. <https://doi.org/10.1017/S0022215116009300>.
 19. Xenidis V.A. Modern methods of pathogenetic treatment of inflammatory periodontal diseases. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2010;(8):86–88. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/article/view?id=753>.
 20. Zoryan E.V. *A short guide to the use of homeopathic medicines in dentistry*. Moscow: Arnebia; 2015. 144 p. (In Russ.) Available at: <https://studylib.ru/doc/2216407/e.v.-zoryan>.
 21. Pashkovskaya A.E., Ikonnikova I.B., Yanushevich O.O. Antihomotoxic product Traumeel S and its applications in medicine. *Rossiyskaya stomatologiya = Russian Stomatology*. 2011;4(2):4–7. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2011/2/downloads/ru/032072-6406201121>.
 22. Tardov M.V., Stulin I.D., Drobysheva N.S., Boldin A.V., Baybakova E.V., Velihanova N.R., Kaminskij Dvorzhechij N.A. Comprehensive treatment of Costen syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):60–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004160>.
 23. Pilipovich A.A. The efficacy of Traumeel S in terms of evidence-based medicine. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):157–162. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-preparata-traumeel-c-s-tochki-zreniya-dokazatelnoy-medsiny/viewer>.
 24. Yakovlev G.P. (ed.). *A large encyclopedic dictionary of medicinal plants*. 3rd ed. St Petersburg: SpecLit; 2015. (In Russ.) Available at: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_02000006297.

Информация об авторах:

Клячко Дмитрий Семенович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела диагностики и реабилитации нарушений слуха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0001-5841-8053>; rip.tor@yandex.ru

Быстрова Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии ортопедической и материаловедения с курсом ортодонтии взрослых, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0001-6972-7281>; svyatoslavbystrov@mail.ru

Быстров Святослав Андреевич, ученик, средняя общеобразовательная школа №230; 192238, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пражская, д. 25; <https://orcid.org/0000-0002-5361-858X>; svyatoslavbystrov@mail.ru

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; <https://orcid.org/0000-0001-1710-3092>; professor.ryazantsev@mail.ru

Партышко Владимир Владимирович, к.м.н., врач высшей категории, врач-невролог и остеопат, стоматологическая клиника «Анле-Дент»; 191014, Россия, Санкт-Петербург, пер. Лиговский, д. 3/9; <https://orcid.org/0000-0002-7131-7764>; ozernoyd9@yandex.ru

Донская Ольга Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-3477-2987>; olia.kafedra.psz@yandex.ru

Маргиев Алан Давидович, студент, стоматологический факультет, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0001-6828-9451>; svyatoslavbystrov@mail.ru

Зайцев Евгений Александрович, врач-стоматолог, ООО «СССР»; 197198, Россия, Санкт-Петербург, пр. Малый П. С., д. 1/3, лит. А; <https://orcid.org/0000-0002-1029-8707>; svyatoslavbystrov@mail.ru

Information about the authors:

Dmitriy S. Klyachko, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Department of Diagnostics and Rehabilitation of Hearing Impairments, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5841-8053>; rip.tor@yandex.ru

Yuliya A. Bystrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry and Materials Science with a course of orthodontics for adults, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6972-7281>; svyatoslavbystrov@mail.ru

Svyatoslav A. Bystrov, Student, Secondary General School No.230; 25, Prague St., St Petersburg, 192238, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5361-858X>; svyatoslavbystrov@mail.ru

Sergey 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; <https://orcid.org/0000-0001-1710-3092>; professor.ryazantsev@mail.ru

Vladimir V. Partyushko, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Highest Category, Neurologist and Osteopath, Andle-Dent, Dental Clinic; 3/9, Ligovsky lane, St Petersburg, 191014, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7131-7764>; ozernoyd9@yandex.ru

Olga S. Donskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Propedeutics of Dental Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3477-2987>; olia.kafedra.psz@yandex.ru

Alan D. Margiev, Student, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6828-9451>; svyatoslavbystrov@mail.ru

Evgeniy A. Zaytsev, Doctor of Dental Surgery, SSSR LLC; 1/3, letter A, Maly Prospekt PS, St Petersburg, 197198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1029-8707>

Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах

И.Д. Дубинец¹, 89124728166@mail.ru, М.Ю. Коркмазов¹, А.И. Синицкий¹, Е.И. Даньшова², И.Н. Скирпичников³, М.В. Мокина⁴, Д.М. Мирзагалиев¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Областная клиническая больница №8; 454007, Россия, Челябинск, пр. Ленина, д. 3

³ Челябинская областная клиническая больница; 454076, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 70

⁴ Городская клиническая больница №6; 454017, Россия, Челябинск, ул. Румянцев, 28, лит. А

Резюме

Введение. По данным литературы, окислительный стресс описан как один из основных факторов патогенеза хронического гнойного среднего отита, поддерживающего воспалительный процесс на локальном уровне. Переход медиаторов воспаления на системный уровень сопряжен с риском развития отогенных гнойно-деструктивных осложнений. Исследование продуктов перекисного окисления липидов в сопоставлении с патоморфологическими изменениями структур височной кости позволит обосновать тактику хирургии.

Цель исследования – сопоставить уровни продуктов перекисного окисления липидов на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах в зависимости от характера патоморфологических изменений структур височной кости.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 130 пациентов с хроническим гнойным средним отитом в возрасте 20–62 лет, поступивших для хирургического лечения. Для исследования показателей окислительного стресса на системном уровне использовалась сыворотка крови пациентов, на локальном уровне – образцы костной ткани височной кости, полученные у пациентов при хирургическом лечении хронического гнойного среднего отита. Проведено количественное определение первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта методом спектрофотометрии.

Результаты и обсуждение. В наблюдении у пациентов с морфологическими признаками гнойной деструкции височной кости выявлены локальные и системные маркеры активности воспаления, подтверждающие неблагоприятный исход, когда формируется остеонекроз структур височной кости при хроническом среднем отите с постоянной угрозой жизни пациента вследствие внутричерепных гнойных осложнений.

Выводы. Появление в незначительных концентрациях продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке у пациентов с хроническим гнойным средним отитом обосновывает необходимость заушного подхода при реконструктивно-санирующей отохирургии даже при минимальных проявлениях в клинике и данных МСКТ, т. к. на доклиническом уровне подтверждает остеонекротический тип ремоделирования костной ткани с риском отсроченного летального исхода.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, реконструктивно-санирующая отохирургия, костная ткань, сыворотка, спектрофотометрия, окислительный стресс

Для цитирования: Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., Даньшова Е.И., Скирпичников И.Н., Мокина М.В., Мирзагалиев Д.М. Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах. *Медицинский совет.* 2021;(18):148–156. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local and systemic oxidative stress in chronic suppurative otitis media

Irina D. Dubinets¹, 89124728166@mail.ru, Musos Yu. Korkmazov¹, Anton I. Sinitskii¹, Ekaterina I. Danshova², Ilya N. Skirpichnikov³, Mariya V. Mokina⁴, Damir M. Mirzagaliyev^{1,3}

¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 8; 3, Lenin Ave., Chelyabinsk, 454007, Russia

³ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; 70, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454076, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 6; 28, letter A, Rumyantsev St., Chelyabinsk, 454017, Russia

Abstract

Introduction. According to the literature, oxidative stress is described as one of the main factors in the pathogenesis of chronic suppurative otitis media, supporting the inflammatory process at the local level. The transition of inflammatory mediators to the systemic level is associated with the risk of developing ear purulent-destructive complications. The study of the products of lipid peroxidation in comparison with morphological changes in the structures of the temporal bone will justify the tactics of the operation.

Aim. Comparison of the levels of lipid peroxidation products at the local and systemic levels in chronic suppurative otitis media, depending on the nature of pathomorphological changes in the structures of the temporal bone.

Materials and methods. A prospective study of 130 patients with chronic suppurative otitis media at the age of 20–62 years with a verified diagnosis of chronic suppurative otitis media, admitted for surgical treatment, was carried out. To study the indicators of oxidative stress at the systemic level, the blood serum of patients was used; at the local level, the bone biomaterial obtained from patients during the surgical treatment of chronic suppurative otitis media was used. The quantitative determination of the primary, secondary and final products of peroxidation was carried out in the groups of patients with separate registration of lipoperoxides in the heptane and isopropanol phases of the lipid extract by spectrophotometry.

Results and discussion. In the observation of patients with morphological signs of purulent destruction of the temporal bone, not only a local level of inflammation activity, but also a systemic level of an unfavorable outcome was revealed in two variants: osteoproliferation or osteonecrosis of the bone tissue of the temporal bone in chronic purulent otitis media with a constant threat to the patient's life due to intracranial purulent complications.

Conclusion. The appearance in low concentrations of lipid peroxidation products in serum in patients with chronic purulent otitis media substantiates the need for a behind-the-ear approach in reconstructive-sanitizing otosurgery even with minimal clinical manifestations and CT scan data, since at the preclinical level it confirms the osteonecrotic type of bone remodeling with the risk of delayed death.

Keywords: chronic suppurative otitis media, reconstructive and sanitizing otosurgery, bone tissue, serum, spectrophotomerism, oxidative stress

For citation: Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskii A.I., Danshova E.I., Skirpichnikov I.N., Mokina M.V., Mirzagaliyev D.M. Local and systemic oxidative stress in chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):148–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из проблем современной оториноларингологии являются вопросы профилактики обострений хронического гнойного воспалительного процесса в полостях среднего уха и снижение риска развития отогенных внечерепных осложнений и летального исхода при развитии внутричерепных гнойных осложнений в любые сроки от начала заболевания [1–5].

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) является заболеванием с постоянными рецидивами и отличается стойкостью и необратимостью воспаления, несмотря на лечение¹ [6–10]. Осложняющие клинические факторы для ХГСО включают мало проявляемые изменения перфорированной барабанной перепонки и ненадежный анамнез от пациента относительно частоты и продолжительности эпизодов обострения среднего отита из-за бессимптомного течения хронического заболевания, повсеместно распространенной селекции и выраженной диссеминации антибиотико-резистентных штаммов микроорганизмов, а также поздним обращением к отоларингологии вследствие развития тугоухости [11–14].

Анализ литературы показал, что процесс хронизации гнойного воспалительного процесса в полостях среднего уха запускается с рецидивов отореи при стойкой перфорации барабанной перепонки после перенесенного острого гнойного среднего отита с морфологическими изменениями, которые проявляются необратимым мукозитом слизистой оболочки среднего уха и склерозом костной ткани структур височной кости и поддерживаются рецидивирующей воспалительной патологией носа, носоглотки, околоносовых пазух и слуховой трубы [15–20].

Патоморфологические особенности хронизации воспалительного процесса в слизистой оболочке полостей среднего уха способствуют созданию условий для формирования патологического ремоделирования костной ткани по различным вариантам: остеонекроз, остеопролиферация и остеосклероз [21–23]. Пусковым моментом развития патологического ремоделирования костной ткани структур височной кости при ХГСО является локальное воспаление [24–27]. Течение любого патологического воспалительного процесса происходит на фоне образования активных форм кислорода, связанного с повышением интенсивности свободнорадикального окисления субстратов [28, 29]. В результате окисления в клетках происходит интенсивное разрушение органических молекул, в первую очередь липидов с накоплением продуктов их деструкции [30, 31]. Процессы свободнорадикального окисления вовлечены в регуляцию любого воспалительного и репаративного процесса, а чрезмерная активация процессов свободнорадикального окисления играет ключевую роль в развитии вторичной альтерации при воспалении [32]. К настоящему моменту продемонстрирован существенный вклад окислительного стресса в патогенез ХГСО как ключевого фактора, поддерживающего воспалительный процесс и способствующего хроническому течению и частым рецидивам среднего отита [33–40]. При этом переход медиаторов воспаления на системный уровень сопряжен с риском развития отогенных внутричерепных и внечерепных гнойных осложнений [41–47]. В связи с тем, что важная роль в патогенезе патологических состояний отводится ПОЛ, изучение этих процессов на практике представляет большой интерес. Поэтому исследование показателей ПОЛ при ХГСО стало перспективным направлением развития современной оториноларингологии. Одновременная количественная детекция продуктов свободнорадикальной деструкции липидов на местном и системном уровне с дальней-

¹ World Health Organization. Chronic suppurative otitis media: Burden of Illness and management options. Child and adolescent health and development: Prevention of blindness and deafness. Geneva, Switzerland, 2004. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42941/1/9241591587.pdf>; World Health Organization. CSOM: Diseases. 2014. Available at: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/otitis/en/#.

ших их сопоставлением при формировании воспалительного очага в условиях ХГСО может быть перспективна не только с точки зрения детализации патогенеза заболевания, но и преследовать прикладные цели, включающие разработку методов ранней диагностики, разработку мероприятий по первичной профилактике, прогноза течения заболевания, а также методов медикаментозной терапии и тактики хирургических вмешательств.

Цель исследования – сопоставить уровни продуктов перекисного окисления липидов на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах в зависимости от характера патоморфологических изменений структур височной кости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование 130 пациентов с верифицированным диагнозом ХГСО (55 мужчин и 75 женщин) в возрасте 20–62 лет ($43,18 \pm 17,35$), поступивших для хирургического лечения в областные клинические больницы г. Челябинска. Для исследования использовалась сыворотка крови пациентов, которые подписали добровольное информированное согласие об участии в исследовании (клиническое исследование одобрено этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ от 11.11.2018 г.). В зависимости от характера патоморфологических изменений в полостях височной кости у больных, по данным МСКТ [15], пирамид височных костей и интраоперационной оценке структур среднего уха пациенты разделены на 4 группы (табл. 1):

- 1-ая группа сравнения представлена пациентами без активного воспаления в полости среднего уха, $n = 21$;
- 2-ая группа исследования – пациенты, у которых отмечается сочетание склероза ячеистой структуры сосцевидного отростка с мукозитом и/или фиброзной дисплазией слизистой оболочки антрума и барабанной полости, рубцовые сращения слуховых косточек, $n = 35$;
- 3-я группа исследования – пациенты, у которых отмечается сочетание склероза ячеистой структуры сосцевидного отростка с холестеатомой, расширение и узурация стенок антрума и/или эпитимпанума, мукозит с грануляционными и/или полипозными процессами слизистой оболочки барабанной полости, частичная деструкция слуховых косточек, $n = 38$;
- 4-я группа исследования – пациенты, у которых отмечается сочетание деструкции ячеистой структуры сосцевидного отростка с холестеатомой, мукозит с грануляционными и/или полипозными процессами слизистой оболочки барабанной полости, частичное отсутствие частей слуховых косточек, $n = 36$.

Для анализа осуществлялся забор крови у пациентов натошак (не менее 8 ч и не более 14 ч голода) с исключением приема лекарственных препаратов, алкоголя, курения, физических и эмоциональных стрессов накануне исследования².

По показаниям, санирующий этап операции представлен вариантами аттикоантромастоидотомии, включающий санацию полостей среднего уха с элементами облитерации неополостей и реконструкцией структур среднего уха³.

Выборочное взятие биоматериала у 73 пациентов зависело от объема отохирургии. Биоматериал получали из фрагментов слуховых косточек, тимпанальной и мастоидальной полостей. Фрагменты костной ткани, непосредственно после их получения, освобождали от мукопериста, тщательно промывали в 0,9% растворе натрия хлорида, предварительно охлажденном до $2-4^{\circ}\text{C}$, тщательно перемешивали (вортекс V-1, Biosan, Латвия) для удаления крови, центрифугировали при 800 g (центрифуга Eppendorf 5415R с ротором F-45-24-11, Германия) в течение 10 мин при 4°C , затем высушивали на фильтровальной бумаге, измельчали путем раздавливания тefлоновым прессом, взвешивали. Биоматериал хранили при -86°C до исследования (морозильная камера Thermo Forma 905, Thermo Fisher Scientific, США).

Проведено количественное определение первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления в сыворотке крови в группах пациентов с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта. В качестве экстрагента используется смесь гептана и изопропилового спирта, что позволяет разделять липидную вытяжку на фазы различной полярности путем добавления воды. При этом верхняя (гептановая) фаза концентрирует большую часть триацилглицеридов (резервных липидов), в то время как водно-спиртовая фаза содержит основное количество мембранных фосфолипидов (структурных липидов) [48–50]. В пробирку из химически устойчивого пластика вносится 0,5 мл исследуемого биологического материала. Добавляют 5 мл смеси гептан-изопропанола, пробирку закрывают пластиковой пробкой, резко встряхивают и помещают в лабораторный шейкер на 20 мин. Затем экстракт освобождают от белкового преципитата и других корпускулярных примесей центрифугированием. Осветленный экстракт переносится в высокие стеклянные пробирки и разбавляется 5 мл смеси гептан-изопропанола. В разбавленную липидную вытяжку вносится 2 мл раствора соляной кислоты ($\text{pH} = 2$) и в течение 30 мин происходит полное разделение экстракта на фазы. Верхняя (гептановая) фаза осторожно декантируется и переносится в отдельную пробирку. При этом следует избегать смешивания фаз, которое может привести к помутнению верхнего слоя. Водно-спиртовая часть липидной вытяжки освобождается от воды и растворенных в ней примесей при помощи добавления не менее 1 г сухого NaCl. После внесения соли пробирка встряхивается и в течение 30 мин происходит отделение водной фазы. Изопропанольная фаза декантируется, избегая ее контаминации водной фазой.

³ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.03.2007 г. №212 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным тубоимпанальным гнойным средним отитом и хроническим эпитимпано-антральным гнойным средним отитом (при оказании специализированной помощи)». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902275023>

² Технология выполнения простых медицинских услуг, инвазивных вмешательств. ГОСТ Р 52623.4-2015. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200119182>

УФ-спектрофотометрия (СФ-56, ОКБ Спектр, Россия) каждой фазы липидного экстракта осуществляется в кварцевых кюветах толщиной 1 см против соответствующего оптического контроля. Регистрация оптической плотности полученных экстрактов производится при четырех длинах волн: 220, 232, 278 и 400 нм. Результат выражается в виде индексов окисления (E232/E220, E278/E220, E400/E220), которые отражают относительный уровень первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ соответственно [50].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 8.0, Windows. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде медианы (Me) и диапазона между «нижним» (LQ, 25 процентиль) и «верхним» (UQ, 75 процентиль) квартилями. Достоверность межгрупповых различий подтверждали по U-критерию Манна – Уитни, по корреляционному коэффициенту Спирмена (Rs) [51]. Проверка статистических гипотез выполнялась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованные пациенты были разделены на 4 группы в сопоставлении с данными МСКТ и в зависимости от интраоперационной оценки морфологической картины в полостях среднего уха (табл. 1).

По данным МСКТ у пациентов определяли гомогенное патологическое содержимое в эптитимпануме, адитусе, частично в антруме, остеонекротические изменения в длинном отростке и теле наковальни, головке и коротком отростке молоточка, крыше барабанной полости и антрума, также задней грани пирамиды, склеротический или смешанный тип строения сосцевидного отростка, отсутствие пневматизации слуховой трубы, что совпадает с данными литературы [1]. ХГСО сопровождается умеренным усилением липопероксидации с накоплением молекулярных продуктов ПОЛ в костной ткани височной кости (табл. 2).

Вне зависимости от характера патоморфологических изменений в полостях височной кости у больных был выявлен прирост уровней гептан-растворимых продуктов перекисного окисления липидов. Следует отметить, что в группе пациентов с сочетанием деструкции ячеистой структуры сосцевидного отростка с холестеатомой, мукозитом с грануляционными и/или полипозным процессами слизистой оболочки барабанной полости, частичным или полным отсутствием частей слуховых косточек (4-я группа) выявленные изменения достигли наибольшей выраженности и сопровождались качественным перераспределением между полярными и неполярными продуктами ПОЛ (увеличение уровней гептан-растворимых продуктов при одновременном снижении изопропанол-растворимых продуктов липопероксидации). Учитывая, что изопропанольные экстракты тканей содержат преимущественно полярные липиды (фосфолипиды), обнаруженные изменения могут быть обусловлены активацией фосфолипазы A_2 , осуществляющей гидролиз сложноэфирных связей глицерофосфолипидов мембран с высвобождением полиненасыщенных жирных кислот, преимущественно экстрагируемых в гептановую фазу липидного экстракта, что сопоставимо с литературными данными и во многом объясняет полученные результаты о роли фосфолипазы A_2 в патогенезе ХГСО [33]. Усиление продукции неполярных молекулярных производных полиненасыщенных жирных кислот при активации фосфолипазы A_2 может способствовать поддержанию воспалительного процесса не только за счет повышения локальных уровней производных арахидоновой кислоты, но и приводить к накоплению устойчивых неполярных цитотоксических интермедиатов липопероксидации. прежде всего это касается конечных категорий продуктов ПОЛ (шиффовы основания), образующихся вследствие конъюгации карбонильных производных липопероксидации с азотсодержащими соединениями и являющихся структурной основой неметаболизируемых маркеров дистрофических процессов в клетке [50]. Как видно из данных, представленных в табл. 2, статистически значимый

● **Таблица 1.** Распределение пациентов с хроническим гнойным средним отитом в группы в зависимости от наличия патологических изменений в полостях среднего уха

● **Table 1.** The distribution of patients with chronic purulent otitis media in groups depending on the presence of pathological changes in the cavities of the middle ear

Группа	Характер морфологических изменений в полостях височной кости у больных по данным МСКТ пирамид височных костей и интраоперационной оценке структур среднего уха (n, всего пациентов)	Число пациентов по количеству образцов	
		сыворотка n = 130	кость n = 73
1	Тимпаносклероз, петрификаты и/или сухая перфорация барабанной перепонки	21	8
2	Сочетание склероза ячеистой структуры сосцевидного отростка с мукозитом, и/или фиброзной дисплазией слизистой оболочки антрума и барабанной полости, рубцовые сращения слуховых косточек	35	24
3	Сочетание склероза ячеистой структуры сосцевидного отростка с холестеатомой, расширение и узурация стенок антрума и/или эптитимпанума, мукозит с грануляционными и/или полипозным процессами слизистой оболочки барабанной полости, частичная деструкция слуховых косточек	38	16
4	Сочетание деструкции ячеистой структуры сосцевидного отростка с холестеатомой, мукозит с грануляционными и/или полипозным процессами слизистой оболочки барабанной полости, частичное отсутствие частей слуховых косточек	36	25

● **Таблица 2.** Сравнительные показатели концентрации обратимых и необратимых первичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке и костной ткани в группах пациентов с хроническим гнойным средним отитом

● **Table 2.** Comparative indicators of the concentration of reversible and irreversible primary and final products of lipid peroxidation in serum and bone tissue in groups of patients with chronic purulent otitis media

Группа		Характер морфологических изменений в полостях височной кости у больных по данным МСКТ пирамид височных костей и интраоперационной оценке структур среднего уха			
		Тимпаносклероз с сухой перфорацией барабанной перепонки	Сочетание склероза ячеистой структуры сосцевидного отростка с мукозитом, и/или фиброзной дисплазией слизистой оболочки барабанной полости, рубцы слуховых косточек	Сочетание склероза ячеистой структуры сосцевидного отростка с холестеатомой, мукозитом с грануляционными и/или полипозными процессами слизистой оболочки барабанной полости, частичная деструкция слуховых косточек	Сочетание деструкции ячеистой структуры сосцевидного отростка с холестеатомой, мукозитом с грануляционными и/или полипозными процессами слизистой оболочки барабанной полости, частичное или отсутствие частей слуховых косточек
Биоматериал	ПОЛ	1	2	3	4
Сыворотка	Г1	0,62 (0,556–0,746)	0,59 (0,565–0,758)	0,66* (0,613–0,830)	0,65* (0,615–0,777)
	Г2	0,50 (0,461–0,561)	0,53 (0,480–0,567)	0,47 (0,440–0,531)	0,48* (0,436–0,532)
	Г3	0,09 (0,077–0,112)	0,11 (0,078–0,114)	0,09 (0,077–0,106)	0,10 (0,085–0,116)
	И1	0,48 (0,450–0,541)	0,50 (0,468–0,570)	0,49 (0,455–0,515)	0,49* (0,456–0,523)
	И2	0,22 (0,021–0,043)	0,27 (0,241–0,296)	0,23 (0,195–0,255)	0,24* (0,214–0,256)
	И3	0,03 (0,021–0,034)	0,03 (0,020–0,039)	0,03 (0,022–0,033)	0,03 (0,019–0,036)
Костная ткань	Г1	0,32 (0,271–0,396)	0,37* (0,323–0,449)	0,37* (0,311–0,468)	0,36* (0,308–0,429)
	Г2	0,26 (0,241–0,281)	0,28* (0,259–0,307)	0,27* (0,245–0,285)	0,28* (0,250–0,311)
	Г3	0,05 (0,034–0,073)	0,06* (0,047–0,071)	0,05 (0,042–0,065)	0,06* (0,050–0,069)
	И1	0,30 (0,259–0,368)	0,30 (0,253–0,334)	0,27 (0,261–0,307)	0,27* (0,262–0,302)
	И2	0,14 (0,120–0,156)	0,14 (0,121–0,148)	0,13 (0,108–0,148)	0,13* (0,116–0,149)
	И3	0,02 (0,013–0,019)	0,02 (0,012–0,022)	0,02 (0,018–0,021)	0,01 (0,010–0,019)

Примечание. Г1 – первичные гептан-растворимые диеновые конъюгаты; Г2 – вторичные гептан-растворимые кетодиены и сопряженные триены; Г3 – конечные гептан-растворимые основания Шиффа; И1 – первичные изопропанол-растворимые диеновые конъюгаты; И2 – вторичные изопропанол-растворимые кетодиены и сопряженные триены; И3 – конечные изопропанол-растворимые основания Шиффа; * – достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$

прирост уровня гептан-растворимых конечных продуктов ПОЛ зарегистрирован в костной ткани височной кости пациентов 2-й и 4-й групп. Накопление продуктов ПОЛ в очаге воспаления при ХГСО сопровождается повышением их содержания в системном кровотоке (табл. 2).

У пациентов 4-й группы выявлен одновременный прирост гептан- и изопропанол-растворимых первичных продуктов ПОЛ в крови, что указывает на относительно более высокий уровень диеновой конъюгации, соответствующей стадии инициации перекисного окисления липидов и указывает на поддержание высокой активности ПОЛ. Следует отметить, что изменения уровней вторичных продуктов липопероксидации в сыворотке крови пациентов

4-й группы имели тенденцию обратную изменениям, выявленным в костной ткани: статистически значимое повышение уровня изопропанол-растворимых продуктов при снижении уровня гептан-растворимых ($p < 0,05$). Относительно высокие уровни первичных гептан-растворимых продуктов ПОЛ были выявлены также в сыворотке крови пациентов 3-й группы, имеющих наименее выраженные признаки активности ПОЛ в очаге воспаления. В сыворотке крови пациентов 2-й группы не было зарегистрировано статически значимых изменений уровней продуктов липопероксидации, в сравнении с соответствующими показателями группы пациентов без активного воспаления в полости среднего уха.

Таким образом, ХГСО сопровождается активацией липопероксидации в очаге воспаления и накоплением продуктов ПОЛ в системном кровотоке. Причем проявления окислительного стресса как на локальном, так и на системном уровне во многом зависят от характера патоморфологических изменений структур височной кости. Сопоставляя локальные и системные уровни продуктов ПОЛ в каждой из обследованных групп пациентов, следует отметить, что наиболее выраженным локальным изменениям соответствовал наиболее выраженный прирост продуктов ПОЛ в 4-й группе. Анализ корреляционных взаимосвязей между локальными и системными уровнями продуктов ПОЛ у пациентов с ХГСО демонстрирует наличие статистически значимых зависимостей в группе пациентов с сочетанием склероза ячеистой структуры сосцевидного отростка с мукозитом и/или фиброзной дисплазией слизистой оболочки барабанной полости, рубцами слуховых косточек. Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений уровня продуктов ПОЛ в крови в данной группе пациентов, выявлены достоверные взаимосвязи между уровнями первичных продуктов липопероксидации в костной ткани и вторичных продуктов в сыворотке крови ($R_s = 0,78$; $p = 0,03$ (Γ_1 и Γ_2); $R_s = -0,96$; $p = 0,0004$ (I_1 и I_2) соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

При продолжающемся воспалительном процессе слизистой оболочки полостей среднего уха при ХГСО формируются необратимые патоморфологические изменения с деструктивной перестройкой мукопериоста с постепенным фиброзным утолщением костных стенок с очагами оссификации и склерозирования и прогрессирующим процессом нарушения ячеистой структуры сосцевидного отростка [21]. Сопоставление показателей, характеризующих окислительный стресс структур височной кости у пациентов с однообразием клинических проявлений хронического воспаления (перфорация, оторея) с различными морфологическими формами хронического гнойного среднего отита, демонстрирует прогрессирование патологического ремоделирования костной ткани по различным вариантам. При одинаковом пусковом моменте хронизации воспалительного процесса в полостях среднего уха вследствие острого гнойного среднего отита при рецидивах отореи и стойкой перфорации барабанной перепонки в дальнейшем воспалительные изменения разнятся патоморфологическими проявлениями от необратимого мукозита слизистой оболочки среднего уха до тотального остеосклероза костной ткани структур височной кости при благоприятном исходе. В случае неблагоприятного исхода возможны два варианта – остеопролиферация и остеонекроз костной ткани височной кости при ХГСО. Остеопролиферативный вариант формирования патологического типа ремоделирования костной ткани проявляется на локальном уровне и способствуют созданию условий для незавершенности активного воспалительного процесса при постоянном риске развития

отогенных внутричерепных и внечерепных гнойных осложнений. Остеонекротический тип ремоделирования костной ткани всегда проявляется на системном уровне и со временем приводит к развитию отогенных внечерепных и внутричерепных гнойных осложнений.

ВЫВОДЫ

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что для планирования и оценки объема санирующего этапа отохирургии у пациентов с ХГСО могут использоваться биохимические маркёры окислительного стресса в сыворотке крови с целью подтверждения активности деструктивного хронического воспалительного процесса на локальном уровне и его проявления на системном уровне. Кроме того, маркёры указывают на то, что тяжесть заболевания не параллельна стрессу окисления, иными словами, окислительный стресс не отражает тяжести заболевания на локальном уровне. Но появление даже в незначительных концентрациях продуктов ПОЛ в виде конечных изопропанол-растворимых оснований Шиффа в сыворотке у пациентов с ХГСО обосновывает необходимость заушного подхода при реконструктивно-санирующей отохирургии даже при минимальных проявлениях в клинике и данных МСКТ. Для планирования и оценки объема санирующего этапа отохирургии у пациентов с хроническим гнойным средним отитом могут использоваться биохимические маркёры окислительного стресса в сыворотке крови с целью подтверждения активности деструктивного хронического воспалительного процесса на локальном уровне и его проявления на системном уровне. Появление даже в незначительных концентрациях продуктов ПОЛ в виде конечных изопропанол-растворимых оснований Шиффа в сыворотке у пациентов с ХГСО обосновывает необходимость заушного подхода при реконструктивно-санирующей отохирургии даже при минимальных проявлениях в клинике и данных МСКТ, т. к. на доклиническом уровне подтверждает остеонекротический тип ремоделирования костной ткани с риском отсроченного летального исхода. Регистрация липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта методом спектрофотометрии достоверно позволяет дифференцировать гнойно-деструктивные заболевания височной кости, характеризующиеся разрежением костной ткани вследствие хронического гнойного воспаления, а также определять вариант трансформации костной ткани по патологическому типу. Результаты перспективны с точки зрения разработки новых прогностических подходов в отохирургии, предусматривающих использование морфологических методов исследования с анализом биомаркёров костной ткани височной кости. У пациентов с хроническим гнойным средним отитом в раннем послеоперационном периоде показана системная противовоспалительная терапия.



Поступила / Received 23.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2021
Принята в печать / Accepted 15.11.2021

Список литературы

1. Пальчун В.Т. (ред.) *Оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1012 с. Режим доступа: <https://www.gosmedlib.ru/book/ISBN9785970437469.html>.
2. Дубинец И.Д., Куренков Е.Л., Кофанов Р.В. Влияние характера морфологических изменений слизистой оболочки среднего уха на течение репаративных процессов в неотимпанальной мембране при реконструктивно-санирующей операции у больных с хроническим средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2007;(5):11–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9576230>.
3. Chung J.H., Lee S.H., Woo S.Y., Kim S.W., Cho Y.S. Prevalence and associated factors of chronic suppurative otitis media: Data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–2012. *Laryngoscope*. 2016;126(10):2351–2357. <https://doi.org/10.1002/lary.25981>.
4. Bae S.H., Kwak S.H., Nam G.S., Jung J. Meta-analysis of Delayed Facial Palsy Following Middle Ear Surgery. *Otol Neurotol*. 2019;40(8):1109–1115. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002318>.
5. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Смирнов А.А., Горбунов А.В. Сравнительный анализ характера и динамики хирургического лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом по данным ЛОР отделения города Челябинска. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(55):64–65. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
6. Гаров Е.В. Хронический гнойный средний отит: терминология, диагностика и лечебная тактика. *РМЖ*. 2011;19(6):390–393. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20168619>.
7. Крюков А.И., Гаров Е.В. О классификации операций при хроническом гнойном среднем отите. *Российская оториноларингология*. 2016;3(82):181–182. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26139245>.
8. Тарасов Д.И., Федорова О.К., Пятакина О.К. *Заболевания среднего уха*. М.: Медицина; 1988. 285 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01001440808>.
9. Пятакина О.К., Крюков А.И., Гаров Е.В. О классификации хронического гнойного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2016;3(82):207–208. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26139264>.
10. Дубинец И.Д. Классификационные критерии первичного диагноза хронического гнойного среднего отита. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(6):431–438. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45539924>.
11. Orji F.T., Dike B.O. Observations on the current bacteriological profile of chronic suppurative otitis media in South eastern Nigeria. *Ann Med Health Sci Res*. 2015;5(2):124–128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25861532/>.
12. Li M.G., Hotez P.J., Vrabec J.T., Donovan D.T. Is chronic suppurative otitis media a neglected tropical disease? *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(3):e0003485. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003761>.
13. Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Гаров Е.В., Пакина В.Р., Яновский В.В. Влияние микробной флоры на течение хронического гнойного среднего отита. *Медицинский совет*. 2014;(3):21–23. Режим доступа: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/521?locale=ru_RU.
14. Arvind N., Chand P., Vishrutha K.V. Microbiological profile of chronic suppurative otitis media. *Int J Biomed Res*. 2014;5(3):204–206. Available at: https://www.researchgate.net/publication/273503277_Microbiological_profile_of_Chronic_Suppurative_Otitis_Media.
15. Крюков А.И., Лучихин Л.А., Магомедов М.М., Гаров Е.В., Сидорина Н.Г., Карнеева О.В. и др. *Хронический гнойный средний отит: клинические рекомендации*. М.; СПб.; 2014. 33 с. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/clinical-recommendations%202014/HGSO%202014.pdf>.
16. Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Солодовник А.В. Локальные концентрации секреторного иммуноглобулина А у пациентов с аденоидитом, риносинуситом и обострением хронического гнойного среднего отита на фоне применения в комплексной терапии физических методов воздействия. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):297–304. Режим доступа: <https://www.rusimmun.ru/jour/article/view/999>.
17. Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
18. Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д. Влияние низкочастотной ультразвуковой кавитации на двигательную активность функции мерцательного эпителия после интраназальных хирургических вмешательств. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(55):29–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636504>.
19. Шишева А.К., Коркмазов М.Ю. Социально-экономические аспекты оптимизации госпитальной помощи больным с патологией носа и околоносовых пазух в условиях крупного промышленного города. *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. 2011;26(243):62–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
20. Гизингер О.А., Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Состояние факторов антимикробной защиты назального секрета у пациентов, оперированных по поводу искривления носовой перегородки в ранний послеоперационный период. *Российский иммунологический журнал*. 2017;11(20):117–119. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29826620>.
21. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., Сычугов Г.В., Тюхай М.В. Варианты модификации костной ткани при хроническом среднем отите по данным световой и электронной микроскопии. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(3):16–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
22. Дубинец И.Д., Синицкий А.И., Коркмазов М.Ю., Черных Е.И., Кухтин С.Ю. Окислительная модификация белков ткани височной кости при хронических средних отитах. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(2):226–231. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
23. Yeh C.F., Wu C.S., Huang C.Y., Tang C.H., Kuo T.Y., Tu T.Y. Chronic otitis media surgery and re-operation risk factor analysis: A nationwide retrospective cohort study of 18 895 patients. *Acta Otolaryngol*. 2016;136(3):259–265. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1115550>.
24. Котельников Г.П. (ред.) *Междисциплинарные аспекты остеологии*. Самара: СамГМУ; 1999. 180 с. Режим доступа: <http://lib.vgm.ru/OpacUnicode/index.php?url=notices/index/IdNotice:7603/Source:default>.
25. Jane B. Lian Epigenetic pathways regulating bone homeostasis. *Bone*. 2015;81:731–732. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.036>.
26. Камиллов Ф.Х., Фаршатов Е.Р., Еникеев Д.А. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция. *Фундаментальные исследования*. 2014;(7–4):836–842. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21952323>.
27. Raustyte G., Cayé-Thomasen P., Hermansson A., Andersen H., Thomsen J. Calcium deposition and expression of bone modelling markers in the tympanic membrane following acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(3):529–539. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.07.022>.
28. Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., Ленгина М.А. Возможности топической антиоксидантной защиты оперированных полостей в практической оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(55):14–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285713>.
29. Vinel P.K., Grobovov S.I., Sinitskii A.I., Kolesnikov O.L. Modification of a spectrophotometric method for assessment of monoamine oxidase activity with 2,4-dinitrophenylhydrazine as a derivatizing reagent. *Anal Biochem*. 2021;629:114294. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2021.114294>.
30. Синицкий А.И., Кочкина О.Т., Гробовой С.И. Влияние 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на функциональное состояние митохондрий печени крыс in vitro. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(1):6–10. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-1-8-12>.
31. Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
32. Дубинина Е.Е. *Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты*. СПб.: Медицинская пресса; 2006. 397 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19495143>.
33. Байке Е.В., Байке Е.Е. Современные представления о патогенезе хронического гнойного среднего отита. *Забайкальский медицинский вестник*. 2015;(1):161–167. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23170895>.
34. Testa D., Guerra G., Marcuccio G., Landolfo P.G., Motta G. Oxidative stress in chronic otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol*. 2012;132(8):834–837. <https://doi.org/10.3109/00016489.2012.663504>.
35. Celik M., Koyuncu I. A comprehensive study of oxidative stress in patients with chronic otitis media. *ENT Updates*. 2020;10(1):238–243. <https://doi.org/10.32448/entupdates.630369>.
36. Aschner M., Nguyen T.T., Sinitskii A.I., Santamaria A., Bornhorst J., Ajsuvakova O.P. et al. Isolevuglandins (isoLGs) as toxic lipid peroxidation byproducts and their pathogenetic role in human diseases. *Free Radic Biol Med*. 2021;162:266–273. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.024>.
37. Абрамов К.С., Давыдова Е.В., Осиков М.В., Огнева О.И., Синицкий А.И. Динамика изменений показателей свободно-радикального окисления при изолированном переломе бедренной кости в условиях системной озонотерапии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021;65(1):79–85. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.01.79-85>.
38. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., Учаев Д.А., Ангелович М.С. Изменение элементного состава височной кости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):44–50. <https://doi.org/10.17116/otorino20208505144>.
39. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Тюхай М.В. Роль структурных изменений костной ткани при выполнении различных видов реконструктивно-санирующих вмешательств при хроническом воспалении ЛОР органов. *Вестник оториноларингологии*. 2016;S5:15–16. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27636491>.
40. Коркмазов М.Ю., Крюков А.И., Дубинец И.Д., Тюхай М.В., Учаев Д.А., Маркелов А.В. Классификация структурных изменений костной ткани при хроническом гнойном среднем отите. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(1):12–17. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>.
41. Goldberg A.L. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins. *Nature*. 2003;426:895–899. <https://doi.org/10.1038/nature02263>.
42. Shigemitsu H., Egashira T., Kurono Y., Mogi G. Role of superoxide dismutase in otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(4):327–331. <https://doi.org/10.1177/000348949810700411>.
43. Yarikas M., Doner F., Dogru H., Yasan H., Delibas N. The role of free oxygen radicals on the development of otitis media with effusion. *Int*

- J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68(7):889–894. <https://doi.org/10.1016/j.jpjortl.2004.02.002>.
44. Atashi F., Modarressi A., Pepper M.S. The role of reactive oxygen species in mesenchymal stem cell adipogenic and osteogenic differentiation: a review. *Stem Cells Develop.* 2015;24(10):1150–1163. <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0484>.
 45. Shouhed D., Kha H.T., Richardson J.A., Amantea C.M., Hahn T.J., Parhami F. Osteogenic oxysterols inhibit the adverse effects of oxidative stress on osteogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Cell Biochem.* 2005;95(6):1276–1283. <https://doi.org/10.1002/jcb.20497>.
 46. Mody N., Parhami F., Sarafian T.A., Demer L.L. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free Radical Biol Med.* 2001;31(4):509–519. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00610-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00610-4).
 47. Basu S., Michaëlsson K., Olofsson H., Johansson S., Melhus H. Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;288(1):275–279. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5747>.
 48. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях. Рязань: РязГМУ; 2014. 60 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22950036>.
 49. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии.* 1989;35(1):127–131. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21854857>.
 50. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. *Вопросы медицинской химии.* 1991;37(4):92–93. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21963251>.
 51. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. *Проблемы эндокринологии.* 1999;45(3):47–48. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41039711>.
-
- ## References
1. Palchun V.T. (ed.). *Otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 1012 p. (In Russ.). Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437469.html>.
 2. Dubinets I.D., Kurenkov E.L., Kofanov R.V. Influence of the nature of morphological changes in the mucous membrane of the middle ear on the course of reparative processes in the nontympanic membrane during reconstructive sanitizing surgery in patients with chronic otitis media. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2007;5(1):11–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9576230>.
 3. Chung J.H., Lee S.H., Woo S.Y., Kim S.W., Cho Y.S. Prevalence and associated factors of chronic suppurative otitis media: Data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–2012. *Laryngoscope.* 2016;126(10):2351–2357. <https://doi.org/10.1002/lary.25981>.
 4. Bae S.H., Kwak S.H., Nam G.S., Jung J. Meta-analysis of Delayed Facial Palsy Following Middle Ear Surgery. *Otol Neurotol.* 2019;40(8):1109–1115. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002318>.
 5. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Smirnov A.A., Gorbunov A.V. Comparative analysis of the nature and dynamics of the surgical treatment of patients with chronic otitis media according to the otorhinolaryngological department of the city of Chelyabinsk. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2017;82(S5):64–65. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
 6. Garov E.V. Chronic purulent otitis media: terminology, diagnosis and treatment tactics. *RMJ.* 2011;19(6):390–393. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20168619>.
 7. Kryukov A.I., Garov E.V. The classification of operations in chronic suppurative otitis media. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2016;3(82):181–182. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26139245>.
 8. Tarasov D.I., Fedorova O.K., Bykova V.P. *Middle ear diseases*. Moscow: Medicine; 1988. 285 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01001440808>.
 9. Patyakina O.K., Kryukov A.I., Garov E.V. The classification of chronic suppurative otitis media. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2016;3(82):207–208. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26139264>.
 10. Dubinets I.D. Classification criteria for the primary diagnosis of chronic suppurative otitis media. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation.* 2020;26(6):431–438. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45539924>.
 11. Orji F.T., Dike B.O. Observations on the current bacteriological profile of chronic suppurative otitis media in South eastern Nigeria. *Ann Med Health Sci Res.* 2015;5(2):124–128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25861532/>.
 12. Li M.G., Hotez P.J., Vrabec J.T., Donovan D.T. Is chronic suppurative otitis media a neglected tropical disease? *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(3):e0003485. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003761>.
 13. Kryukov A.I., Ivoylov A.Y., Garov E.V., Pakina V.R., Yanovskiy V.V. Effect of microbial flora on the course of chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2014;5(3):21–23. (In Russ.) Available at: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/521?locale=ru_RU.
 14. Arvind N., Chand P., Vishrutha K.V. Microbiological profile of chronic suppurative otitis media. *Int J Biomed Res.* 2014;5(3):204–206. Available at: https://www.researchgate.net/publication/273503277_Microbiological_profile_of_Chronic_Suppurative_Otitis_Media.
 15. Kryukov A.I., Luchikhin L.A., Magomedov M.M., Garov E.V., Sidorina N.G., Karneeva O.V. et al. *Chronic suppurative otitis media: clinical guidelines*. Moscow; St Petersburg; 2014. 33 p. Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/clinical-recommendations%202014/HGSO%202014.pdf>.
 16. Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D., Lengina M.A., Solodovnik A.V. Local concentrations of secretory immunoglobulin A in patients with adenoiditis, rhinosinusitis and exacerbation of chronic suppurative otitis media against the background of the use of physical methods in complex therapy. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2021;24(2):297–304. (In Russ.) Available at: <https://www.rusimmun.ru/jour/article/view/999>.
 17. Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. Methods of correction of functional disorders of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the nasal cavity mucosa using ultrasonic cavitation. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2018;12(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
 18. Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D. Influence of low-frequency ultrasonic cavitation on the motor activity of the function of the ciliated epithelium after intranasal surgical interventions. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2016;81(S5):29–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636504>.
 19. Shisheva A.K., Korkmazov M.Yu. Socio-economic aspects of optimization of hospital care for patients with pathology of the nose and paranasal sinuses in a large industrial city. *Vestnik Yuzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the South Ural State University.* 2011;26(243):62–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
 20. Gizinger O.A., Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. The state of factors of antimicrobial protection of nasal secretions in patients operated on for curvature of the nasal septum in the early postoperative period. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2017;11(20):117–119. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29826620>.
 21. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I., Sychugov G.V., Tyukhay M.V. Variants of bone tissue modification in chronic otitis media according to light and electron microscopy. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2019;84(3):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
 22. Dubinets I.D., Sinitskiy A.I., Korkmazov M.Yu., Chernykh E.I., Kukhtik S.Yu. Oxidative modification of proteins of the temporal bone tissue in chronic otitis media. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2019;100(2):226–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
 23. Yeh C.F., Wu C.S., Huang C.Y., Tang C.H., Kuo T.Y., Tu T.Y. Chronic otitis media surgery and re-operation risk factor analysis: A nationwide retrospective cohort study of 18 895 patients. *Acta Otolaryngol.* 2016;136(3):259–265. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1115550>.
 24. Kotelnikov G.P. (ed.). *Interdisciplinary Aspects of Osteology*. Samara: Samara State Medical University; 1999. 180 p. (In Russ.) Available at: <http://lib.tvgmu.ru/OpacUnicode/index.php?url=/notices/index/IdNotice/7603/Source:default>.
 25. Jane B. Lian Epigenetic pathways regulating bone homeostasis. *Bone.* 2015;81:731–732. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.036>.
 26. Kamilov F.K.H., Farshatova E.R., Enikeev D.A. Cellular-molecular mechanisms of bone tissue remodeling and its regulation. *Fundamentalnye issledovaniya = Basic Research.* 2014;7(4):836–842. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21952323>.
 27. Raustyte G., Cayé-Thomasen P., Hermansson A., Andersen H., Thomsen J. Calcium deposition and expression of bone modelling markers in the tympanic membrane following acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(3):529–539. <https://doi.org/10.1016/j.jpjortl.2005.07.022>.
 28. Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Lengina M.A. Possibilities of topical antioxidant protection of operated cavities in practical otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2017;82(S5):14–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285713>.
 29. Vinel P.K., Grobovoy S.I., Sinitskiy A.I., Kolesnikov O.L. Modification of a spectrophotometric method for assessment of monoamine oxidase activity with 2,4-dinitrophenylhydrazine as a derivatizing reagent. *Anal Biochem.* 2021;629:114294. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2021.114294>.
 30. Sinitskiy A.I., Kochkina O.T., Grobovoy S.I. Influence of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine on the functional state of rat liver mitochondria in vitro. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2021;55(1):6–10. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-1-8-12>.
 31. Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. Methods for correcting functional disorders of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the nasal mucosa using ultrasonic cavitation. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2018;12(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
 32. Dubinina E.E. Oxygen metabolism products in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). *Physiological, clinical and biochemi-*

- cal aspects. St Petersburg: Medical Press; 2006. 397 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19495143>.
33. Bayke E.V., Bayke E.E. Modern ideas about the pathogenesis of chronic suppurative otitis media. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik = Transbaikali Medical Bulletin*. 2015;(1):161–167. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23170895>.
 34. Testa D., Guerra G., Marcuccio G., Landolfo P.G., Motta G. Oxidative stress in chronic otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol.* 2012;132(8):834–837. <https://doi.org/10.3109/00016489.2012.663504>.
 35. Celik M., Koyuncu İ. A comprehensive study of oxidative stress in patients with chronic otitis media. *ENT Updates*. 2020;10(1):238–243. <https://doi.org/10.32448/entupdates.630369>.
 36. Aschner M., Nguyen T.T., Sinitskii A.I., Santamaria A., Bornhorst J., Ajsuvakova O.P. et al. Isolevuglandins (isoLGs) as toxic lipid peroxidation byproducts and their pathogenetic role in human diseases. *Free Radic Biol Med*. 2021;162:266–273. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.024>.
 37. Abramov K.S., Davydova E.V., Osikov M.V., Ogneva O.I., Sinitskiy A.I. Dynamics of changes in indicators of free radical oxidation in an isolated fracture of the femur in conditions of systemic ozone therapy. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2021;65(1):79–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.01.79-85>.
 38. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I., Uchaev D.A., Angelovich M.S. Changes in the elemental composition of the temporal bone in patients with chronic suppurative otitis media. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2020;85(5):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208505144>.
 39. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Tyukhai M.V. The role of structural changes in bone tissue in the performance of various types of reconstructive and sanitizing interventions in chronic inflammation of ENT organs. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;(55):15–16. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27636491>.
 40. Korkmazov M.Yu., Kryukov A.I., Dubinets I.D., Tyukhai M.V., Uchaev D.A., Markelov A.V. Classification of structural changes in bone tissue in chronic purulent otitis media. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(1):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>.
 41. Goldberg A.L. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins. *Nature*. 2003;426:895–899. <https://doi.org/10.1038/nature02263>.
 42. Shigemi H., Egashira T., Kuroki Y., Mogi G. Role of superoxide dismutase in otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(4):327–331. <https://doi.org/10.1177/000348949810700411>.
 43. Yarikas M., Doner F., Dogru H., Yasan H., Delibas N. The role of free oxygen radicals on the development of otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(7):889–894. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.02.002>.
 44. Atashi F., Modarressi A., Pepper M.S. The role of reactive oxygen species in mesenchymal stem cell adipogenic and osteogenic differentiation: a review. *Stem Cells Developm.* 2015;24(10):1150–1163. <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0484>.
 45. Shouhed D., Kha H.T., Richardson J.A., Amantea C.M., Hahn T.J., Parhami F. Osteogenic oxysterols inhibit the adverse effects of oxidative stress on osteogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Cell Biochem*. 2005;95(6):1276–1283. <https://doi.org/10.1002/jcb.20497>.
 46. Mody N., Parhami F., Sarafian T.A., Demer L.L. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free Radical Biol Med*. 2001;31(4):509–519. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00610-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00610-4).
 47. Basu S., Michaëlsson K., Olofsson H., Johansson S., Melhus H. Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;288(1):275–279. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5747>.
 48. Fomina M.A., Abalenikhina Yu.V. A method of complex assessment of the content of oxidative modification products of proteins in tissues and biological fluids. Ryazan: Ryazan State Medical University; 2014. 60 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22950036>.
 49. Volchegorsky I.A., Nalimov A.G., Yarovinsky B.G., Lifshits R.I. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol extracts of blood. *Voprosy meditsinskoj khimii = Questions of Medicinal Chemistry*. 1989;35(1):127–131. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21854857>.
 50. Lvovskaya E.I., Volchegorskiy I.A., Shemyakov S.E., Lifshits R.I. Spectrophotometric determination of end products of lipid peroxidation. *Voprosy meditsinskoj khimii = Questions of medicinal chemistry*. 1991;37(4):92–93. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21963251>.
 51. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Clinical epidemiology. Evidence-Based Medicine Fundamentals. *Problemy ehndokrinologii = Endocrinology Problems*. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41039711>.

Информация об авторах:

Дубинец Ирина Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-7085-113X>; 89124728166@mail.ru

Коркмазов Мусос Юсуфович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>; korkmazov09@gmail.com

Синицкий Антон Иванович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>; sinitskiyai@yandex.ru

Даньшова Екатерина Ивановна, врач-оториноларинголог, областная клиническая больница №8; 454007, Россия, Челябинск, проспект Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5905-0745>; chernyhei@mail.ru

Скирпичников Илья Николаевич, заведующий отделением оториноларингологии, Челябинская областная клиническая больница; 454076, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 70; <https://orcid.org/0000-0003-1564-7555>; 070173@mail.ru

Мокина Мария Владимировна, врач-оториноларинголог, городская клиническая больница №6; 454017, Россия, Челябинск, ул. Румянцева, 28, лит. А; <https://orcid.org/0000-0002-1961-6644>; masha0587@rambler.ru

Мирзагалиев Дамир Маратович, студент 6-го курса, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-9060-8364>; xbit111@mail.ru

Information of authors:

Irina D. Dubinets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7085-113X>; 89124728166@mail.ru

Musos Yu. Korkmazov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>; korkmazov09@gmail.com

Anton I. Sinitskii, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Acting Head of the Department of Biological Chemistry (Biochemistry) named after R.I. Lifshits, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>; sinitskiyai@yandex.ru

Ekaterina I. Danshova, Otorhinolaryngologist, Regional Clinical Hospital No. 8; 3, Lenin Ave., Chelyabinsk, 454007, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5905-0745>; chernyhei@mail.ru

Iliya N. Skirpichnikov, Head of Otorhinolaryngology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; 70, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454076, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1564-7555>; 070173@mail.ru

Mariya V. Mokina, Otorhinolaryngologist, City Clinical Hospital No. 6; 28, letter A, Rummyantsev St., Chelyabinsk, 454017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1961-6644>; masha0587@rambler.ru

Damir M. Mirzagaliyev, 6th Year Student, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9060-8364>; xbit111@mail.ru

Особенности применения топических препаратов фрамицетина сульфата в лечении риносинусита

С.А. Еремин[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2344-9199>, eremin-lor@mail.ru

И.М. Дьяков, <https://orcid.org/0000-0002-2700-5544>, ilya.dyakov@mail.ru

С.С. Павлова, <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>, s-ultraviolet@mail.ru

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

Резюме

Введение. Острые риносинуситы являются одними из самых распространенных инфекционных заболеваний в мире. Но несмотря на преимущественно вирусную природу заболевания, происходящая при риносинусите активизация собственной и присоединение патогенной микрофлоры и связанные с этим риски риногенных осложнений приводят к широкому применению антибактериальной терапии этой патологии. В многокомпонентной структуре терапии риносинуситов важную роль играют местные антисептики, такие как фрамицетина сульфат в виде назального спрея.

Цель. Оценить влияние аэрозольного препарата фрамицетина сульфата отечественного и импортного производства на активность мерцательного эпителия полости носа в качестве топической антибактериальной терапии при остром риносинусите.

Материалы и методы. В исследование было включено 30 взрослых пациентов с диагнозом «острый риносинусит», которые были рандомизированы на две равные группы и получали стандартную при этом заболевании терапию согласно клиническим рекомендациям. Различия в группах касались только топической антибактериальной терапии: в первой, опытной, группе использовали препарат отечественного производства, во второй, контрольной, применяли спрей фрамицетина импортного производства.

Результаты. Получены не только сравнительные данные клинической картины в зависимости от лечения, но и сведения о влиянии препарата на активность мерцательного эпителия полости носа, распределении вещества в носовой полости, рассмотрены конструктивные различия флаконов, оказывающие влияние на распределение препарата во время впрыскивания.

Заключение. Топическая антибактериальная терапия препаратом фрамицетина сульфата – эффективный метод в составе комплексного лечения острого риносинусита. Инновационные технологии создания аэрозоля раствора фрамицетина позволяют добиться стабильной дозировки препарата во время использования.

Ключевые слова: риносинусит, острый ринит, антисептики, фрамицетин, мукоцилиарный клиренс, мерцательный эпителий, механизм распыления

Для цитирования: Еремин С.А., Дьяков И.М., Павлова С.С. Особенности применения топических препаратов фрамицетина сульфата в лечении риносинусита. *Медицинский совет.* 2021;(18):158–164. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-158-164>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the use of topical preparations of framycetin sulfate in the treatment of rhinosinusitis

Sergej A. Eremin[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2344-9199>, eremin-lor@mail.ru

Ilya M. Dyakov, <https://orcid.org/0000-0002-2700-5544>, ilya.dyakov@mail.ru

Svetlana S. Pavlova, <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>, s-ultraviolet@mail.ru

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

Abstract

Introduction. Acute rhinosinusitis is one of the most common infectious diseases in the world. But despite their predominantly viral nature, the activation of their own microflora occurring during the disease, the addition of pathogenic and the associated risks of rhinogenic complications lead to the widespread use of antibacterial therapy for this pathology. Local antiseptics, such as framycetin sulfate in the form of nasal spray, play an important role in the multicomponent structure of rhinosinusitis therapy.

The aim of the study was to evaluate the effect of an aerosol preparation of framycetin sulfate of domestic and imported production on the activity of the ciliary fibrillation of the nasal cavity as topical antibacterial therapy in acute rhinosinusitis.

Materials and methods. The study included 30 adult patients diagnosed with acute rhinosinusitis. The patients were randomized into 2 equal groups and received standard therapy for this disease, according to clinical recommendations. The differences in the groups concerned only topical antibacterial therapy. The 1st experimental group used a drug of domestic production, the 2nd group - a control group, used an imported framycetin spray.

Results. Data were obtained not only comparing the clinical picture depending on the treatment, but also information about the effect of the drug on the activity of the atrial epithelium of the nasal cavity, the distribution of the substance in the nasal cavity, and even considered the structural differences of the vials that affect the distribution of the drug during injection.

Conclusion. Topical antibacterial therapy with framycetin sulphate is an effective method in complex treatment of acute rhinosinusitis. Innovative technologies for the creation of an aerosol of framycetin solution allow to achieve stable dosage of the drug during use.

Keywords: rhinosinusitis, acute rhinitis, antiseptics, framycetin, mucociliary clearance, atrial fibrillation, sputtering mechanism

For citation: Eremin S.A., Dyakov I.M., Pavlova S.S. Features of the use of topical preparations of framycetin sulfate in the treatment of rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):158–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-158-164>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, несмотря на значительный прогресс медицины и фармацевтики, считаются одними из самых распространенных заболеваний в мире (до 90% всех инфекционных заболеваний). Значимая доля этой патологии приходится на заболевания полости носа и околоносовых пазух. Несмотря на четкие анатомические разделения полости носа и околоносовых пазух, их обязательные сообщения и невозможность нормального функционирования последних без учета состояния полости носа, взаимное влияние привели к появлению особого термина для воспалительных заболеваний полости носа – *риносинусит*. Понятное объяснение развития риносинусита физиологией и функциональной зависимостью этих структур за счет анатомической близости, обуславливающих быстрое включение в единый воспалительный процесс, и клиническое подтверждение на практике привели к широкому распространению термина на международном уровне [1–4].

Несмотря на большую вероятность спонтанного выздоровления, одной из важнейших проблем риносинусита является быстрое развитие неблагоприятных исходов лечения как у взрослых, так и у детей, и даже в ряде случаев госпитальная летальность. Состояния, угрожающие жизни пациентов (орбитальные и внутричерепные осложнения, сепсис) хотя и уменьшаются, но не теряют своей значимости. Как отечественные, так и зарубежные исследования демонстрируют стабильно высокие показатели, с частотой от 8 до 19%, летальности среди пациентов вследствие риногенных осложнений. Основные причины неблагоприятных исходов: вторичный менингит, внутричерепные эмпиемы и абсцессы, тромбозы крупных венозных коллекторов головного мозга, а также сепсис [5, 6]. Таким образом, казалось бы, простой насморк остается сложной медицинской и социальной проблемой. Вопреки достижениям медицины, рост частоты встречаемости риносинусита отмечен повсеместно: и в Российской Федерации, и в мире [1, 2, 7].

Среди этиологических факторов острого риносинусита в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения России, а также в рекомендациях EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal

Polyps) (редакции 2012 и 2020 гг.) особое внимание уделяется вирусным инфекциям. Наиболее часто выявляемыми патогенами являются риновирусы и коронавирусы. EPOS представляет частоту встречаемости форм острого риносинусита в популяции следующим образом: вирусный риносинусит и (или) острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) среди взрослой популяции регистрируется от 2 до 5 раз в год, среди детской популяции – до 7–10 раз. До 18% всех случаев ОРВИ могут составлять поствирусные риносинуситы и до 2% – острые бактериальные поражения околоносовых пазух [1, 2, 7, 8].

По данным литературы, присоединение бактериальной флоры в развитии картины риносинусита уже на третьи сутки позволяет говорить о проблеме не только как об изолированной патологии, вызванной вирусами, но и не забывать про бактериальный фактор при назначении лечения. При поствирусном и остром бактериальных риносинуситах выявляется в основном грамположительная микрофлора. В примерно 50% всех случаев бактериологических исследований выделяют пневмококк и β-гемолитический стрептококк группы А. В условиях снижения иммунологической защиты слизистой оболочки патогенные свойства может приобретать и *Staphylococcus aureus* – представитель нормальной микрофлоры кожи и слизистых, показывающий значимую резистентность к наиболее распространенным антибиотикам. Грамотрицательными патогенами острого риносинусита, также составляющими, по различным данным, до половины всех клинических случаев, являются *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Реже встречается атипичная флора в виде плесневых грибов, факультативно-анаэробных микроорганизмов и хламидий [2, 3, 7, 9, 10].

В развитии картины вирусного риносинусита необходимо учитывать активизацию собственной нормальной микрофлоры, становящейся патогенной и переставшей создавать дополнительный барьер на пути инфекции в условиях недостаточной вентиляции носа и околоносовых пазух, присоединение патогенной бактериальной флоры. Сохраняющаяся вероятность развития описанных ранее риногенных осложнений обуславливает желание как врача, так и пациента начать прием антибактериальных препаратов, не дожидаясь спонтанного выздоровления или ухудшения самочувствия. Препятствующим же фактором к раннему или неконтрольному приему анти-

бактериальных препаратов системного действия является факт нарастающей антибиотикорезистентности по всему миру и призывы разумно ограничить прием этих препаратов [11–17].

В многокомпонентности медикаментозного лечения острого риносинусита особую роль в профилактике развития бактериальной инфекции и ее элиминации занимает топическая терапия, подобранная с учетом потенциальной патогенной микрофлоры. Широкое применение в лечении респираторных заболеваний верхних дыхательных путей, в т. ч. риносинусита, находят топические лекарственные препараты с доказанной антимикробной активностью [14, 18–22].

Одним из представленных препаратов для интраназального применения при острых воспалительных патологиях носа и околоносовых пазух является фрамицетин сульфат – антибиотик группы аминогликозидов. Вещество обладает бактерицидной активностью, повреждает мембраны микробных клеток, активно в отношении широкого спектра грамположительных патогенов, в т. ч. устойчивых к пенициллинам, а также грамотрицательной флоры. Фрамицетин имеет высокий уровень безопасности, не проникает в системный кровоток. В связи с этим риск передозировки минимален. Препарат показан при острых бактериальных инфекциях носа и околоносовых пазух, а также используется для местной антибактериальной терапии после ринохирургических вмешательств, но не используется для внутривидеального введения. Противопоказан фрамицетин при беременности и грудном вскармливании, а также в случаях индивидуальной непереносимости. Препарат используется интраназально в виде раствора 1,25%. Взрослая доза: по 1 впрыску в каждый носовой ход 4–6 раз в день, но не более 10 дней. В Российской Федерации фрамицетин доступен в виде назального спрея.

Цель исследования – оценить эффективность топической антибактериальной терапии острого риносинусита аэрозольными препаратами фрамицетина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клиническое исследование было включено 30 взрослых пациентов с диагнозом «острый риносинусит». Пациенты были рандомизированы на две равные группы и получали стандартную терапию при этом заболевании согласно клиническим рекомендациям [2]. Различия в группах касались только топической антибактериальной терапии. Первая, опытная, группа использовала фрамицетин российского производства (препарат 1), вторая, контрольная, применяла спрей фрамицетина импортного производства (препарат 2) [23].

Объективную оценку состояния лор-органов проводил оториноларинголог при трех визитах пациента. Лор-статус оценивался в баллах от 0 до 3 баллов (для удобства цифровой обработки результатов) по клиническим симптомам, представленным на слайде. Кроме этого, пациент заполнял анкету, в которой оценивал выраженность своих симптомов, жалоб и качество жизни

по визуально-аналоговой шкале от 0 до 10 в течение 10 дней. Полученные цифровые данные подвергались статистической оценке с использованием попарных и межгрупповых сравнений для оценки эффективности лечения и выявления различий между группами. Проводилась оценка двигательной активности ресничек мерцательного эпителия как до начала лечения, так и на фоне топической антибактериальной терапии. Соскоб со слизистой нижней носовой раковины изучался под специальным микроскопом, компьютерная программа определяла частоту биения ресничек.

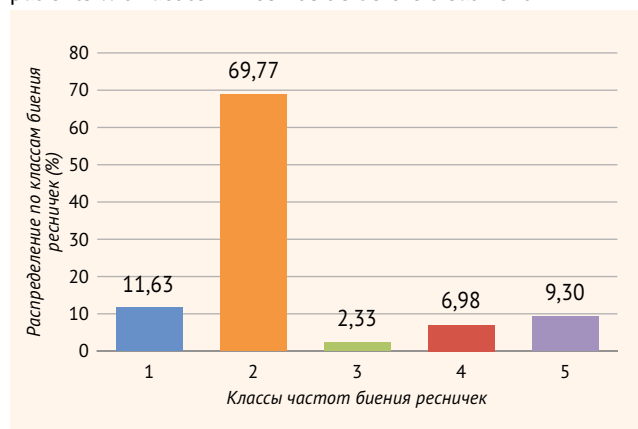
РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате клинического исследования попарные сравнения балльных показателей объективного лор-статуса показали положительную динамику начиная со второго визита в группах сравнения. Межгрупповые различия были статистически значимы также со второго визита к специалисту. В группе терапии препаратом 1 выраженность достигнутого положительного эффекта в объективном статусе была статистически больше в сравнении с группой применения препарата 2.

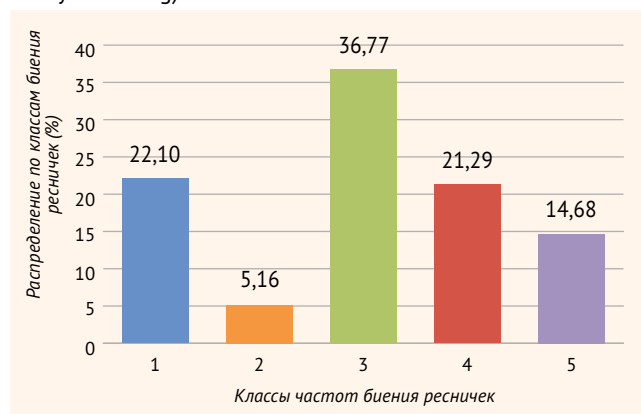
В картине заболеваний полости носа и околоносовых пазух немаловажную роль играет нормальное функционирование мерцательного эпителия слизистой оболочки и формируемый им мукоцилиарный клиренс, нарушения которого встречаются при различных патологиях верхних дыхательных путей и тесно связаны с процессом выздоровления пациента [24–27]. Очень интересные результаты получены при исследовании функции мукоцилиарного транспорта слизистой полости носа. Статистический анализ частот биения ресничек позволил выделить 5 классов: от низких до высоких частот биения. Анализ частотных характеристик биения ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа при биомикроскопии выявил выраженное снижение двигательной активности ресничек до лечения у пациентов обеих групп (рис. 1). При этом констатировано угнетение двигательной активности

● **Рисунок 1.** Распределение частот биения ресничек мерцательного эпителия по классам у пациентов с острым риносинуситом до лечения

● **Figure 1.** Distribution of ciliary beat frequency by class in patients with acute rhinosinusitis before treatment



● **Рисунок 2.** Распределение частот биения ресничек мерцательного эпителия по классам у пациентов с острым риносинуситом на фоне лечения в основной группе (стандартная терапия + препарат фрамицетина отечественного производства)
 ● **Figure 2.** Distribution of ciliary beat frequency by classes in patients with acute rhinosinusitis against the background of treatment in the main group (standard therapy + homemade framycetin drug)



в 4 классах из 5. При оценке на 5–7-е сутки от начала местной топической терапии водным раствором фрамицетина сульфата 1,25% зарегистрировано характерное положительное изменение эпителия слизистой оболочки полости носа. В начале исследования до лечения у всех пациентов общая частота биения ресничек определялась как минимальная (ниже среднего): от $2,64 \pm 1,0$ до $11,43 \pm 2,25$ Гц. Зарегистрирован рост средней частоты биения ресничек до $7,35 \pm 0,7$ Гц в группе лечения с препаратом 1 и до $7,21 \pm 0,55$ Гц в группе лечения с препаратом 2 (рис. 2, 3). Эффекта угнетения двигательной активности мерцательного эпителия при лечении фрамицетином не выявлено ни в одном случае, что является несомненно важным критерием для эвакуации слизи из полости носа и околоносовых пазух [25–27].

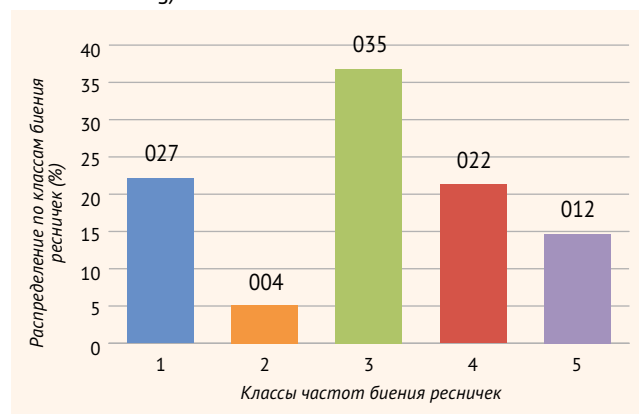
ОБСУЖДЕНИЕ

Препараты имеют много сходств: одинаковый состав, концентрацию активного вещества, режим дозирования. Однако несмотря на это, у препаратов имеются и значимые для врача и пациента отличительные особенности. С медицинской точки зрения наиболее интересным и изученным является отличие доставки аэрозоля лекарственного препарата в полость носа, что, несомненно, имеет важнейшее значение в эффективности терапии острого риносинусита.

Для изучения характеристик распыления и распределения вещества в полости носа в экспериментальных условиях были исследованы препараты раствора фрамицетина 1,25%: препарат 1 отечественного и препарат 2 импортного производства.

Исзуемые нами образцы имели различный механизм распыления. Препарат 1: при нажатии на клапанный механизм создается фиксированное усилие в 10 ньютонов и происходит выброс строго 50 мкл раствора. Кроме этого, инженерные решения конструкции флакона имеют

● **Рисунок 3.** Распределение частот биения ресничек мерцательного эпителия по классам у пациентов с острым риносинуситом на фоне лечения в контрольной группе (стандартная терапия + препарат фрамицетина импортного производства)
 ● **Figure 3.** Distribution of ciliary beat frequency by classes in patients with acute rhinosinusitis against the background of treatment in the control group (standard therapy + imported Framycetin drug)

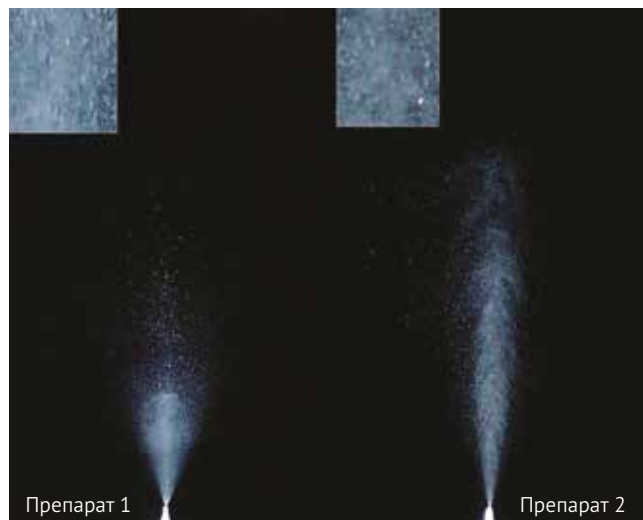


несколько инноваций. Распыление происходит в любом положении флакона в пространстве. Клапанный механизм имеет пятиступенчатую защиту от контаминации стерильного содержимого флакона при обратном всасывании воздуха, что, в отличие от препарата 2, позволяет сохранять раствор в стерильных условиях, созданных при производстве, в процессе использования. Механизм распыления импортного препарата 2, с нашей точки зрения, является менее привычным для российского рынка спреев. Выброс частиц раствора происходит по принципу спринцовки при сжатии корпуса флакона. При этом контроль над выбросом препарата осуществляется не специально разработанным механизмом, а напрямую зависит от нескольких факторов, определяемых самим пациентом: физическое усилие при нажатии на флакон и положение флакона относительно вектора силы тяжести. При этом надежно отрегулировать оба показателя невозможно. Флакон препарата 2 распыляет только в вертикальном положении. После распыления во флакон напрямую через сопло устремляется воздух, который может содержать бактериальные, вирусные патогены с высоким риском контаминации содержимого флакона.

При изучении распыления в воздухе мы использовали скоростную видеосъемку. В проведенном исследовании физических параметров распыления препаратов фрамицетина выявлены значительные различия показателей препаратов. У препарата 1 при распылении формируется более широкий конус – около $50-55^\circ$, фаза распыления стабильная и более короткая (составляет 11–12 мс) и в эксперименте не зависит от силы и продолжительности нажатия на крышку флакона. При исследовании препарата 2 формировался более узкий конус распыляемого вещества (около 15°), сама фаза распыления была более длительной (37 мс) и значительно варьировалась в зависимости от усилий, прилагаемых к флакону (от 32 до 47 мс). Высокий разброс длительности выброса ввиду технологических особенностей флакона препа-

● **Рисунок 4.** Формирование конуса аэрозоля в момент распыления препаратов

● **Figure 4.** Formation of spray cone at the moment of atomization



рата 2 отражается на объеме однократной дозы препарата, делая ее менее стабильной (рис. 4).

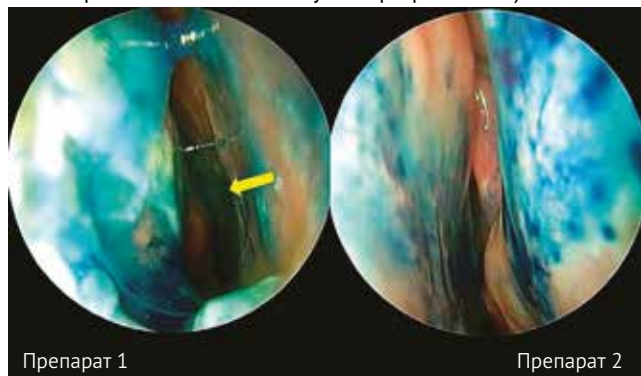
Распределение аэрозоля в полости носа также было изучено в экспериментальном исследовании. У взрослых добровольцев проводили эндоскопию сразу после распыления растворов препаратов, окрашенных метиленовой синью, оценивали окраску анатомических структур полости носа. При исследовании распределения окрашенного аэрозоля в полости носа было выявлено несколько более равномерное и интенсивное окрашивание передних и средних отделов полости носа при распылении препарата 1. В средних отделах носа зафиксировано более выраженное окрашивание в области среднего носового хода. Распределение раствора по стенкам носоглотки было более равномерным и распространялось в область устья слуховой трубы более выражено у препарата 1 (рис. 5).

ВЫВОДЫ

1. Топическая антибактериальная терапия препаратом фрамицетина сульфата – эффективный метод в составе комплексного лечения острого риносинусита. Его распределение в полости носа – в очаге воспалительного процесса – обоснованно имеет значение в клинической эффективности препарата. Выявлено статистически зна-

● **Рисунок 5.** Распределение окрашенного раствора фрамицетина после распыления в передних отделах полости носа (стрелкой показано более равномерное и интенсивное окрашивание передних и средних отделов полости носа препаратом 1)

● **Figure 5.** Distribution of the stained framycetin solution after spraying in the anterior parts of the nasal cavity (the arrow shows more uniform and intensive staining of the anterior and middle parts of the nasal cavity with preparation 1)



чимое положительное влияние на объективные и субъективные симптомы *острого риносинусита* у взрослых, клинически показаны отсутствие негативного влияния и восстановление двигательной активности мерцательно-эпителия, что должно позитивно влиять на мукоцилиарный клиренс. Экспериментально (эндоскопически) показано распространение препарата в полости носа, включая не только его передние отделы, но и структуры среднего носового хода и носоглотки. Полученные результаты позволяют рекомендовать препараты на основе фрамицетина сульфата к широкому использованию в оториноларингологической практике для лечения риносинуситов в составе комплексной терапии.

2. Инновационные технологии создания аэрозоля раствора фрамицетина препарата отечественного производства по сравнению с представленным ранее на рынке не только отличаются по формированию метрических параметров распределяемого облака аэрозоля, но и позволяют добиться стабильной, не зависящей от пациента, дозировки препарата во время использования, имеют дополнительную защиту от инфицирования раствора внутри флакона, что предоставляет дополнительные выгоды врачу и пациенту при использовании препарата.

Поступила / Received 16.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2021
Принята в печать / Accepted 15.10.2021

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(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/rhin20.600>.
2. Рязанцев С.В., Гарашенко Т.А., Гуров А.В., Карнеева О.В., Карпова Е.П., Свистушкин В.М. и др. *Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: клинические рекомендации*. М., СПб.; 2014. 27 с. Режим доступа: <https://lornii.ru/upload/iblock/17f/Острый%20синусит.pdf>.
3. Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шнайдер Н.А., Гайдуков С.С., Шарданов З.Н. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(3):152. <https://doi.org/10.17513/spno.28891>.
4. Stoll D. Inflammatory acute rhinosinusitis. *Presse Med*. 2001;30(39–40 Pt 2): 33–40. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11819910>.
5. Кривопапов А.А., Лейко Д.В., Щербук А.Ю., Щербук Ю.А., Шамкина П.А., Маркова А.М. Неотложная помощь при внутричерепных осложнениях воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. *Российская оториноларингология*. 2019;18(4):91–96. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-91-96>.
6. Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Тузиков Н.А., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф., Щербук А.Ю. и др. Оценка качества специализированной оториноларингологической помощи. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1): 103–115. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-103-115>.

7. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. *Медицинский совет*. 2014;(15):13–17. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/739>.
8. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;23:1–298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22764607/>.
9. Иванов М.О., Максименя М.В., Караваева Т.М., Фефелова Е.В., Егорова Е.В., Цыбиков Н.Н. Клинические и некоторые биохимические особенности риносинуситов различной этиологии. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(3):41–45. <https://doi.org/10.17116/otorino20198403141>.
10. Wang J.H., Kwon H.J., Jang Y.J. Staphylococcus aureus increases cytokine and matrix metalloproteinase expression in nasal mucosae of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(6):422–427. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3509>.
11. Haug R.H. Microorganisms of the nose and paranasal sinuses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2012;24(2):191–196. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2012.01.001>.
12. Schmieder R., Edwards R. Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches. *Future Microbiol.* 2012;7(1):73–89. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.135.13>.
13. McDonnell G., Russell A.D. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(1):147–179. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.1.147>.
14. Рязанцев С.В., Павлова С.С., Еремин С.А., Горпинич В.Д. Антисептики как альтернатива системной антибактериальной терапии. *Consilium Medicum*. 2021;23(3):256–260. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200774>.
15. Martinez J.L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol.* 2014;11:33–39. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.001>.
16. Wenciewicz T.A. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol.* 2019;431(18):3370–3399. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.06.033>.
17. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417–433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>.
18. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шамкина П.А. Комплексная терапия острого инфекционного ринита. *Медицинский совет*. 2019;(8):38–42. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/2949>.
19. Кривопапов А.А., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Новые возможности местного этиотропного лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2019;(8):105–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-105-108>.
20. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А., Шамкина П.А. Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактике осложнений. *РМЖ*. 2019;(8–1):55–59. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_v_lechenii_vospalitelnykh_zabolevaniy_polosti_nosa_okolonosovykh_pazuh_i_profilaktike_oslozhneniy.
21. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Мазь Флеминга в терапии острых и хронических вазомоторных ринитов. *Российская оториноларингология*. 2017;(4):136–144. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-4-136-143>.
22. Карпищенко С.А., Кривопапов А.А., Еремин С.А., Шамкина П.А., Чуфистова А.В. Топическая антимикробная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. *РМЖ*. 2020;(5):26–30. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antimikrobnaya_terapiya_infekcionno-vospalitelnykh_zabolevaniy_nosa_i_okolonosovykh_pazuh/.
23. Alekseenko S.I., Karpischenko S., Artyushkin S., Barashkova S., Karganov M., Anikin I. et al. A follow-up study of mucociliary clearance and trace element and mineral status in children with chronic rhinosinusitis before and three months after endoscopic sinus surgery. *J Trace Elem Med Biol.* 2021;68:126812. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126812>.
24. Захарова Г.П., Шабалин В.В. Оценка нарушений мукоцилиарной активности в диагностике и лечении хронических риносинуситов. *Российская оториноларингология*. 2008;(6):59–66. Режим доступа: http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_6_2008.pdf.
25. Алексеев С.И. Взаимосвязь нарушений мукоцилиарного клиренса и морфологии слизистой оболочки носа у детей с различными формами риносинусита. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(2):4–12. https://doi.org/10.33848/folio_r23103825-2021-27-2-4-12.
26. Захарова Г.П., Шабалин В.В., Иванов Н.И., Рязанцева Е.С., Донская О.С. Фундаментальная и прикладная технологии диагностики нарушения двигательной активности реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей. *Российская оториноларингология*. 2021;20(3):27–32. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-3-27-32>.
27. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А., Захарова Г.П., Шабалин В.В., Шамкина П.А., Чуфистова А.В. Топическая антибактериальная терапия острого риносинусита. *РМЖ*. 2020;(4):2–7. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_ostrogo_rinosinusita.

References

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(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/rhin20.600>.
2. Ryzantsev S.V., Garashchenko T.A., Gurov A.V., Karneeva O.V., Karpova E.P., Svistushkin V.M. et al. *Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis: clinical guidelines*. Moscow, St Petersburg; 2014. 27 p. (In Russ.) Available at: <https://lornii.ru/upload/iblock/17f/Острый%20синусит.pdf>.
3. Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Ryzantsev S.V., Schneider N.A., Gaidukov S.S., Shardanov Z.N. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2019;(3):152. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.28891>.
4. Stoll D. Inflammatory acute rhinosinusitis. *Presse Med.* 2001;30(39–40 Pt 2): 33–40. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11819910>.
5. Krivopalov A.A., Leiko D.V., Shcherbuk A.Yu., Shcherbuk Yu.A., Shamkina P.A., Markova A.M. Emergency aid in intracranial complications of inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(4):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-91-96>.
6. Yanov Yu.K., Krivopalov A.A., Tuzikov N.A., Shneider N.A., Nasyrova R.F., Shcherbuk A.Yu. et al. The assessment of specialized otorhinolaryngological care quality. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(1):103–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-103-115>.
7. Ryzantsev S.V. The principles of etiopathogenetic treatment of acute sinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(15):13–17. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/739>.
8. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;23:1–298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22764607/>.
9. Ivanov M.O., Maksimenya M.V., Karavaeva T.M., Fefelova E.V., Egorova E.V., Tsybikov N.N. Clinical and some biochemical features of rhinosinusitis of different etiology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(3):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403141>.
10. Wang J.H., Kwon H.J., Jang Y.J. Staphylococcus aureus increases cytokine and matrix metalloproteinase expression in nasal mucosae of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(6):422–427. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3509>.
11. Haug R.H. Microorganisms of the nose and paranasal sinuses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2012;24(2):191–196. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2012.01.001>.
12. Schmieder R., Edwards R. Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches. *Future Microbiol.* 2012;7(1):73–89. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.135.13>.
13. McDonnell G., Russell A.D. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(1):147–179. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.1.147>.
14. Ryzantsev S.V., Pavlova S.S., Eremin S.A., Gorpinich V.D. Antiseptics as an alternative to systemic antibiotic therapy. *Consilium Medicum*. 2021;23(3): 256–260. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200774>.
15. Martinez J.L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol.* 2014;11:33–39. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.001>.
16. Wenciewicz T.A. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol.* 2019;431(18):3370–3399. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.06.033>.
17. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417–433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>.
18. Krivopalov A.A., Ryzantsev S.V., Shamkina P.A. Complex homeopathic therapy of acute infectious rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(8):38–42. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/2949>.
19. Krivopalov A.A., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. New prospects for local etiotropic treatment of acute respiratory viral infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(8):105–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-105-108>.
20. Ryzantsev S.V., Krivopalov A.A., Eremin S.A., Shamkina P.A. Topical antibiotic therapy in the treatment of inflammatory diseases of the nasal cavity, paranasal sinuses and prevention of complications. *RMJ*. 2019;(8–1):55–59. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_v_lechenii_vospalitelnykh_zabolevaniy_polosti_nosa_okolonosovykh_pazuh_i_profilaktike_oslozhneniy.

21. Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. "Ointment Flemings" in the treatment of acute and chronic vasomotor rhinitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2017;(4): 136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-4-136-143>.
22. Karpischenko S.A., Krivopalov A.A., Eremin S.A., Shamkina P.A., Chufistova A.V. Topical antimicrobial therapy for infectious and inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *RMJ*. 2020;(5):26–30. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antimikrobnaya_terapiya_infekcionno-vospalitelnyh_zabolevaniy_nosa_i_okolonosovyh_pazuh.
23. Alekseenko S.I., Karpischenko S., Artyushkin S., Barashkova S., Karganov M., Anikin I. et al. A follow-up study of mucociliary clearance and trace element and mineral status in children with chronic rhinosinusitis before and three months after endoscopic sinus surgery. *J Trace Elem Med Biol*. 2021;68:126812. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126812>.
24. Zakharova G.P., Shabalin V.V. Assessment of disorders of mucociliary activity in the diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2008;(6):59–66. (In Russ.) Available at: http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_6_2008.pdf.
25. Alekseenko S.I. Interrelation between sinonasal mucociliary dysfunction and mucosa pathology in children with different forms of rhinosinusitis. *Folia Otorhinolaryngologicae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(2):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2021-27-2-4-12>.
26. Zakharova G.P., Shabalin V.V., Ivanov N.I., Ryazantseva E.S., Donskaya O.S. Fundamental and applied technologies for diagnosing impaired motor activity of ciliated epithelium of upper respiratory tract. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2021;20(3):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-3-27-32>.
27. Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Eremin S.A., Zakharova G.P., Shabalin V.V., Shamkina P.A., Chufistova A.V. Topical antibacterial therapy for acute rhinosinusitis. *RMJ*. 2020;(4):2–7. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_ostrogo_rinosinusita.

Информация об авторах:

Еремин Сергей Алексеевич, к.м.н., научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; eremin-lor@mail.ru

Дьяков Илья Михайлович, младший научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологических методов лечения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ilya.dyakov@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

Information about the authors:

Sergej A. Eremin, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; eremin-lor@mail.ru

Ilya M. Dyakov, Junior Researcher, Department for Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; ilya.dyakov@mail.ru

Svetlana S. Pavlova, Junior Researcher, Organizational and Methodological Department, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; s-ultraviolet@mail.ru

Дифференциальная диагностика и эффективная терапия боли в горле

А.Л. Гусева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7988-4229>, alexandra.guseva@gmail.com

М.Л. Дербенева², <https://orcid.org/0000-0002-8184-7312>, mlderbeneva@mail.ru

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

² Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 117049, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 10

Резюме

Распространенная жалоба на боль в горле может быть вызвана обычным вирусным фарингитом или же может иметь в основе угрожающее жизни заболевание, например, эпиглоттит или воспаление клетчаточных пространств глотки и шеи. К пациенту с болью в горле врач должен отнестись внимательно, незамедлительно провести дифференциальную диагностику и назначить адекватное лечение, включающее при необходимости и хирургическое вмешательство.

В статье рассматриваются наиболее частые причины боли в горле, включающие различные типы фарингитов, паратонзиллярный абсцесс, парафарингеальный абсцесс, ретрофарингеальный абсцесс, эпиглоттит.

Вирусные фарингиты имеют благоприятный прогноз, разрешаются самостоятельно без осложнений, бактериальные и грибковые фарингиты протекают тяжелее. Стрептококковый фарингит, вызываемый β -гемолитическим стрептококком группы А, занимает доминирующее положение в бактериальной этиологии и требует назначения антибактериальной терапии. В рутинной клинической практике для дифференциальной диагностики стрептококкового фарингита используются модифицированные критерии Центора. Антибиотикотерапия стрептококкового фарингита включает 10-дневный курс незащищенных пенициллинов. В случае наличия у пациента аллергической реакции на пенициллины рекомендовано использовать клиндамицин или кларитромицин. При гнойных процессах клетчаточных пространств шеи рекомендовано хирургическое лечение в сочетании с внутримышечной или внутривенной антибактериальной терапии. Возможные тяжелые осложнения этих заболеваний включают неврологические поражения, распространение гнойного процесса в средостение с развитием медиастинита, стеноз гортани, сепсис, некротический фасциит, тромбоз яремной вены и эрозию сонной артерии. При эпиглоттите рекомендованы цефалоспорины 3-го поколения и защищенные пенициллины, а респираторные фторхинолоны используют при наличии в анамнезе аллергических реакций на пенициллины. В тяжелых случаях при явлениях стеноза, помимо назначения антибиотиков, может проводиться интубация.

Ключевые слова: боль в горле, фарингит, антибактериальная терапия, парафарингеальный абсцесс, ретрофарингеальный абсцесс, эпиглоттит

Для цитирования: Гусева А.Л., Дербенева М.Л. Дифференциальная диагностика и эффективная терапия боли в горле. *Медицинский совет*. 2021;(18):166–171. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-166-171>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differential diagnosis and effective therapy for sore throat

Alexandra L. Guseva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7988-4229>, alexandra.guseva@gmail.com

Maria L. Derbeneva², <https://orcid.org/0000-0002-8184-7312>, mlderbeneva@mail.ru

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

² Pirogov City Clinical Hospital No.1; 10, Leninsky Ave, Moscow, 117049, Russia

Abstract

Sore throat is a common complaint, which can be caused by a typical viral pharyngitis, or it can be rooted in a life-threatening disease such as epiglottitis or inflammation of the cellular spaces in the throat and neck. The doctor should take a closer look at a patient with a sore throat, immediately make a differential diagnosis and prescribe adequate treatment, including surgical intervention, if necessary.

The article discusses the most common causes of a sore throat, including various types of pharyngitis, paratonsillar abscess, parapharyngeal abscess, retropharyngeal abscess, epiglottitis.

Viral pharyngitis has a favourable prognosis, resolves without intervention and complications, but bacterial and fungal pharyngitis have a more severe course. Streptococcal pharyngitis caused by group A β -hemolytic streptococcus holds a dominant position in bacterial etiology and requires the use of antibiotic therapy. The differential diagnosis of streptococcal pharyngitis is based on the modified Centor scores in the routine clinical practice. Antibiotic therapy for streptococcal pharyngitis includes a 10-day course of unprotected penicillins. If a patient has an allergic reaction to penicillins, it is recommended to use clindamycin or clarithromycin. The surgical intervention combined with intramuscular or intravenous antibiotic therapy is recommended for the treatment of purulent processes in the cellular spaces of the neck. These diseases can have life-threatening complications, which include neurological damage, the spread of purulent process in the mediastinum with the development of mediastinitis, laryn-

geal stenosis, sepsis, necrotizing fasciitis, jugular vein thrombosis and erosion of the carotid artery. The third generation cephalosporins and protected penicillins are recommended for the treatment of epiglottitis, and respiratory fluoroquinolones are used, if a patient has a history of allergic reactions to penicillins. In severe cases with symptoms of stenosis, intubation can be performed in addition to the use of antibiotics.

Keywords: sore throat, pharyngitis, antibiotic therapy, parapharyngeal abscess, retropharyngeal abscess, epiglottitis

For citation: Guseva A.L., Derbeneva M.L. Differential diagnosis and effective therapy for sore throat. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):166–171. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-166-171>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенная жалоба на боль в горле может быть вызвана обычным вирусным фарингитом или же иметь в основе угрожающее жизни заболевание, например, эпиглоттит или воспаление клетчаточных пространств глотки и шеи. К пациенту с болью в горле врач должен отнестись внимательно, незамедлительно провести дифференциальную диагностику и назначить адекватное лечение, включающее при необходимости хирургическое вмешательство.

Цель данной статьи – провести обзор наиболее частых причин боли в горле, включающих различные типы фарингитов, паратонзиллярный абсцесс, парафарингеальный абсцесс, ретрофарингеальный абсцесс, эпиглоттит.

ФАРИНГИТЫ

Фарингиты, манифестирующие болью в горле, составляют 2% и 5% от всех первичных обращений к врачу общей практики и педиатру соответственно [1]. Клинически фарингит проявляется воспалением слизистой оболочки глотки, включая носоглотку и лимфоидную ткань миндалин глотки, а заболеваемость увеличивается поздней зимой и ранней весной [2]. До 80% фарингитов имеют вирусную этиологию, оставшиеся случаи представлены бактериальными и значительно реже грибковыми патогенами [3, 4]. В *табл. 1* представлены наиболее часто встречаемые патогены.

Вирусные фарингиты имеют благоприятный прогноз, разрешаются самостоятельно без осложнений, бактериальные и грибковые фарингиты протекают тяжелее. Стрептококковый фарингит, вызываемый β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), занимает доминирующее положение в бактериальной этиологии и составляет до 30% случаев в педиатрической практике и до 15% случаев во взрослой практике. Частота опасных для жизни осложнений этой формы фарингита составляет 0,015% у детей и 0,05% у взрослых [5, 6]. Среди осложнений выделяют негнойные заболевания (острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит, педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией (PANDAS-синдром) и др.) и гнойные заболевания (паратонзиллярный и парафарингеальный абсцессы, септический тромбоз яремной вены), требующие срочного хирургического лечения. Профилактика гнойных ослож-

нений требует назначения антибактериальной терапии, однако на фоне растущей резистентности к антибиотикам их использование в клинической практике должно быть минимизировано [7].

Значительные трудности возникают при диагностике бактериальной формы фарингита, т. к. такие симптомы, как боль в горле, боль при глотании и повышение температуры тела часто наблюдаются и при фарингитах другой этиологии. Как правило, симптоматика нарастает в течение 3–5 дней и разрешается к 10 дню [8]. В литературе обсуждаются клинические проявления, характерные для фарингитов различной этиологии. Например, при вирусном фарингите вероятны кашель, насморк, диарея, слабость, конъюнктивит, гипертрофия небных миндалин, гиперемия и отечность слизистой ротоглотки, а при грибковом фарингите – нарушение вкуса, чувство онемения в ротовой полости, сочетание белых налетов и очагов лейкоплакии на слизистой ротоглотки и угловой хейлит [9–11]. Фарингит при инфекционном мононуклеозе может проявляться спленомегалией, лимфаденопатией задних шейных лимфоузлов и полиморфной сыпью [12]. Однако клиническая значимость таких признаков была подтверждена только для стрептококкового фарингита, при котором может наблюдаться скарлатиноподобная сыпь, петехии и налеты на небных миндалинах, боли в мышцах и суставах, шейный лимфаденит [13, 14].

Дифференциальная диагностика при фарингите определяет тактику лечения: наблюдение и симптоматическое лечение при вирусной этиологии или незамедлительное

● **Таблица 1.** Этиология фарингитов

● **Table 1.** Etiology of pharyngitis

Вирусный фарингит	Бактериальный фарингит	Грибковый фарингит
Риновирус	<i>Streptococcus pyogenes</i> (β -гемолитические стрептококки группы А)	<i>Candida albicans</i>
Аденовирус	<i>Haemophilus influenzae</i>	
Вирус Коксаки	<i>Chlamydomydia pneumoniae</i>	
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Респираторно-синцитиальный вирус	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	
Парагрипп	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
Вирус Эпштейна-Барр	<i>Treponema pallidum</i>	

● **Таблица 2.** Модифицированные критерии Центора
 ● **Table 2.** Модифицированные критерии Центора

Клинические признаки	Баллы
Отсутствие кашля	1
Болезненные передние шейные лимфоузлы	1
Возраст	
5–14 лет	1
15–44 года	0
старше 45 лет	-1
Экссудат на миндалинах	1
Температура больше 38°C	1

назначение антибиотиков при БГСА фарингитах. В рутинной клинической практике наибольшее распространение получили модифицированные критерии Центора (табл. 2) [15]. При набранной сумме баллов 0 или 1 вероятность стрептококкового фарингита очень низкая (менее 10%), однако при сумме баллов более 4 вероятность значительно повышается (53%). Безусловно, золотым стандартом диагностики является культуральное исследование мазка из ротоглотки, обладающее 97–100% специфичностью и 90–95% чувствительностью [9]. Из-за длительного проведения и отсроченного получения результатов этот метод не используется для назначения антибактериальной терапии после осмотра пациента, однако он актуален для выявления атипичных форм нестрептококковых фарингитов. Быстрое решение в таких случаях помогают принять экспресс-тесты на определение антигена БГСА. Мазок берется с поверхности небных миндалин или задней стенки глотки, а результат можно интерпретировать через несколько минут, непосредственно во время приема врача. Статистические данные оценки чувствительности и специфичности этого теста варьируются в широких пределах от 54% до 100% и от 38% до 100%, соответственно [16, 17]. Таким образом, отрицательный результат экспресс-теста не дает гарантии отсутствия стрептококковой инфекции. Исследование уровня антистрептолизина О в крови может использоваться только для ретроспективной диагностики. При подозрении на инфекционный мононуклеоз рекомендуется провести моноспот-тест – тест агглютинации для обнаружения гетерофильных антител в сыворотке крови. Несмотря на его высокую чувствительность и специфичность, доля ложноотрицательных результатов в первые 10 дней заболевания может достигать 25% [18].

Общий принцип выбора терапии при фарингите включает определение риска стрептококкового фарингита по модифицированным критериям Центора с последующим проведением экспресс теста на БГСА и назначением антибактериальной терапии [2, 19, 20]. Антибиотикотерапия фокусируется на эрадикации БГСА и включает 10-ти дневный курс незащищенных пенициллинов (наиболее часто используется амоксициллин). В случае наличия у пациента аллергической реакции на пенициллины

рекомендовано использовать клиндамицин или кларитромицин. Целесообразность сочетания стероидов с амоксициллином дискутируется. Дополнением к антибактериальной терапии при стрептококковых фарингитах является симптоматическая терапия и адекватное потребление жидкости, т. к. возможны нарушение питьевого режима при выраженном болевом синдроме. Лечение вирусных фарингитов ограничивается симптоматической терапией. Пероральное назначение стероидов в течение 1–2 дней значительно уменьшает боль в горле, но не влияет на сроки выздоровления [21]. Местное лечение включает использование леденцов, пастилок и таблеток для рассасывания, содержащих бензокаин, лидокаин или нестероидные противовоспалительные средства. Наиболее эффективно применение комбинированных препаратов, содержащих в своем составе компоненты, оказывающие воздействие как на этиологические факторы развития фарингита, так и на основные клинические симптомы, включая различные проявления воспалительных реакций и болевого синдрома, например, флурбипрофена и цетилпиридиния хлорида. Флурбипрофен является производным пропионовой кислоты из группы нестероидных противовоспалительных препаратов и обладает значительным обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектом за счет подавления циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2, в результате чего снижается продукция простагландинов (медиаторы боли, воспаления и гипертермической реакции). Цетилпиридиния хлорид – антисептик из группы четвертичных аммониевых соединений, обладает противомикробным, противогрибковым и вирулицидным действием. Цетилпиридиния хлорид не является антимикробным (антибактериальным) средством, а относится к антисептикам, резистентность к нему не формируется. Комбинированное применение флурбипрофена и цетилпиридиния хлорида позволяет достичь более высокой эффективности, в сравнении с цетилпиридиния хлоридом, оказывает местное обезболивающее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку полости рта и горла, уменьшает отек, затруднение при глотании, боль и ощущение раздражения в горле. Более выраженный эффект комбинации проявляется в виде более быстрого уменьшения проявлений фарингита, а также в виде более быстрого и выраженного снижения интенсивности боли в горле, в течение 1 ч и 2 ч после применения препарата.

Для атипичных фарингитов характерна резистентность к лечению антибактериальными препаратами первого выбора (амоксициллином) в течение 72 ч. В случае подозрения на этиологическую роль *Neisseria gonorrhoeae* или *Corynebacterium diphtheriae* препаратом выбора может быть цефтриаксон или эритромицин с последующим назначением специфической терапии [3]. Развитие грибкового фарингита характерно для пациентов с иммунодефицитами и пожилых и требует назначения противогрибковых препаратов – флуконазола или миконазола [22].

Хирургическое лечение может быть рекомендовано при рецидивирующих тонзиллофарингитах (больше

7 эпизодов в течение последнего года, более 5 эпизодов в течение последних 2-х лет, более 3 эпизодов в течение последних 3 лет), сопутствующем хроническом тонзиллите токсико-аллергической I и II формах [9, 23].

ПАРАТОНЗИЛЛЯРНЫЙ АБСЦЕСС

Паратонзиллярный абсцесс часто встречается в лор-практике, составляя 30% всех абсцессов головы и шеи. Как правило, паратонзиллярный абсцесс является осложнением другого заболевания ротоглотки, например, острого или хронического тонзиллофарингита и проявляется очаговым гнойным процессом в клетчатке между небной миндалиной и мышцами-констрикторами глотки. Типичные симптомы этого заболевания включают лихорадку, недомогание, боль в горле, слюнотечение, гнусавость и боль в ухе с ипсилатеральной стороны. В основном встречается односторонняя локализация процесса, а среди патогенов доминирует БГСА, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, анаэробы, нередко полимикробные ассоциации [24]. Диагноз ставится при фарингоскопическом обследовании ротоглотки, выявляющем асимметрию мягкого неба за счет гиперемии, выбухания, отека передней небной дужки и небной миндалины с пораженной стороны. Нередко наблюдается увеличение подчелюстных и передних шейных лимфоузлов с пораженной стороны и тризм [25, 26]. Диагностическая значимость фарингоскопии очень высока, характеризуется 78% чувствительностью и 50% специфичностью, однако в сложных случаях может дополняться компьютерной томографией и ультразвуковой диагностикой, которые повышают специфичность исследования до 100% [27].

Лечение паратонзиллярного абсцесса включает его экстренное дренирование, антибактериальную и обезболивающую терапию, и при необходимости внутривенную регидратацию. Хирургическое лечение может включать как хирургическое вскрытие, так и тонзиллэктомию с сопутствующим дренированием гнойного очага при наличии у пациента хронического тонзиллита в анамнезе [28]. Эмпирическая антибактериальная терапия включает защищенные пенициллины или цефалоспорины, нередко в сочетании с метронидазолом, что по данным С. Repanos et al. обеспечивает разрешение процесса в 99,2% случаев [29].

РЕТРОФАРИНГЕАЛЬНЫЙ И ПАРАФАРИНГЕАЛЬНЫЙ АБСЦЕССЫ

Ретрофарингеальный и парафарингеальный абсцессы характеризуются тяжелыми осложнениями и высокой смертностью при несвоевременной диагностике и лечении. Возможные осложнения включают неврологические поражения, распространение гнойного процесса в средостение с развитием медиастинита, стеноз гортани, сепсис, некротический фасциит, тромбоз яремной вены и эрозию сонной артерии [30]. Чаще всего ретрофарингеальные абсцессы встречаются у детей до 5 лет, что обусловлено наличием хорошо выраженных лимфоузлов в ретрофарингеальном пространстве в этой возрастной группе. У взрослых заболе-

вание нередко развивается у пациентов с иммунодефицитами, обусловленными ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом или туберкулезом, а также при травматическом поражении задней стенки глотки (рыбной костью или при ларингоскопии или интубации) [31]. Этиологически значимыми патогенами являются полимикробные ассоциации микроорганизмов семейств *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria* и *Haemophilus*. Клиническими проявлениями абсцессов ретро- и парафарингеального пространства являются лихорадка, боль и значительное ограничение движений в шее, боль в горле и дисфагия, выраженное увеличение лимфоузлов на стороне поражения, а также в редких случаях у детей стеноз гортани, вплоть до стридора [32, 33]. В диагностике, помимо фарингоскопии, используется компьютерная томография, которая в ряде случаев дополняется ультразвуковым исследованием [34].

Лечение ретрофарингеального и парафарингеального абсцессов включает экстренное хирургическое дренирование, внутривенное введение антибактериальных препаратов, внутривенную регидратацию и адекватное обезболивание. Препаратами выбора являются цефалоспорины 3-го поколения, защищенные пенициллины, клиндамицин с добавлением ванкомицина при резистентных формах стафилококковой инфекции [25].

ЭПИГЛОТТИТ

Эпиглоттит рассматривался как экстренное состояние преимущественно в детской практике, вызываемое *Haemophilus influenzae*. Однако с распространением вакцинации против гемофильной инфекции заболеваемость эпиглоттитом упала. В настоящее время это заболевание встречается в основном у взрослых, а патогены представлены *S. pyogenes*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella kingae*, *Bacteroides species* и вирусами простого герпеса [35]. Клиническая картина эпиглоттита включает боли (одинофагию) и затруднение при глотании, а также нарушение голоса. Нарушение дыхания и стридор, ранее часто наблюдаемые у детей с эпиглоттитом, у взрослых присутствуют крайне редко [25].

Лечение эпиглоттита включает антибиотики с высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, включающих *H. influenzae*, *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*. Наиболее часто используются цефалоспорины 3-го поколения и защищенные пенициллины. Респираторные фторхинолоны могут быть назначены при наличии аллергических реакций на пенициллины в анамнезе. Целесообразность назначения стероидов неоднозначно оценивается в литературе, а данные по их влиянию на длительность интубации и нахождения в реанимационном отделении весьма спорные [35, 36]. До распространенной вакцинации и преимущественном распространении эпиглоттита в детском возрасте необходимость интубации достигала 100%. В настоящее время интубацию проводят примерно в 20% случаев, что обусловлено более широким просветом гортани у взрослых, в основном страдающих этим заболеванием [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причины боли в горле многообразны: от легко протекающих вирусных фарингитов, требующих только симптоматического лечения, до угрожающих жизни абсцессов паратонзиллярного и ретрофарингеального пространств. Клиническая симптоматика, осмотр и разработанные алгоритмы позволяют поставить правильный диагноз в короткие сроки, решить вопрос

о необходимости и характере антибактериальной терапии или экстренного хирургического вмешательства. Правильная тактика врача при распространенной жалобе на боль в горле позволяет уменьшить клиническую симптоматику, улучшить качество жизни и предотвратить серьезные осложнения.



Поступила / Received 08.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 22.10.2021

Принята в печать / Accepted 28.10.2021

Список литературы

1. Sadeghirad B., Siemieniuk R.A.C., Brignardello-Petersen R., Papola D., Lytvyn L., Vandvik P.O. et al. Corticosteroids for treatment of acute throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2017;358:j3887. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3887>.
2. Krüger K., Töpfner N., Berner R., Windfuhr J., Oltrogge J.H., Guideline group. Clinical Practice Guideline: Sore Throat. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118 (Forthcoming):188–194. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0121>.
3. Yoon Y.K., Park C.S., Kim J.W., Hwang K., Lee S.Y., Kim T.H. et al. Guidelines for the Antibiotic Use in Adults with Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Infect Chemother*. 2017;49(4):326–352. <https://doi.org/10.3947/ic.2017.49.4.326>.
4. Kronman M.P., Zhou C., Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2014;134(4):e956–e65. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0605>.
5. Cars T., Eriksson I., Granath A., Wettermark B., Hellman J., Norman C., Ternhag A. Antibiotic use and bacterial complications following upper respiratory tract infections: a population-based study. *BMJ Open*. 2017;7(11):e016221. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016221>.
6. Аксенова А.В., Абельдяев Д.В., Глушкова Е.В. Эпидемиологические аспекты стрептококковых и постстрептококковых заболеваний в Российской Федерации на современном этапе. *Клиницист*. 2020;14(1–2):14–23. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-14-23>.
7. Холодова И.Н., Холодов Д.И. Как снизить резистентность к антибактериальной терапии? *Медицинский совет*. 2017;(19):84–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-84-89>.
8. Harberger S., Graber M. Bacterial Pharyngitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644433/>.
9. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86–e102. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>.
10. Vila T., Sultan A.S., Montelongo-Jauregui D., Jabra-Rizk M.A. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):15. <https://doi.org/10.3390/jof6010015>.
11. Cunha B.A. A positive rapid strep test in a young adult with acute pharyngitis: Be careful what you wish for! *IDCases*. 2017;10:58–59. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2017.08.012>.
12. Демин О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторная характеристика в зависимости от этиологии и фазы инфекционного процесса. *Инфекционные болезни*. 2020;18(3):62–72. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-62-72>.
13. Thai T.N., Dale A.P., Ebell M.H. Signs and symptoms of Group A versus Non-Group A strep throat: A meta-analysis. *Fam Pract*. 2018;35(3):231–238. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz072>.
14. Shaikh N., Swaminathan N., Hooper E.G. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr*. 2012;160(3):487–493.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.011>.
15. McIsaac W.J., Kellner J.D., Aufricht P., Vanjaika A., Low D.E. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*. 2004;291(13):1587–1595. <https://doi.org/10.1001/jama.291.13.1587>.
16. Moesker F.M., van Kampen J.J.A., Aron G., Schutten M., van de Vijver D.A.M.C., Koopmans M.P.G. et al. Diagnostic performance of influenza virus and RSV rapid antigen detection tests in children in tertiary care. *J Clin Virol*. 2016;79:12–17. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.03.022>.
17. Cheung L., Pattni V., Peacock P., Sood S., Gupta D. Throat swabs have no influence on the management of patients with sore throats. *J Laryngol Otol*. 2017;131(11):977–981. <https://doi.org/10.1017/S002221511700189X>.
18. Marshall-Andon T., Heinz P. How to use ... the Monospot and other heterophile antibody tests. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102(4):188–193. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311526>.
19. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Казанова А.В., Максимова Е.А. *Острый тонзиллофарингит*. М.; 2016. 24 с. Режим доступа: <http://www.nmaor.ru/files/KR306%20Tonzillofaringit.pdf>.
20. Mustafa Z., Ghaffari M. Diagnostic Methods, Clinical Guidelines, and Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Narrative Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:563627. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.563627>.
21. de Cassan S., Thompson M.J., Perera R., Glasziou P.P., Del Mar C.B., Heneghan C.J., Hayward G. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD008268. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008268.pub3>.
22. Кунельская Н.Л., Изотова Г.Н., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Красникова Д.И., Андреев О.А. Фарингомикоз. Диагностика, профилактика и лечение. *Медицинский совет*. 2013;(2):42–45. Режим доступа: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/874?locale=ru_RU.
23. Гуров А.В., Мужикова А.В., Келеметов А.А. Актуальные вопросы лечения хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2021;(6):67–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-67-73>.
24. Menegas S., Moayed S., Torres M. Abscess Management: An Evidence-Based Review for Emergency Medicine Clinicians. *J Emerg Med*. 2021;60(3):310–320. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.10.043>.
25. Akhavan M. Ear, Nose, Throat: Beyond Pharyngitis: Retropharyngeal Abscess, Peritonsillar Abscess, Epiglottitis, Bacterial Tracheitis, and Postoperative Tonsillectomy. *Emerg Med Clin North Am*. 2021;39(3):661–675. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.04.012>.
26. Пальчун В.Т. Очаговая инфекция в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(1):4–7. <https://doi.org/10.17116/otorino20168114-7>.
27. Scott P.M., Loftus W.K., Kew J., Ahuja A., Yue V., van Hasselt C.A. Diagnosis of peritonsillar infections: a prospective study of ultrasound, computerized tomography and clinical diagnosis. *J Laryngol Otol*. 1999;113(3):229–232. <https://doi.org/10.1017/S0022215100143634>.
28. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., Ермолаев А.Г. Небные миндалины: физиология и патология. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):11–16. <https://doi.org/10.17116/otorino20198406111>.
29. Repanos C., Mukherjee P., Alwahab Y. Role of microbiological studies in management of peritonsillar abscess. *J Laryngol Otol*. 2009;123(8):877–879. <https://doi.org/10.1017/S0022215108004106>.
30. Klug T.E., Fischer A.S., Antonsen C., Rusan M., Eskildsen H., Ovesen T. Parapharyngeal abscess is frequently associated with concomitant peritonsillar abscess. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(6):1701–1707. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2667-x>.
31. Bochner R.E., Gangar M., Belamarich P.F. A Clinical Approach to Tonsillitis, Tonsillar Hypertrophy, and Peritonsillar and Retropharyngeal Abscesses. *Pediatr Rev*. 2017;38(2):81–92. <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0072>.
32. Keita A., Diallo I., Fofana M., Diallo M.A., Diallo M.M.R., Balde O. et al. Abscès rétropharyngé et la revue de la littérature: à propos de 5 observations. *Pan Afr Med J*. 2020;36:360. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.360.24282>.
33. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Паратонзиллит, тонзиллогенный сепсис: особенности патогенеза, клиническая картина и современные представления о лечении. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):29–34. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/downloads/ru/030042-4668201337>.
34. Tomita H., Yamashiro T., Ikeda H., Fujikawa A., Kurihara Y., Nakajima Y. Fluid collection in the retropharyngeal space: A wide spectrum of various emergency diseases. *Eur J Radiol*. 2016;85(7):1247–1256. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.04.001>.
35. Guardiani E., Bliss M., Harley E. Supraglottitis in the era following widespread immunization against Haemophilus influenzae type B: evolving principles in diagnosis and management. *Laryngoscope*. 2010;120(11):2183–2188. <https://doi.org/10.1002/lary.21083>.
36. Ames W.A., Ward V.M., Tranter R.M., Street M. Adult epiglottitis: an under-recognized, life-threatening condition. *Br J Anaesth*. 2000;85(5):795–797. <https://doi.org/10.1093/bja/85.5.795>.

References

- Sadeghirad B., Siemieniuk R.A.C., Brignardello-Petersen R., Papola D., Lytvyn L., Vandvik P.O. et al. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2017;358:j3887. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3887>.
- Krüger K., Töpfner N., Berner R., Windfuhr J., Oltrogge J.H., Guideline group. Clinical Practice Guideline: Sore Throat. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118 (Forthcoming):188–94. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0121>.
- Yoon Y.K., Park C.S., Kim J.W., Hwang K., Lee S.Y., Kim T.H. et al. Guidelines for the Antibiotic Use in Adults with Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Infect Chemother*. 2017;49(4):326–352. <https://doi.org/10.3947/ic.2017.49.4.326>.
- Kronman M.P., Zhou C., Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and anti-microbial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2014;134(4):e956–e65. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0605>.
- Cars T., Eriksson L., Granath A., Wettermark B., Hellman J., Norman C., Ternhag A. Antibiotic use and bacterial complications following upper respiratory tract infections: a population-based study. *BMJ Open*. 2017;7(11):e016221. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016221>.
- Aksenova A.V., Abeldyaev D.V., Glushkova E.V. Current epidemiological aspects of streptococcal and post-streptococcal diseases in the Russian Federation. *Klinitsist = Clinician*. 2020;14(1–2):14–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-14-23>.
- Kholodova I.N., Kholodov D.I. How to reduce resistance to antibacterial therapy? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(19):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-84-89>.
- Harberger S., Graber M. Bacterial Pharyngitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644433/>
- Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86–e102. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>.
- Vila T., Sultan A.S., Montelongo-Jauregui D., Jabra-Rizk M.A. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):15. <https://doi.org/10.3390/jof6010015>.
- Cunha B.A. A positive rapid strep test in a young adult with acute pharyngitis: Be careful what you wish for! *IDCases*. 2017;10:58–59. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2017.08.012>.
- Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory characteristics depending on the disease etiology and phase of infection. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2020;18(3):62–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-62-72>.
- Thai T.N., Dale A.P., Ebell M.H. Signs and symptoms of Group A versus Non-Group A strep throat: A meta-analysis. *Fam Pract*. 2018;35(3):231–238. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmx072>.
- Shaikh N., Swaminathan N., Hooper E.G. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr*. 2012;160(3):487–493.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.011>.
- McIsaac W.J., Kellner J.D., Aufricht P., Vanjaka A., Low D.E. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*. 2004;291(13):1587–1595. <https://doi.org/10.1001/jama.291.13.1587>.
- Moesker F.M., van Kampen J.J.A., Aron G., Schutten M., van de Vijver D.A.M.C., Koopmans M.P.G. et al. Diagnostic performance of influenza virus and RSV rapid antigen detection tests in children in tertiary care. *J Clin Virol*. 2016;79:12–17. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.03.022>.
- Cheung L., Pattni V., Peacock P., Sood S., Gupta D. Throat swabs have no influence on the management of patients with sore throats. *J Laryngol Otol*. 2017;131(11):977–981. <https://doi.org/10.1017/S002221511700189X>.
- Marshall-Andon T., Heinz P. How to use ... the Monospot and other heterophile antibody tests. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102(4):188–193. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311526>.
- Poliakov D.P., Karneeva O.V., Riazantsev S.V., Garashchenko T.I., Gurov A.V., Kazanova A.V., Maksimova E.A. *Acute tonsillopharyngitis*. Moscow; 2016. 24 p. (In Russ.) Available at: <http://www.nmaoru.org/files/KR306%20Tonzillofaringit.pdf>.
- Mustafa Z., Ghaffari M. Diagnostic Methods, Clinical Guidelines, and Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Narrative Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:563627. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.563627>.
- de Cassan S., Thompson M.J., Perera R., Glasziou P.P., Del Mar C.B., Heneghan C.J., Hayward G. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD008268. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008268.pub3>.
- Kunelskaya N.L., Izotova G.N., Kunelskaya V.Y., Shadrin G.B., Krasnikova D.I., Andreyenkova O.A. Pharyngomycosis. Diagnostics, prevention and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(2):42–45. (In Russ.) Available at: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/874?locale=ru_RU.
- 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.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-67-73>.
- Menegas S., Moayed S., Torres M. Abscess Management: An Evidence-Based Review for Emergency Medicine Clinicians. *J Emerg Med*. 2021;60(3):310–320. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.10.043>.
- Akhavan M. Ear, Nose, Throat: Beyond Pharyngitis: Retropharyngeal Abscess, Peritonsillar Abscess, Epiglottitis, Bacterial Tracheitis, and Postoperative Tonsillectomy. *Emerg Med Clin North Am*. 2021;39(3):661–675. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.04.012>.
- Palchun V.T. Focal infections in otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;81(1):4–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20168114-7>.
- Scott P.M., Loftus W.K., Kew J., Ahuja A., Yue V., van Hasselt C.A. Diagnosis of peritonsillar infections: a prospective study of ultrasound, computerized tomography and clinical diagnosis. *J Laryngol Otol*. 1999;113(3):229–232. <https://doi.org/10.1017/S0022215100143634>.
- Palchun V.T., Krukov A.I., Gurov A.V., Ermolaev A.G. Palatine tonsils: physiology and pathology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(6):11–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino2019840611>.
- Repanos C., Mukherjee P., Alwahab Y. Role of microbiological studies in management of peritonsillar abscess. *J Laryngol Otol*. 2009;123(8):877–879. <https://doi.org/10.1017/S0022215108004106>.
- Klug T.E., Fischer A.S., Antonsen C., Rusan M., Eskildsen H., Ovesen T. Parapharyngeal abscess is frequently associated with concomitant peritonsillar abscess. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(6):1701–1707. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2667-x>.
- Bochner R.E., Gangar M., Belamarch P.F. A Clinical Approach to Tonsillitis, Tonsillar Hypertrophy, and Peritonsillar and Retropharyngeal Abscesses. *Pediatr Rev*. 2017;38(2):81–92. <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0072>.
- Keita A., Diallo I., Fofana M., Diallo M.A., Diallo M.M.R., Balde O. et al. Retropharyngeal abscess: case study of 5 cases and literature review. (In French) <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.360.24282>.
- Svistushkin V.M., Mustafae D.M. Parapharyngitis, tonsillogenic sepsis: peculiarities of pathogenesis, clinical picture, and modern approaches to the treatment. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(3):29–34. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/downloads/ru/030042-4668201337>.
- Tomita H., Yamashiro T., Ikeda H., Fujikawa A., Kurihara Y., Nakajima Y. Fluid collection in the retropharyngeal space: A wide spectrum of various emergency diseases. *Eur J Radiol*. 2016;85(7):1247–1256. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.04.001>.
- Guardiani E., Bliss M., Harley E. Supraglottitis in the era following widespread immunization against Haemophilus influenzae type B: evolving principles in diagnosis and management. *Laryngoscope*. 2010;120(11):2183–2188. <https://doi.org/10.1002/lary.21083>.
- Ames W.A., Ward V.M., Tranter R.M., Street M. Adult epiglottitis: an under-recognized, life-threatening condition. *Br J Anaesth*. 2000;85(5):795–797. <https://doi.org/10.1093/bja/85.5.795>.

Информация об авторах:

Гусева Александра Леонидовна, к.м.н. доцент, кафедра оториноларингологии имени академика Б.С. Преображенского, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; alexandra.guseva@gmail.com
Дербенева Мария Львовна, к.м.н., врач-оториноларинголог, городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 117049, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 10; mlrderbeneva@mail.ru

Information about the authors:

Alexandra L. Guseva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Academician B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; alexandra.guseva@gmail.com
Maria L. Derbeneva, Cand. Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, Pirogov City Clinical Hospital No.1; 10, Leninsky Ave, Moscow, 117049, Russia; mlrderbeneva@mail.ru

Системная антибактериальная терапия пациентов с острым бактериальным риносинуситом с учетом резистентности

С.В. Старостина, <https://orcid.org/0000-0002-7165-1308>, starostina_sv@inbox.ru

Д.А. Сивохин✉, <https://orcid.org/0000-0001-7341-1167>, dr.sivokhin@gmail.com

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

Резюме

Острый риносинусит – одно из самых частых заболеваний в мире. По данным статистики, в России ежегодно регистрируется около 10 млн случаев. Острый бактериальный риносинусит в большинстве случаев развивается в исходе острого респираторного вирусного заболевания, протекает легко и не требует назначения антибактериальной терапии. Однако значительно снижается качество жизни пациента при средней и тяжелой степени ОБРС, а при отсутствии своевременного лечения может привести к внутричерепным (менингит, энцефалит, внутричерепные абсцессы и др.) и орбитальным (реактивный отек века, флегмона орбиты, периорбитальные абсцессы и др.) осложнениям. Во избежание осложнений при отягощенном течении риносинусита необходимо правильно выбрать антибактериальную терапию с учетом резистентности микроорганизмов, вызвавших заболевание.

В статье описываются принципы дифференциальной диагностики бактериального риносинусита согласно последним рекомендациям и исследованиям в этой области; приводятся наиболее частые антибиотикорезистентные возбудители, встречающиеся в практике лор-врача, рассматривается вопрос о выборе правильной системной антибактериальной терапии для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением острого бактериального риносинусита согласно современным данным о чувствительности бактериальных патогенов к назначаемым в практике врача-оториноларинголога антибактериальным препаратам. Приводятся данные о новом универсальном цефалоспоре 3-го поколения, действующим веществом которого является цефдиторен, в качестве препарата второй и третьей линии в связи с его высокой активностью к большинству возбудителей острого бактериального риносинусита, и клиническое наблюдение с использованием вышеприведенного антибактериального средства в рамках рассматриваемой темы.

Ключевые слова: бактериальный синусит, резистентные микроорганизмы, антибиотики, цефалоспорины, цефдиторен

Для цитирования: Старостина С.В., Сивохин Д.А. Системная антибактериальная терапия пациентов с острым бактериальным риносинуситом с учетом резистентности. *Медицинский совет*. 2021;(18):172–177. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-172-177>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Systemic antibiotic therapy of patients with acute bacterial sinusitis taking into account resistance

Svetlana V. Starostina, <https://orcid.org/0000-0002-7165-1308>, starostina_sv@inbox.ru

Dmitrii A. Sivokhin✉, <https://orcid.org/0000-0001-7341-1167>, dr.sivokhin@gmail.com

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

Abstract

Acute rhinosinusitis is one of the most common diseases in the world. According to statistics, about 10 million cases are registered in Russia every year.

Acute bacterial rhinosinusitis (ABRS) in most cases develops as a result of an acute respiratory viral disease, proceeds easily and it does not require antibiotic therapy. However, it significantly reduces the patient's quality of life in cases of moderate and severe disease, and in the absence of timely treatment, can lead to intracranial complications (meningitis, encephalitis, intracranial abscesses, etc.) and orbital (reactive edema of the eyelid, phlegmon of the orbit, periorbital abscesses, etc.). To avoid complications, with exacerbation of rhinosinusitis, it is necessary to choose the right antibiotic therapy, taking into account the resistance of the microorganisms that caused the disease.

The article describes the differential diagnostic principles of bacterial rhinosinusitis according to the latest recommendations and research in this area, the most common antibiotic-resistant pathogens in the practice of an ENT doctor are presented, the issue of choosing the correct systemic antibiotic therapy for the treatment of patients with moderate and severe acute bacterial rhinosinusitis is considered according to modern data on the sensitivity of bacterial pathogens to antibacterial drugs prescribed in the otorhinolaryngologist's practice. The article presents data on a new universal cephalosporin of the 3rd generation (the active ingredient is cefditoren), as a second- and third-line drug, due to its high activity against most causative agents of acute bacterial rhinosinusitis, and clinical observation using the above antibacterial agent within the framework of the considered topics.

Keywords: bacterial rhinosinusitis, antibiotics, resistant microorganisms, cephalosporins, cefditoren

For citation: Starostina S.V., Sivokhin D.A. Systemic antibiotic therapy of patients with acute bacterial sinusitis taking into account resistance. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):172–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-172-177>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый риносинусит (ОРС) – острое воспалительное заболевание слизистых оболочек носа и околоносовых пазух, вызываемое вирусами или бактериями, продолжительность которого не превышает 4 нед. [1–3]. Предрасположенностью к данному заболеванию может являться наличие у пациента аллергического ринита, искривления перегородки носа, буллы носовой раковины, первичной цилиарной дискинезии, иммунодефицитного состояния, анатомических факторов, отягощающих факторов окружающей среды и курения [4–6]. ОРС входит в группу наиболее часто диагностируемых заболеваний в мире на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи [7]. Распространенность в общей популяции варьирует в зависимости от различных исследований и составляет от 6 до 15% [6]. Только в Москве заболеваемость ОРС составляет 1 420 случаев на 100 тыс. взрослого населения [8], а по России – свыше 10 млн человек без учета случаев с легким течением, когда пациент не обращался за помощью [9].

Среди всех видов риносинуситов острый вирусный риносинусит у большинства пациентов протекает в легкой форме [10], однако в 0,5–2% случаев от всех вирусных инфекций воспаление слизистой оболочки может привести к обструкции нормального оттока околоносовых пазух [4], что препятствует нормальной вентиляции, дренажу и снижению парциального давления кислорода, уменьшению цилиарного просвета, застою секрета и присоединению бактериального компонента с развитием острого бактериального риносинусита (ОБРС) [8].

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Для назначения правильной терапии важно дифференцировать острый бактериальный риносинусит от вирусного. Для ОБРС наиболее достоверными признаками являются наличие зубной или лицевой боли [11], температура тела выше 38 °C и повышение С-реактивного белка и/или СОЭ [12, 13], при этом характер носовых выделений имеет меньшую значимость [14].

Анализ двух Кохрейновских обзоров показывает, что назначение системной антибактериальной терапии при ОБРС имеет благоприятное терапевтическое действие, но такой эффект невелик: только 5 из 100 пациентов выздоравливают быстрее, если получают антибиотики (АБ) вместо плацебо. Однако в случае нарушения дренажной функции и заполнения верхнечелюстной пазухи жидкостью более 25% пациентов выздоравливают в более короткие сроки, принимая АБ с учетом возможных неблагоприятных последствий, связанных с желудочно-кишечным трактом. Авторы подчеркивают, что в условиях неосложненного острого риносинусита назначение АБ-терапии нецелесообразно [15].

Такой подход необходим в связи с быстрорастущей устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам, причем не только в оториноларингологии, но и в других специальностях [7, 16]. Неправильное назначение и нерегулярный прием антибиотиков пациентами во время лечения риносинусита приводят к развитию среднетяжелого и тяжелого течения заболевания [17], формированию резистентных штаммов и последующим возможным осложнениям [18, 19]. В таких случаях необходимо назначение антибактериальной терапии с учетом конкретного инфекционного агента и его резистентности к различным классам АБ. Также, по данным EPOS-2020, при наличии 3 из 5 симптомов рекомендуется назначать первую линию терапии: 1) лихорадка выше 38 °C, 2) односторонний процесс, 3) вторая волна симптомов, 4) выраженная боль, 5) повышение СОЭ/СРБ [6]. К первой линии терапии относят симптоматическое лечение и АБ, в частности амоксициллин/пенициллин (бета-лактамы) [20]. В случае обнаружения антибиотикорезистентности рекомендуется переходить ко второй или третьей линии АБ-терапии [6].

При обнаружении у пациента вышеперечисленных симптомов риносинусита важно понимать их возможную причину. Наиболее частыми возбудителями острого бактериального риносинусита являются *Streptococcus pneumoniae* (30–66%), *Haemophilus influenzae* (20–30%), *Moraxella catarrhalis* (12–28%), *Streptococcus pyogenes* (5–9%), *Staphylococcus aureus* (2%) и многие представители семейства *Enterobacteriaceae*, а также *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella* и *Porphyromonas*, которых связывают с развитием хронического воспаления и именно хронического риносинусита [21, 22]. Как видно из приведенных данных, *S. pneumoniae* играет значительную роль в развитии ОБРС, при этом данный патоген имеет наибольшую устойчивость к пенициллину и цефалоспорином 2–3-го поколения (в среднем 36,2%) [23–25] и наименьшую частоту самостоятельного разрешения заболевания без использования АБ-терапии [19, 20]. В Испании резистентные штаммы к пенициллину и эритромицину наблюдаются от 20 до 50% [26, 27]. В России резистентность *S. pneumoniae* к тем же препаратам ниже, но сохраняется достаточно большой – от 11 до 22,4%, к макролидам – от 8,2 до 10%, также наблюдается высокая устойчивость к ко-тримоксазолу (до 39%) и тетрациклину – до 24,6% [28, 29].

В отношении *H. influenzae* в последнее время отмечается увеличение количества β-лактамаз-позитивных и амоксициллин-клавуланат-резистентных штаммов (в США до 27–43%) [30–32], а также к макролидам [33]. *S. pyogenes* обладает высокой чувствительностью к пенициллину, однако достаточно распространена резистентность к эритромицину [34].

В исследовании 2016 г. L. Wang et al. показана устойчивость *Staphylococcus aureus* к β-лактамам антибиотиков

кам, таким как ампициллин, амоксилав, а также к макролидным антибиотикам, таким как эритромицин, с процентной устойчивостью 65,46 и 54% соответственно. По данным авторов, *S. pneumoniae* оказался на 56% устойчив к эритромицину, 27% – к хлорамфениколу и 23% – к цефуроксиму [35].

Одним из наиболее активных антибиотиков в отношении вышеперечисленных возбудителей, в т. ч. и для резистентных штаммов к другим классам антибиотиков для лечения верхних дыхательных путей, является цефдиторен – пероральный цефалоспорин III поколения, оказывающий бактерицидный эффект на грамположительные и грамотрицательные патогены [36] и устойчивый к гидролизу многими распространенными бета-лактамазами [37, 38]. Механизм действия данного препарата связан с нарушением синтеза пептидогликана и инициации лизиса микробной клетки в результате потери липотейхоевых кислот ее оболочки. Особенностью данного препарата является наличие метилтиазолиновой группы, которая обеспечивает повышение активности против грамположительных бактерий и пенициллинсвязывающего белка ПСБ2Х пневмококка [22, 34]. Препарат быстро всасывается и создает длительную высокую концентрацию в жидких средах респираторного тракта [36]. Рекомендованная суточная доза цефдиторена – 400 мг (с введением по 200 мг препарата каждые 12 ч) [34].

В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании на 1 819 пациентах J.J. Granizo et al. не выявили достоверных различий при сравнении эффективности цефдиторена с цефуроксимом или амоксициллином/клавуланатом как на промежуточных этапах (80,2% в сравнении с 84,8% соответственно), так и в конце исследования – 71,2% в сравнении с 77,4% соответственно [39]. Похожие данные были получены при сравнении эффективности цефдиторена и амоксициллина/клавулатата на группе детей (средний возраст 7,15 года). Эффективность обоих препаратов в двух группах была приблизительно одинакова (78,8 и 84,7% соответственно), однако частота рецидивов ОБРС в группе детей, получавших цефдиторен, была ниже почти в 2 раза – 3 против 5,6% [40]. В исследовании Е.Л. Савлевич и соавт. также отмечено отсутствие побочных эффектов у взрослых при приеме данного препарата при ОБРС, что подтверждает его высокую эффективность и безопасность [41].

Цефдиторен имеет высокую природную активность против *H. influenzae* [42] и *S. pyogenes* [43, 44]. В исследовании Q. Yang et al. цефдиторен показал самую высокую активность к *H. influenzae* и *M. catarrhalis* вне зависимости от наличия продукции б-лактамаз и резистентности к ампициллину, а также не уступал по эффективности другим АБ при *S. pneumoniae* [45].

Обзор большого количества проведенных исследований показывает, что цефдиторен в настоящее время сохраняет высокую фармакодинамическую активность к наиболее распространенным бактериальным изолятам, вызывающим респираторные инфекции в верхних дыхательных путях [46], в т. ч. ко всем *S. pyogenes* [47], нечувствительным

к пенициллину *S. pneumoniae* [48], а также к *H. influenzae* по сравнению с другими пероральными β-лактамами [49].

Выделенные преимущества делают цефдиторен превосходным кандидатом в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым риносинуситом и при резистентности патогена к антибактериальным препаратам первой линии. Цефдиторена пивоксил (Спектрацеф) – полусинтетический бета-лактамный антибиотик, является пролекарством цефдиторена (цефалоспорины III поколения). Механизм действия препарата связан с ингибированием синтеза бактериальной стенки благодаря его сродству с пенициллинсвязывающими белками [50, 51]. Рекомендованная доза цефдиторена пивоксила – взрослым и детям старше 12 лет при остром гайморите по 200 мг каждые 12 ч внутрь после еды в течение 10 дней. Противопоказаниями к назначению препарата являются: повышенная чувствительность к цефдиторену, другим цефалоспорином или любому другому компоненту препарата; тяжелые аллергические реакции на пенициллины и другие бета-лактамы антибактериальные препараты; печеночная и почечная недостаточность; реакции гиперчувствительности к белку казеину в анамнезе; первичная недостаточность карнитина; детский возраст до 12 лет; одновременное применение цефдиторена пивоксила и блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 47 лет, обратился в Клинику болезней уха, горла и носа УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в марте 2019 г. с жалобами на затруднение носового дыхания, гнойные выделения из носа, «давящую» боль в лицевой области, повышение температуры до 38,2 °С, общую слабость. Из анамнеза известно, что вышеуказанные симптомы появились за 7 дней, при этом ощущение «давящей» боли в проекции пазух и увеличение температуры с 37,1 до 38,2 °С отмечены за 2 дня до обращения.

При осмотре: кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 124/76 мм рт. ст., пульс – ритмичный с частотой 78 в минуту. Температура 38,0 °С. Дыхание везикулярное, прослушивается по всем полям. Частота дыхательных движений – 17 в минуту. Живот мягкий, безболезненный; диурез – адекватный. Аллергические явления на лекарственные препараты отрицает.

Лор-статус: наружный нос не изменен, пальпация и перкуссия в проекции правой верхнечелюстной пазухи – болезненная. Носовое дыхание затруднено с обеих сторон, больше – справа. При передней риноскопии: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, резко отечна справа, носовые ходы сужены. Перегородка носа существенно не искривлена, носовые раковины отечны, после анемизации – сокращаются, в среднем носовом ходе справа гнойное отделяемое. При мезофарингоскопии: мягкое небо симметрично, по задней стенке глотки – отделяемого нет. По данным компьютерной томографии околоносовых пазух от 16.03.19: субтотальное заполнение патологическим содержимым правой верхнечелюст-

ной пазухи, выраженный отек слизистой оболочки верхне-челюстной пазухи и носовых раковин справа. По данным микробиологического исследования мазка из носа получен *S. pneumoniae* 10⁷ с устойчивостью к антибиотикам групп пенициллинового и цефалоспоринового ряда.

Пациенту назначен цефдиторен пивоксил по 200 мг 2 раза в сутки внутрь после еды в течение 10 дней в комплексе с местными деконгестантами (5 дней) и элиминационной терапией. Через сутки у пациента отмечалось снижение лихорадки до 37,2 °С, уменьшение «давления» и боли в области лица. На 3-и сут. наблюдалось уменьшение отделяемого и заложенности, отека и гиперемии слизистой носа; полное исчезновение лицевой боли. При контрольном осмотре через 10 дней пациент не предъявлял жалоб, местные воспалительные явления полностью разрешились, отделяемое в носовых ходах отсутствовало.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антибактериальная резистентность для патогенов, вызываемых острым бактериальным риносинусит, с каждым годом увеличивается, в связи с чем принципиально важно своевременно диагностировать данное заболевание и назначить антибактериальную терапию в соответствии с показаниями. При среднетяжелых и тяжелых острых бактериальных риносинуситах, а также резистентности к препаратам первой линии терапии можно рассматривать назначение цефдиторен пивоксила как препарата второй или третьей линии в связи с его высокой активностью к большинству возбудителей ОБРС и удобным способом приема.



Поступила / Received 28.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 13.03.2021

Принята в печать / Accepted 16.06.2021

Список литературы

- 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(2 Suppl.):S1–S39. <https://doi.org/10.1177/0194599815572097>.
- Esposito S., Marchisio P., Tenconi R., Tagliaferri L., Albertario G., Patria M.F., Principi N. Diagnosis of acute rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(22 Suppl.):17–19. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2012.01319.x>.
- Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Острый риносинусит: диагностика и лечение. *Consilium Medicum.* 2018;20(3):58–60. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostroy-rinosinit-diagnostika-i-lechenie>.
- Smith S.S., Ference E.H., Evans C.T., Tan B.K., Kern R.C., Chandra R.K. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2015;125(1):57–69. <https://doi.org/10.1002/lary.24709>.
- Loftus P.A., Lin J., Tabae A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(3):328–333. <https://doi.org/10.1002/alar.21658>.
- 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;29(Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Lemiere M.B., van Driel M.L., Merenstein D., Liira H., Mäkelä M., De Sutter A.I.M. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD006089. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076918>.
- Еремич С.А., Рязанцев С.В., Коноплев О.И. Рациональный выбор антибактериального препарата для терапии ЛОР-органов в амбулаторной практике. *Медицинский совет.* 2018;(20):8–12. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-8-12>.
- Кочетков П.А., Фатьянова Е.И. Острый риносинусит: современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет.* 2017;(8):130–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-130-136>.
- Desrosiers M. Diagnosis and management of acute rhinosinusitis. *Postgrad Med.* 2009;121(3):83–89. <https://doi.org/10.3810/pgm.2009.05.2006>.
- Berg O., Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol.* 1988;105(3–4):343–349. <https://doi.org/10.3109/00016488809097017>.
- Hansen J.G., Højbjerg T., Rosborg J. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. *APMIS.* 2009;117(10):724–729. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2009.02526.x>.
- Autio T.J., Koskenkorva T., Leino T.K., Koivunen P., Alho O.P. Longitudinal analysis of inflammatory biomarkers during acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2017;127(2):55–61. <https://doi.org/10.1002/lary.26344>.
- Ebell M.H., McKay B., Dale A., Guilbault R., Ermiyas Y. Accuracy of signs and symptoms for the diagnosis of acute rhinosinusitis and acute bacterial rhinosinusitis. *Ann Fam Med.* 2019;17(2):164–172. <https://doi.org/10.1370/afm.2354>.
- Franck N., Zehnbach S. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Am Fam Physician.* 2019;100(7):402A–402B. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573155>.
- Pittcher O.B., Kosugi E.M., Sakano E., Mion O., Testa J.R.G., Romano F.R. et al. How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84(3):265–279. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.02.001>.
- Кривопапов А.А. Риносинусит: классификация, эпидемиология, этиология и лечение. *Медицинский совет.* 2016;(6):22–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-22-25>.
- Кривопапов А.А. Осложненные формы острого бактериального риносинусита у взрослых: этиология, патогенетические принципы и организация лечения. *Медицинский совет.* 2015;(4):20–25. Режим доступа: <https://med-sovet.pro/jour/article/view/148>.
- Carr T.F. Complications of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(4):241–245. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4322>.
- Jaume F., Valls-Mateus M., Mullol J. Common Cold and Acute Rhinosinusitis: Up-to-Date Management in 2020. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(7):28. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00917-5>.
- Кривопапов А.А., Смирнов А.П. Применение рокситромицина в терапии острых бактериальных риносинуситов. *Медицинский совет.* 2018;(21):61–65. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-61-65>.
- Рязанцев С.В., Хамгушкева Н.Н., Еремич С.А. Антибактериальная терапия острого риносинусита препаратом Цефдиторен. *Медицинский совет.* 2017;(8):50–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-50-52>.
- Felmingham D., Reinert R.R., Hirakata Y., Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother.* 2002;(50 Suppl.):25–37. <https://doi.org/10.1093/jac/45.4.25>.
- Hadley J.A., Pfaller M.A. Oral β-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57(3):47–54. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.018>.
- Sahm D.F., Benninger M.S., Evangelista A.T., Yee Y.C., Thornsberry C., Brown N.P. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001–2005). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(3):385–389. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.09.016>.
- Fenoll A., Granizo J.J., Aguilar L., Giménez M.J., Aragonese-Fenoll L., Hanquet G. et al. Temporal trends of invasive streptococcus pneumoniae serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol.* 2009;47(4):1012–1020. <https://doi.org/10.1128/JCM.01454-08>.
- Fenoll A., Aguilar L., Vicioso M.D., Gimenez M.J., Robledo O., Granizo J.J. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997–2009. *BMC Infect Dis.* 2011;11:239. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-239>.
- Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. *Антибиотики и химиотерапия.* 2015;60(1–2):10–18. Режим доступа: <https://antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/582>.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2010;12(4):329–341. Режим доступа: <https://antibiotic-save.ru/files/pdf/antibiotic-resistance-streptococcus-pneumoniae.pdf>.
- Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J.C., Hicks L.A. et al. Executive Summary: IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):1041–1045. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1043>.

31. Gotoh K., Qin L., Watanabe K., Anh D.D., Huong P.L.T., Anh N.T.H. et al. Prevalence of Haemophilus influenzae with resistant genes isolated from young children with acute lower respiratory tract infections in Nha Trang, Vietnam. *J Infect Chemother.* 2008;14(5):349–353. <https://doi.org/10.1007/s10156-008-0632-1>.
32. Bae S., Lee J., Lee J., Kim E., Lee S., Yu J., Kang Y. Antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae respiratory tract isolates in Korea: Results of a nationwide acute respiratory infections surveillance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):65–71. <https://doi.org/10.1128/AAC.00966-09>.
33. Jacobs M.R., Bajaksouzian S., Zilles A., Lin G., Pankuch G.A., Appelbaum P.C. Susceptibilities of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(8):1901–1908. <https://doi.org/10.1128/aac.43.8.1901>.
34. Белобородов Б.Б. Клинические перспективы применения цефдиторена пивоксила – нового цефалоспоринона 3-й генерации для приема внутрь. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016;21(4):219–225. <https://doi.org/10.17816/EID40921>.
35. Wang L.-M., Qiao X.-L., Ai L., Zhai J.-J., Wang X.-X. Isolation of antimicrobial resistant bacteria in upper respiratory tract infections of patients. *3 Biotech.* 2016;6(2):166. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0473-z>.
36. Козлов Р.С., Дехнич А.В. Цефдиторен пивоксил: клинико-фармакологическая и микробиологическая характеристика. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014;16(2):111–129. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/cefaditoren-pivoksil-kliniko-farmakologicheskaya-i-mikrobiologicheskaya-harakteristika>.
37. Wellington K., Curran M.P. Cefditoren pivoxil: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs.* 2004;64(22):2597–2618. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464220-00009>.
38. Barberán J., Aguilar L., Giménez M.J. Update on the clinical utility and optimal use of cefditoren. *Int J Gen Med.* 2012;5:455–464. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S25989>.
39. José Granizo J., Giménez M.J., Barberán J., Coronel P., Gimeno M., Aguilar L. The efficacy of cefditoren pivoxil in the treatment of lower respiratory tract infections, with a focus on the per-pathogen bacteriologic response in infections caused by Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae: A pooled analysis of seven clinical trials. *Clin Ther.* 2006;28(12):2061–2069. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.12.010>.
40. Poachanukoon O., Kitcharoensakul M. Efficacy of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: A randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Clin Ther.* 2008;30(10):1870–1879. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.10.001>.
41. Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Жарких М.А. Изучение эффективности и безопасности нового цефалоспоринового антибиотика при лечении острого бактериального риносинусита. *Вестник оториноларингологии.* 2016;6:73–77. <https://doi.org/10.17116/otorino.201681673-77>.
42. García-de-Lomas J., Lerma M., Cebrián L., Juan-Bañón J.L., Coronel P., Giménez M.J., Aguilar L. Influence of Haemophilus influenzae β -lactamase production and/or ftsI gene mutations on in vitro activity of and susceptibility rates to aminopenicillins and second- and third-generation cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30(2):190–192. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.02.014>.
43. Sánchez Artola B., Barberán J. Cefditoren: una realidad para el tratamiento de las infecciones comunitarias [Cefditoren: a reality for the treatment of community infections]. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(6):407–412. (Spanish). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29199418/>.
44. Gracia M., Díaz C., Coronel P., Gimeno M., García-Rodas R., Rodríguez-Cerrato V. et al. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pyogenes in Central, Eastern, and Baltic European Countries, 2005 to 2006: the cefditoren surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(1):52–56. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.12.018>.
45. Yang Q., Xu Y., Chen M., Wang H., Sun H., Hu Y. et al. In vitro activity of cefditoren and other comparators against Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis causing community-acquired respiratory tract infections in China. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(2):187–191. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.03.005>.
46. Giménez M., Aguilar L., Granizo J.J. Revisiting cefditoren for the treatment of community-acquired infections caused by human-adapted respiratory pathogens in adults. *Multidiscip Respir Med.* 2018;13:40. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0152-5>.
47. Soriano F., Giménez M.-J., Aguilar L. Cefditoren in upper and lower community-acquired respiratory tract infections. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:85–94. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S9499>.
48. Yamada M., Watanabe T., Miyara T., Baba N., Saito J., Takeuchi Y., Ohsawa F. Crystal structure of cefditoren complexed with Streptococcus pneumoniae penicillin-binding protein 2X: Structural basis for its high antimicrobial activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(11):3902–3907. <https://doi.org/10.1128/AAC.00743-07>.
49. Alou L., Giménez M.J., Sevillano D., Aguilar L., González N., Echeverría O. et al. Are β -lactam breakpoints adequate to define non-susceptibility for all Haemophilus influenzae resistance phenotypes from a pharmacodynamic point of view? *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(4):652–657. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm015>.
50. Brogard J.M., Comte F. Pharmacokinetics of the new cephalosporins. *Antibiot Chemother.* 1981;31:145–210. <https://doi.org/10.1159/000400133>.
51. Biedenbach D.J., Jones R.N. Update of cefditoren activity tested against community-acquired pathogens associated with infections of the respiratory tract and skin and skin structures, including recent pharmacodynamic considerations. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(2):202–212. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.017>.

References

1. 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(2 Suppl):S1–S39. <https://doi.org/10.1177/0149459815572097>.
2. Esposito S., Marchisio P., Tenconi R., Tagliaferri L., Albertario G., Patria M.F., Principi N. Diagnosis of acute rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(2 Suppl):17–19. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2012.01519.x>.
3. Derbeneva M.L., Guseva A.L. Acute rhinosinusitis: diagnosis and treatment. *Consilium Medicum.* 2018;20(3):58–60. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostroy-rhinosinusit-diagnostika-i-lechenie>.
4. Smith S.S., Ference E.H., Evans C.T., Tan B.K., Kern R.C., Chandra R.K. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2015;125(1):57–69. <https://doi.org/10.1002/lary.24709>.
5. Loftus P.A., Lin J., Tabae A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(3):328–333. <https://doi.org/10.1002/alar.21658>.
6. 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;29(Suppl):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
7. Lemiengre M.B., van Driel M.L., Merenstein D., Liira H., Mäkelä M., De Sutter A.I.M. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD006089. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076918>.
8. Eremin S.A., Ryazantsev S.V., Konoplev O.I. Rational choice of antibacterial drug for the treatment of ENT organs in outpatient practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;20(8)–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-8-12>.
9. Kochetkov P.A., Fatyanova E.I. Acute Rhinosinusitis: actual approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;18(8):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-130-136>.
10. Desrosiers M. Diagnosis and management of acute rhinosinusitis. *Postgrad Med.* 2009;121(3):83–89. <https://doi.org/10.3810/pgm.2009.05.2006>.
11. Berg O., Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol.* 1988;105(3–4):343–349. <https://doi.org/10.3109/00016488809097017>.
12. Hansen J.G., Højbjerg T., Rosborg J. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. *APMIS.* 2009;117(10):724–729. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2009.02526.x>.
13. Autio T.J., Koskenkorva T., Leino T.K., Koivunen P., Alho O.P. Longitudinal analysis of inflammatory biomarkers during acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2017;127(2):55–61. <https://doi.org/10.1002/lary.26344>.
14. Ebell M.H., McKay B., Dale A., Guibault R., Ermias Y. Accuracy of signs and symptoms for the diagnosis of acute rhinosinusitis and acute bacterial rhinosinusitis. *Ann Fam Med.* 2019;17(2):164–172. <https://doi.org/10.1370/afm.2354>.
15. Franck N., Zehtabchi S. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Am Fam Physician.* 2019;100(7):402A–402B. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573155>.
16. Plittcher O.B., Kosugi E.M., Sakano E., Mion O., Testa J.R.G., Romano F.R. et al. How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84(3):265–279. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.02.001>.
17. Krivopalov A.A. Rhinosinusitis: classification, epidemiology, etiology and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(6):22–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-22-25>.
18. Krivopalov A.A. Complicated forms of acute bacterial rhinosinusitis in adults: etiology, pathogenetic principles and management. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(4):20–25. (In Russ.) Available at: <https://med-sovet.pro/jour/article/view/148>.
19. Carr T.F. Complications of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(4):241–245. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4322>.
20. Jaume F., Valls-Mateus M., Mullol J. Common Cold and Acute Rhinosinusitis: Up-to-Date Management in 2020. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(7):28. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00917-5>.
21. Krivopalov A.A., Smirnov A.P. The use of roxithromycin in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.*

- 2018;(21):61–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-61-65>.
22. Ryazantsev S.V., Khamgushkeeva N.N., Eremin S.A. Antibacterial therapy of acute rhinosinusitis by cefditoren. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(8):50–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-50-52>.
 23. Felmingham D., Reinert R.R., Hirakata Y., Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother*. 2002;(50 Suppl.): 25–37. <https://doi.org/10.1093/jac/ckf808>.
 24. Hadley J.A., Pfäler M.A. Oral β -lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(3):47–54. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.018>.
 25. Sahm D.F., Benninger M.S., Evangelista A.T., Yee Y.C., Thornsberry C., Brown N.P. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001–2005). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(3):385–389. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.09.016>.
 26. Fenoll A., Granizo J.J., Aguilar L., Giménez M.J., Aragoneses-Fenoll L., Hanquet G. et al. Temporal trends of invasive streptococcus pneumoniae serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47(4):1012–1020. <https://doi.org/10.1128/JCM.01454-08>.
 27. Fenoll A., Aguilar L., Vicioso M.D., Gimenez M.J., Robledo O., Granizo J.J. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997–2009. *BMC Infect Dis*. 2011;11:239. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-239>.
 28. Kalinogorskaya O.S., Belanov S.S., Volkova M.O., Gostev V.V., Sidorenko S.V. Antibiotic Resistance and Serotype Pattern of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Children in St. Petersburg in 2010–2013. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2015;60(1–2):10–18. (In Russ.) Available at: <https://antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/582>.
 29. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Kretchikova O.I., Ivanchik N.V. Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over the 1999–2009: Results of Multicenter Prospective Study PEHASus. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;12(4):329–341. (In Russ.) Available at: <https://antibiotic-save.ru/files/pdf/antibiotic-resistance-streptococcus-pneumoniae.pdf>.
 30. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J.C., Hicks L.A. et al. Executive Summary: IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):1041–1045. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1043>.
 31. Gotoh K., Qin L., Watanabe K., Anh D.D., Huong P.L.T., Anh N.T.H. et al. Prevalence of *Haemophilus influenzae* with resistant genes isolated from young children with acute lower respiratory tract infections in Nha Trang, Vietnam. *J Infect Chemother*. 2008;14(5):349–353. <https://doi.org/10.1007/s10156-008-0632-1>.
 32. Bae S., Lee J., Lee J., Kim E., Lee S., Yu J., Kang Y. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Korea: Results of a nationwide acute respiratory infections surveillance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1):65–71. <https://doi.org/10.1128/AAC.00966-09>.
 33. Jacobs M.R., Bajaksouzian S., Zilles A., Lin G., Pankuch G.A., Appelbaum P.C. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(8):1901–1908. <https://doi.org/10.1128/aac.43.8.1901>.
 34. Beloborodov V.B. Clinical perspectives of Cefditoren pivoxil – new oral third generation cephalosporin. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiol Infect Disease*. 2016;21(4):219–225. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/EID40921>.
 35. Wang L.-M., Qiao X.-L., Ai L., Zhai J.-J., Wang X.-X. Isolation of antimicrobial resistant bacteria in upper respiratory tract infections of patients. *3 Biotech*. 2016;6(2):166. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0473-z>.
 36. Kozlov R.S., Dekhnich A.V. Cefditoren Pivoxil: Clinical, Pharmacological, and Microbiological Aspects. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;16(2):111–129. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsefditoren-pivoksil-kliniko-farmakologicheskaya-i-mikrobiologicheskaya-harakteristika>.
 37. Wellington K., Curran M.P. Cefditoren pivoxil: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 2004;64(22):2597–2618. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464220-00009>.
 38. Barberán J., Aguilar L., Giménez M.J. Update on the clinical utility and optimal use of cefditoren. *Int J Gen Med*. 2012;5:455–464. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S25989>.
 39. José Granizo J., Giménez M.J., Barberán J., Coronel P., Gimeno M., Aguilar L. The efficacy of cefditoren pivoxil in the treatment of lower respiratory tract infections, with a focus on the per-pathogen bacteriologic response in infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: A pooled analysis of seven clinical trials. *Clin Ther*. 2006;28(12):2061–2069. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.12.010>.
 40. Poachanukoon O., Kitcharoensakul M. Efficacy of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: A randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Clin Ther*. 2008;30(10):1870–1879. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.10.001>.
 41. Savlevich E.L., Kozlov V.S., Zharkikh M.A. A study of the efficacy and safety of new cephalosporin in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;6:73–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino2016181673-77>.
 42. García-de-Lomas J., Lerma M., Cebrián L., Juan-Bañón J.L., Coronel P., Giménez M.J., Aguilar L. Influence of *Haemophilus influenzae* β -lactamase production and/or *ftsI* gene mutations on in vitro activity of and susceptibility rates to aminopenicillins and second- and third-generation cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(2):190–192. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.02.014>.
 43. Sánchez Artola B., Barberán J. Cefditoren: una realidad para el tratamiento de las infecciones comunitarias [Cefditoren: a reality for the treatment of community infections]. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(6):407–412. (Spanish). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29199418/>.
 44. Gracia M., Díaz C., Coronel P., Gimeno M., García-Rodas R., Rodríguez-Cerrato V. et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pyogenes* in Central, Eastern, and Baltic European Countries, 2005 to 2006: the cefditoren surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(1):52–56. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.12.018>.
 45. Yang Q., Xu Y., Chen M., Wang H., Sun H., Hu Y. et al. In vitro activity of cefditoren and other comparators against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* causing community-acquired respiratory tract infections in China. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(2):187–191. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.03.005>.
 46. Giménez M., Aguilar L., Granizo J.J. Revisiting cefditoren for the treatment of community-acquired infections caused by human-adapted respiratory pathogens in adults. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13:40. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0152-5>.
 47. Soriano F., Giménez M.-J., Aguilar L. Cefditoren in upper and lower community-acquired respiratory tract infections. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:85–94. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S9499>.
 48. Yamada M., Watanabe T., Miyara T., Baba N., Saito J., Takeuchi Y., Ohsawa F. Crystal structure of cefditoren complexed with *Streptococcus pneumoniae* penicillin-binding protein 2X: Structural basis for its high antimicrobial activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(11):3902–3907. <https://doi.org/10.1128/AAC.00743-07>.
 49. Alou L., Giménez M.J., Sevillano D., Aguilar L., González N., Echeverría O. et al. Are β -lactam breakpoints adequate to define non-susceptibility for all *Haemophilus influenzae* resistance phenotypes from a pharmacodynamic point of view? *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(4):652–657. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm015>.
 50. Brogard J.M., Comte F. Pharmacokinetics of the new cephalosporins. *Antibiot Chemother*. 1981;31:145–210. <https://doi.org/10.1159/000400133>.
 51. Biedenbach D.J., Jones R.N. Update of cefditoren activity tested against community-acquired pathogens associated with infections of the respiratory tract and skin and skin structures, including recent pharmacodynamic considerations. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(2):202–212. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.017>.

Информация об авторах:

Старостина Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, 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; starostina_sv@inbox.ru

Сивохин Дмитрий Алексеевич, 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; dr.sivokhin@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana V. Starostina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; starostina_sv@inbox.ru

Dmitrii A. Sivokhin, Clinical Resident of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; dr.sivokhin@gmail.com

Хирургия доброкачественных и опухолеподобных образований гортани с использованием полупроводникового лазера 445 нм: послеоперационное ведение

А.А. Кривопалов, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, krivopalov@list.ru

П.А. Шамкина✉, <https://orcid.org/0000-0003-4595-365X>, p.s.ent@bk.ru

Ю.Е. Степанова, <https://orcid.org/0000-0003-1502-6337>, julia.stepanov@yandex.ru

Е.Е. Корень, <https://orcid.org/0000-0001-8676-3946>, ekoren@yandex.ru

Т.В. Готовяхина, <https://orcid.org/0000-0002-8477-9503>, gotovyakhina@rambler.ru

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

Резюме

Введение. В настоящее время отмечается высокая распространенность доброкачественных и опухолеподобных образований гортани (до 55–70%). Возможности хирургических вариантов лечения данной патологии весьма обширны. Среди высокотехнологичных методов лечения все более популярными становятся лазерные технологии. Однако не менее важное значение имеет комплексное послеоперационное ведение данных пациентов.

Цель исследования – оценить течение послеоперационного периода у пациентов, перенесших удаление доброкачественных и опухолеподобных образований гортани с применением полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм.

Материал и методы. На базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи с февраля по июнь 2021 г. было обследовано и пролечено 20 пациентов с опухолеподобными и доброкачественными образованиями гортани: 6 женщин и 14 мужчин в возрасте от 24 до 67 лет. Всем пациентам было проведено удаление образования гортани при прямой опорной микроларингоскопии с применением нового полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм при работе в атмосфере инертного газа (интраоперационная подача гелия). После хирургического лечения пациенты соблюдали голосовой покой, получали противоотечную, антибактериальную терапию, ингаляции с противовоспалительными растворами, а также препарат Гомеовокс® по схеме.

Заключение. Методика удаления доброкачественных и опухолеподобных образований гортани с применением полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм доказала свою безопасность и эффективность. По результатам видеоларингоскопии, акустического анализа голоса и опросника «Индекс изменения голоса–30» было отмечено восстановление функций гортани в среднем в течение 14 дней. Включение препарата Гомеовокс® в комплексное лечение в послеоперационном периоде благоприятно отразилось на восстановлении фонаторной функции.

Ключевые слова: доброкачественные новообразования гортани, фонохирургия, фотоангиолизитический лазер, полупроводниковый лазер с длиной волны 445 нм, послеоперационное лечение

Для цитирования: Кривопалов А.А., Шамкина П.А., Степанова Ю.Е., Корень Е.Е., Готовяхина Т.В. Хирургия доброкачественных и опухолеподобных образований гортани с использованием полупроводникового лазера 445 нм: послеоперационное ведение. *Медицинский совет*. 2021;(18):178–183. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-178-183>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Endolaryngeal surgery of benign vocal fold lesions with a 445 nm semiconductor laser: postoperative management

Aleksandr A. Krivopalov, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, krivopalov@list.ru

Polina A. Shamkina✉, <https://orcid.org/0000-0003-4595-365X>, p.s.ent@bk.ru

Julia E. Stepanova, <https://orcid.org/0000-0003-1502-6337>, julia.stepanov@yandex.ru

Elena E. Koren, <https://orcid.org/0000-0001-8676-3946>,

Tatyana V. Gotovyakhina, <https://orcid.org/0000-0002-8477-9503>, gotovyakhina@rambler.ru

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

Abstract

Introduction. Today the high prevalence of benign vocal fold lesions is shown (up to 55–70%). The possibilities of surgical management of this pathology are very extensive. Laser technologies are becoming more and more popular among high-tech treatment methods. However the comprehensive postoperative management of these patients is equally important.

The aim of the study was to assess the features of the postoperative period in patients undergoing the endolaryngeal surgery using a semiconductor laser with a wavelength of 445 nm.

Material and methods. On the basis of Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech from February to June 2021 20 patients with benign vocal fold lesions 6 women and 14 men from 24 to 67 years old were examined and treated. All the patients underwent endolaryngeal surgery with direct microlaryngoscopy using a new semiconductor 445 nm laser in an inert gas atmosphere (intraoperative helium supply). After surgical treatment, the patients observed vocal rest, received antiinflammatory, antibacterial therapy, inhalations, as well as the drug Homeovox® according to the standard scheme.

Conclusion. Endolaryngeal surgery with the removing of benign vocal fold lesions using a semiconductor laser with a wavelength of 445 nm has been proven to be safe and effective. According to the results of video laryngostroboscopy, acoustic analysis of the voice (the questionnaire "Voice handicap index-30") it was noted that the laryngeal functions were restored in a short time. The inclusion of Homeovox® in the complex postoperative treatment had a favorable effect on the restoration of the phonatory function.

Keywords: benign vocal fold lesions, phonosurgery, benign vocal fold lesions, endolaryngeal surgery, phonosurgery, 445 nm semiconductor laser, blue laser, photoangiolytic laser, 445 nm semiconductor laser, postoperative management

For citation: Krivopalov A.A., Shamkina P.A., Stepanova Yu.E., Koren E.E., Gotovyakhina T.V. Endolaryngeal surgery of benign vocal fold lesions with a 445 nm semiconductor laser: postoperative management. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(18):178–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-178-183>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Патология гортани занимает существенное место в общей структуре заболеваний верхних дыхательных путей [1, 2]. По данным литературы распространенность доброкачественных и опухолеподобных заболеваний гортани составляет до 55–70% [2, 3].

Лечение доброкачественных и опухолеподобных заболеваний гортани чаще комплексное, включающее консервативную терапию, фонопедию, физиотерапию [1, 2, 4, 5]. Показанием к операции является отсутствие положительного результата от медикаментозной терапии, заведомо неэффективная консервативной терапии [2, 5–8].

Хирургическое лечение, позволяющее обеспечить пациенту восстановление дыхательной функции, сохранение голосовой, защитной функции гортани, в настоящее время является методом выбора. Используют различные варианты удаления опухолеподобных образований с использованием высокотехнологичных методов: криохирургия, холодноплазменная и аргон-плазменная коагуляция, электрохирургические и лазерные методики [2, 9, 10]. Среди них применение лазерных технологий является одним из наиболее распространенных методов [11, 12]. Сегодня в хирургии гортани активно используется фотоангиолизическая лазерная хирургия. Данная группа лазеров обладает высокими коагуляционными свойствами, позволяющими воздействовать на поверхностные кровеносные сосуды, не затрагивая периваскулярные ткани [13, 14].

Абсолютно новым лазером, относящимся к группе фотоангиолизических, является полупроводниковый «синий» лазер с длиной волны 445 нм, который помимо высокого гемостатического эффекта позволяет совершить разрез тканей без возникновения обширной зоны термического повреждения окружающих тканей [15–17]. Работа с данным лазером возможна в атмосфере инертного газа (интраоперационная подача гелия), что минимизирует эффект карбонизации биологической ткани ввиду отсутствия в операционном поле кислорода. Данная

методика позволяет уменьшить термическое повреждение здоровых тканей, подлежащих операционному полю [15, 18, 19]. Однако лечение пациента с хирургической патологией гортани не заканчивается на выполнении операции. Важную роль в лечении дисфонии у таких пациентов играет назначаемое консервативное, физиотерапевтическое, фонопедическое лечение в послеоперационном периоде [2–4, 8, 9].

К препаратам, имеющим официальные показания к применению при нарушениях голоса, относится Гомеовокс® – современный гомеопатический препарат, зарегистрированный в Государственном реестре лекарственных средств¹. Включение препарата Гомеовокс® в комплексную терапию при патологии гортани обусловлено его противовоспалительным и муколитическим эффектом [20, 21]. Безопасность и эффективность применения данного препарата доказана российскими исследованиями [22–25].

В 2017 г. на базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи проводилось исследование по изучению эффективности применения препарата Гомеовокс® в лечении мягких узелков голосовых складок у профессионалов голоса. В группе исследования пациенты получали традиционную терапию совместно с препаратом Гомеовокс®, в группе сравнения – только традиционную. По данным видеоэндостробоскопии гортани на 5-й день и 10-й день лечения было отмечено более быстрое уменьшение клинических проявлений в группе исследования по сравнению с группой сравнения. По результатам акустического анализа (индекс мягкости фонации) были выявлены статистически значимые различия по динамике лечения между группами на 5-й и 10-й день исследования, что свидетельствовало о более быстром восстановлении акустических показателей в группе исследования ($p < 0,05$). Таким образом, включение препарата Гомеовокс® в комплексное лечение пациентов с мягкими узелками голосовых складок привело к более быстрому восстановлению

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rlsminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7654a38d-e2bb-4868-a771-da457ea4de4a&t=.

голосовой функции по сравнению с пациентами, получавшими только традиционную терапию [25].

В исследовании применения комплексного препарата Гомеовокс® для лечения дисфонии у детей с узелками голосовых складок на фоне приема препарата была отмечена положительная клиническая динамика: улучшение или нормализация ларингоскопической картины, практически полное купирование симптомов к 7-му дню приема препарата. Также было отмечено улучшение качества голоса у детей с узелками через месяц после начала терапии. Важным преимуществом использования данного препарата является отсутствие негативного влияния на голосовую функцию, а также наличие в официальных показаниях лечения расстройств голоса [23].

Однако несмотря на широкое применение данного препарата в фонитарической практике, мы не нашли исследований, оценивающих эффективность и безопасность препарата Гомеовокс® в комплексной терапии дисфоний у пациентов после хирургического удаления образований гортани.

Целью исследования стала оценка течения послеоперационного периода у пациентов, перенесших удаление доброкачественных и опухолеподобных образований гортани с применением полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи с февраля по июнь 2021 г. было обследовано и пролечено 20 пациентов с опухолеподобными/доброкачественными образованиями гортани: 6 женщин и 14 мужчин в возрасте от 24 до 67 лет. Медиана возраста составила $42,5 \pm 13,86$ года. Всем пациентам было проведено удаление образования гортани при прямой опорной микроларингоскопии. Нами предложена методика микрохирургического удаления образований гортани с применением нового полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм при работе в атмосфере инертного газа (интраоперационная подача гелия).

Оперативное вмешательство проводилось под эндотрахеальным наркозом при прямой опорной микроларингоскопии. Первым этапом проводилась превентивная коагуляция кровеносных сосудов голосовых складок с использованием полупроводникового лазера 445 нм. Вторым этапом проводилась резекция/энуклеация образования с помощью лазера с последующей пластикой места резекции собственной слизистой оболочкой.

Клиническое обследование предполагало сбор жалоб пациентов, анамнеза заболевания и жизни, общеклиническое исследование, стандартный предоперационный осмотр, видеостробоскопическое исследование гортани, акустический анализ голоса, заполнение пациентом опросника о нарушении голоса.

Всем пациентам проводилась видеоларингостробоскопия (ларингостробоскоп PULSAR II, KARL STORZ), позволяющая оценить амплитуду движений голосовых

складок, регулярность колебаний, смещение слизистой оболочки по свободному краю голосовых складок. Исследование проводилось до хирургического лечения, на 1-й, 5-й, 10-й и 14-й день лечения. Для оценки фонаторных колебаний использовали разработанную балльную систему оценки клинических признаков воспаления [1]: 0 баллов – отсутствие воспалительных явлений, колебания голосовых складок симметричные, регулярные, слизистая волна хорошо выражена; 1 балл – незначительные воспаления, гиперемия и отек слизистой оболочки гортани, колебания симметричные, регулярные, слизистая волна не изменена; 2 балла – умеренные воспаления, гиперемия и отек слизистой оболочки гортани, наличие/отсутствие тонкого фибринового налета, колебания асимметричные, нерегулярные, слизистая волна уменьшена; 3 балла – выраженные воспаления, гиперемия и отек слизистой оболочки гортани, формирование плотного фибринового налета, колебания асимметричные, нерегулярные, слизистая волна отсутствует.

Всем пациентам проводили акустический анализ голоса до оперативного лечения, через 10 дней после операции и через 1 мес. после операции. Мультипараметрическое акустическое исследование голоса проводили с помощью компьютерной программы Multi-Dimensional Voice Program (США). При акустическом анализе голоса определяли частоту основного тона (F0), нестабильность голоса по частоте (Jitter, %) и амплитуде (Shimmer, %), соотношение шумовых и гармонических компонентов (HNR).

Для оценки и контроля жалоб пациентов использовали опросник «Индекс изменения голоса-30» (Voice Handicap Index (VHI)-30), включающий 30 вопросов о нарушении голоса, касающихся функциональных, физических и эмоциональных аспектов жизни. В зависимости от частоты появления фонаторных изменений степень выраженности определяют по пятибалльной шкале от 0 до 4, где 0 – никогда, 1 – почти никогда, 2 – иногда, 3 – почти всегда, 4 – всегда. Пациенты заполняли анкету до оперативного лечения, спустя 10 дней после оперативного лечения и спустя 1 мес. после лечения. Статистическая обработка данных выполнена с помощью непараметрического параметра U-критерий Манна – Уитни.

После хирургического лечения пациенты соблюдали голосовой покой в течение 7 дней, получали противоотечную, антибактериальную терапию, ингаляции с противовоспалительными растворами, а также препарат Гомеовокс® по схеме: 2 таблетки каждый час (до 12 раз в сутки первые 3 дня), с 4-х суток – по 2 таблетки 5 раз в день в течение 7 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным гистологии у 13 пациентов (65%) был верифицирован диагноз полип голосовой складки, у 3 пациентов (15%) – киста, у 2 пациентов (10%) – отек Рейнке-Гайека, у 1 пациента (5%) – гранулема, у 1 пациента (5%) – папиллома.

В раннем послеоперационном периоде ведущими жалобами были слабый дискомфорт при глотании, связан-

ный с установкой клинка ларингоскопа в ходе операции, в течение 1–2 дней данные жалобы нивелировались.

По результатам анкетирования в дооперационном периоде общий балл VHI-30 варьировался от 12 до 105 баллов и в среднем составил $55,59 \pm 29,56$ баллов. Через 2 недели после операции было отмечено субъективное улучшение качества голоса: баллы распределялись от 1 до 45, средний балл составил $16,82 \pm 12,67$ баллов (значимый регресс был отмечен по всем трем шкалам оценки). Спустя 1 месяц после операции средний балл VHI составил $6,59 \pm 7,95$ баллов. Различия результатов VHI после хирургического лечения в сравнении с данными дооперационного обследования оказались статистически значимы ($p < 0,05$). Таким образом, по результатам анкетирования на фоне проведенного оперативного лечения и консервативной терапии в послеоперационном периоде был отмечен быстрый регресс симптомов в короткие сроки (табл. 1).

По данным видеоэндоскопии гортани у больных на первый день послеоперационного периода выраженность воспалительных явлений составила $1,52 \pm 0,68$ балла. К 5-му дню лечения воспалительные явления в группе исследования уменьшились до $1,00 \pm 0,45$ балла. К 10-му дню было отмечено уменьшение реактивных явлений со стороны гортани до $0,33 \pm 0,48$ балла. На 14-й день у всех пациентов, кроме 2-х пациентов с отеком Рейнке-Гайека, было отмечено отсутствие воспалительных процессов слизистой, что составило $0,09 \pm 0,30$ балла. Таким образом, купирование послеоперационных реактивных явлений у пациентов с полипами, кистами гортани, единичными папилломами наблюдалось преимущественно в течение 10–14 дней. У пациентов с двусторонним отеком Рейнке-Гайека воспалительные изменения в гортани сохранялись в течение 3 нед.

После нормализации эндоскопической картины гортани 18 (90%) из прооперированных пациентов прошли курс фонопедических занятий с положительным эффектом. 2 пациента (10%) отказались от фонопедического лечения, т. к. голос их полностью устраивал, и по данным компьютерного анализа голоса была отмечена нормализация акустических показателей.

По результатам акустического анализа голоса у всех пациентов на дооперационном этапе было отмечено изменение частоты основного тона, при этом спустя 10 дней после операции изменение ЧОТ по сравнению с исходной составило 21 Гц и 48 Гц, а спустя 1 месяц – 27 Гц и 61 Гц у мужчин и женщин соответственно. При сравнении дооперационного уровня и результатов лечения через 10 дней было определено, что значение Jitter уменьшилось в среднем на 1,74, а через 1 месяц – на 1,86. Значение Shimmer уменьшилось в среднем на 3,41 на 10-е сутки, на 4,23 – через 1 месяц. Значение параметра NHR изменилось на 0,08 и на 0,25 спустя 10 дней и 1 месяц после операции соответственно. На 10-й день наблюдения были выявлены статистически значимые различия по сравнению с первичными данными ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о быстром вос-

● **Таблица 1.** Результаты опросника VHI-30 до операции, через 14 дней после операции и через 1 месяц после операции

● **Table 1.** Results of the VHI-30 questionnaire before surgery, 14 days after surgery and 1 month after surgery

Параметры	До операции	Через 14 дней п/о	Через 1 месяц п/о
Функциональная оценка	$15,22 \pm 9,74$	$3,82 \pm 3,63$	$1,04 \pm 2,06$
Физическая оценка	$24,82 \pm 9,05$	$8,91 \pm 5,83$	$4,09 \pm 4,01$
Эмоциональная оценка	$15,55 \pm 13,49$	$4,09 \pm 5,17$	$1,45 \pm 3,13$
Общая оценка	$55,59 \pm 29,56$	$16,82 \pm 12,67$	$6,59 \pm 7,95$

● **Таблица 2.** Результаты акустического анализа голоса до операции, через 10 дней после операции и через 1 месяц после операции

● **Table 2.** Results of acoustic voice analysis before surgery, 10 days after surgery and 1 month after surgery

	До лечения	Через 10 дней	Через 1 месяц
ЧОТ, Гц	$109,70 \pm 13,12$ муж.	$130,16 \pm 11,22$	$136,14 \pm 15,12$
	$169,20 \pm 15,01$ жен.	$217,11 \pm 19,23$	$230,15 \pm 16,98$
Jitter, %	$2,63 \pm 0,80$	$0,89 \pm 0,26$	$0,77 \pm 0,15$
Shimmer, %	$6,86 \pm 1,23$	$3,45 \pm 2,05$	$2,63 \pm 0,59$
NHR	$0,25 \pm 0,22$	$0,17 \pm 0,04$	$0,091 \pm 0,01$

становлении ряда акустических показателей у пациентов после удаления доброкачественных и опухолеподобных образований гортани (табл. 2).

По данным динамического наблюдения пациентов в отдаленном послеоперационном периоде (3–6 мес.) рецидивов заболевания ни в одном случае отмечено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для удаления доброкачественных и опухолеподобных образований гортани можно с успехом применять полупроводниковый лазер с длиной волны 445 нм, обладающий высокими коагуляционным и резекционным свойствами. Данная методика доказала свою безопасность и эффективность.

По данным объективного и субъективного анализа эндоскопическое и функциональное восстановление гортани отмечалось в короткие сроки. Включение препарата Гомеовокс® в комплексное лечение пациентов после хирургического удаления опухолеподобных и доброкачественных образований гортани благоприятно отражалось на быстром восстановлении фонаторной функции, что подтверждает его хороший профиль эффективности и безопасности.



Поступила / Received 05.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2021
Принята в печать / Accepted 01.10.2021

Список литературы

1. Степанова Ю.Е., Готовыхина Т.В., Махоткина Н.Н. Важность своевременной диагностики заболеваний гортани при первичном осмотре врачом-оториноларингологом. *Медицинский совет*. 2018;(20):58–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-58-64>.
2. Дайхес Н.А., Нажмудинов И.И., Гусейнов И.Г., Романенко С.Г. *Доброкачественные и предраковые заболевания гортани: клинические рекомендации*. М.; 2014. 15 с. Режим доступа: <http://xn--80axcgks.xn--p1ai/files/%D0%94%D0%BE%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%87%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%B8%20%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B5%20%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F%20%D0%B3%D0%BE%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B8.pdf>.
3. Нажмудинов И.И., Серебрякова И.Ю., Магомедова К.М., Давудова Б.Х., Гусейнов И.Г., Абдуллаев Б.З., Хоранова М.Ю. Применение современных технологий в лечении предраковых заболеваний гортани. *Вестник оториноларингологии*. 2018;(5):45–48. <https://doi.org/10.17116/otorino2018305145>.
4. Филатова Е.А. Качество жизни при нарушениях голоса у взрослых. *Российская оториноларингология*. 2012;1(56):174–178. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-pri-narusheniyah-golosa-u-vzroslykh/viewer>.
5. Kraimer K.L., Husain I. Updated Medical and Surgical Treatment for Common Benign Laryngeal Lesions. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(4):745–757. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2019.03.017>.
6. Anis M.M. Correlating laryngoscopic appearance of laryngeal lesions with histopathology. *Laryngoscope*. 2019;129(6):1308–1312. <https://doi.org/10.1002/lary.27585>.
7. Hron T.A., Kavanagh K.R., Murray N. Diagnosis and Treatment of Benign Pediatric Lesions. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(4):657–668. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2019.03.010>.
8. Pickhard A., Reiter R. Benign vocal fold lesions. *Laryngorhinotologie*. 2013;92(05):304–312. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331162>.
9. Naunheim M.R., Carroll T.L. Benign vocal fold lesions: update on nomenclature, cause, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25(6):453–458. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000408>.
10. Avila D.D., D'Ávila J., Góis C., Barretto L. Premalignant laryngeal lesions: twenty-year experience in specialized service. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014;18(4):352–356. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1376431>.
11. Benninger M.S. Laser surgery for nodules and other benign laryngeal lesions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17(6):440–444. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3283317cae>.
12. Geyer M., Ledda G.P., Tan N., Brennan P.A., Puxeddu R. Carbon dioxide laser-assisted phonosurgery for benign glottic lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(1):87–93. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1031-7>.
13. Xie X., Young J., Kost K., McGregor M. KTP 532 nm Laser for Laryngeal Lesions. A Systematic Review. *J Voice*. 2013;27(2):245–249. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2012.11.006>.
14. Ma J., Fang R., Zhen R., Mao W., Wu X., He P., Wei C. A 532-nm KTP Laser for Vocal Fold Polyps: Efficacy and Relative Factors. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(1 suppl):87S–93S. <https://doi.org/10.1177/0145561320946153>.
15. Hess M., Fleischer S. Photoangiolytic Lasers in Laryngology. *Laryngorhinotologie*. 2020;99(09):607–612. <https://doi.org/10.1055/s-1071-0410>.
16. Dikci S., Demirel S., Firat P.G., Yilmaz T., Ceylan O.M., Bağ H.G.G. Comparison of Nd: YAG laser (532 nm green) vs diode laser (810 nm) photocoagulation in the treatment of retinopathy of prematurity: an evaluation in terms of complications. *Lasers Med Sci*. 2020;35(6):1323–1328. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02918-x>.
17. Miller B.K., Abdelhamid A., Karagama Y. Applications of Office-Based 445 nm Blue Laser Transnasal Flexible Laser Surgery: A Case Series and Review of Practice. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(1 Suppl):105S–112S. <https://doi.org/10.1177/0145561320960544>.
18. Hess M., Fleischer S., Ernstberger M. New 445 nm blue laser for laryngeal surgery combines photoangiolytic and cutting properties. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(6):1557–1567. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-4974-8>.
19. Palaia G., Pergolini D., D'Alessandro L., Carletti R., Del Vecchio A., Tenore G. et al. Histological Effects of an Innovative 445 Nm Blue Laser During Oral Soft Tissue Biopsy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2651. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082651>.
20. Радциг Е.Ю., Варавина М.А., Радциг А.Н., Ангелкова В.В. Нарушения голоса у лиц голосоречевых профессий: причины и способы коррекции. *Фарматека*. 2018;(8):79–82. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.8.79-82>.
21. Коваленко Л.П., Иванова Е.А., Лапицкая А.С., Коржова К.В., Журиков Р.В. Исследование алергизирующих свойств и иммуномодулирующего действия лекарственного препарата Гомеовокс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019;(4):45–48. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2019-4-45-48>.
22. Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В., Селькова Е.П. Возможности этиотропной и симптоматической терапии в лечении и профилактике различных форм ларингита у детей на фоне острых респираторных инфекций. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(6):114–119. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i6.502>.
23. Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В. Нарушения голоса в различные периоды его становления: причины и алгоритм ведения пациентов. *РМЖ. Оториноларингология*. 2016;(4):217–220. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Narusheniya_golosa_v_razlichnye_periody_ego_stanovleniya_prichiny_i_algoritm_vedeniya_pacientov/.
24. Карнеева О.В., Рязанцев С.В., Радциг Е.Ю., Ким И.А. *Возможности клинической гомеопатии в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей*. СПб.: Полифорум Групп; 2017. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35406694>.
25. Степанова Ю.Е., Готовыхина Т.В., Корнеев А.А., Корень Е.Е. Комплексное лечение дисфоний у лиц голосоречевых профессий. *Вестник оториноларингологии*. 2017;(3):48–53. <https://doi.org/10.17116/otorino201782348-53>.

References

1. Stepanova Yu.E., Gotovyakina T.V., Makhotkina N.N. Importance of timely diagnosis of diseases of the larynx during initial examination performed by an otorhinolaryngologist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(20):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-58-64>.
2. Daykhes N.A., Nazhmudinov I.I., Guseynov I.G., Romanenko S.G. *Benign and precancerous diseases of the larynx: clinical guidelines*. Moscow; 2014. 15 p. (In Russ.) Available at: <http://xn--80axcgks.xn--p1ai/files/%D0%94%D0%BE%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%87%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%B5%20%D0%B8%20%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B5%20%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F%20%D0%B3%D0%BE%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B8.pdf>.
3. Nazhmudinov I.I., Serebryakova I.Yu., Magomedova K.M., Davudova B.H., Guseynov I.G., Abdullaev B.Z., Khoranova M.Yu. The application of the modern technologies for the treatment of precancerous diseases of the larynx. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;(5):45–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino2018305145>.
4. Filatova E.A. Quality of life in adult with voice disorders. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2012;1(56):174–178. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-pri-narusheniyah-golosa-u-vzroslykh/viewer>.
5. Kraimer K.L., Husain I. Updated Medical and Surgical Treatment for Common Benign Laryngeal Lesions. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(4):745–757. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2019.03.017>.
6. Anis M.M. Correlating laryngoscopic appearance of laryngeal lesions with histopathology. *Laryngoscope*. 2019;129(6):1308–1312. <https://doi.org/10.1002/lary.27585>.
7. Hron T.A., Kavanagh K.R., Murray N. Diagnosis and Treatment of Benign Pediatric Lesions. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(4):657–668. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2019.03.010>.
8. Pickhard A., Reiter R. Benign vocal fold lesions. *Laryngorhinotologie*. 2013;92(05):304–312. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331162>.
9. Naunheim M.R., Carroll T.L. Benign vocal fold lesions: update on nomenclature, cause, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25(6):453–458. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000408>.
10. Avila D.D., D'Ávila J., Góis C., Barretto L. Premalignant laryngeal lesions: twenty-year experience in specialized service. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014;18(4):352–356. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1376431>.
11. Benninger M.S. Laser surgery for nodules and other benign laryngeal lesions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17(6):440–444. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3283317cae>.
12. Geyer M., Ledda G.P., Tan N., Brennan P.A., Puxeddu R. Carbon dioxide laser-assisted phonosurgery for benign glottic lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(1):87–93. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1031-7>.
13. Xie X., Young J., Kost K., McGregor M. KTP 532 nm Laser for Laryngeal Lesions. A Systematic Review. *J Voice*. 2013;27(2):245–249. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2012.11.006>.
14. Ma J., Fang R., Zhen R., Mao W., Wu X., He P., Wei C. A 532-nm KTP Laser for Vocal Fold Polyps: Efficacy and Relative Factors. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(1 suppl):87S–93S. <https://doi.org/10.1177/0145561320946153>.
15. Hess M., Fleischer S. Photoangiolytic Lasers in Laryngology. *Laryngorhinotologie*. 2020;99(09):607–612. (In Germ.) <https://doi.org/10.1055/s-1071-0410>.
16. Dikci S., Demirel S., Firat P.G., Yilmaz T., Ceylan O.M., Bağ H.G.G. Comparison of Nd: YAG laser (532 nm green) vs diode laser (810 nm) photocoagulation in the treatment of retinopathy of prematurity: an evaluation in terms of complications. *Lasers Med Sci*. 2020;35(6):1323–1328. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02918-x>.
17. Miller B.K., Abdelhamid A., Karagama Y. Applications of Office-Based 445 nm Blue Laser Transnasal Flexible Laser Surgery: A Case Series and Review of Practice. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(1 Suppl):105S–112S. <https://doi.org/10.1177/0145561320960544>.
18. Hess M., Fleischer S., Ernstberger M. New 445 nm blue laser for laryngeal surgery combines photoangiolytic and cutting properties. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(6):1557–1567. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-4974-8>.
19. Palaia G., Pergolini D., D'Alessandro L., Carletti R., Del Vecchio A., Tenore G. et al. Histological Effects of an Innovative 445 Nm Blue Laser During Oral Soft Tissue Biopsy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2651. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082651>.
20. Radtsig E.Yu., Varavina M.A., Radtsig A.N., Angelkova V.V. Voice disorders of voices in persons of voice-speech professions: causes and ways of correction. *Pharmateka*. 2018;(8):79–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.8.79-82>.

21. Kovalenko L.P., Ivanova E.A., Lapickaya A.S., Korzhova K.V., Zhurikov R.V. Evaluation of allergenic properties and immunotoxicity of Homeovox. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2019;(4):45–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2019-4-45-48>.
22. Radtsig N.Yu., Ermilova N.V., Selkova E.P. The possibilities of etiotropic and symptomatic treatment in therapy and prophylaxis of different forms of laryngitis in children with acute respiratory infections. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2012;11(6):114–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i6.502>.
23. Radtsig E.Yu., Ermilova N.V. Voice disorders at different stages of its maturation: the causes and patient management. *RMJ. Otorhinolaryngology*. 2016;(4):217–220. (In Russ.). Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Narusheniya_golosa_v_razlichnye_periody_egostanovleniya_prichiny_i_algoritm_vedeniya_pacientov/.
24. Karneeva O.V., Ryazancev S.V., Radtsig E.Yu., Kim I.A. Possibilities of clinical homeopathy in the complex therapy of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract. St Petersburg: Poliforum Group; 2017. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35406694>.
25. Stepanova Yu.E., Gotovyakhina T.V., Korneenkov A.A., Koren E.E. The combined treatment of dysphonia in the subjects engaged in the voice and speech professions. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;(3):48–53. <https://doi.org/10.17116/otorino201782348-53>.

Информация об авторах:

Кривопалов Александр Александрович, д.м.н., старший научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; krivopalov@list.ru

Шамкина Полина Александровна, аспирант отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; p.s.ent@bk.ru

Степанова Юлия Евгеньевна, д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; julia.stepanov@yandex.ru

Корень Елена Евгеньевна, научный сотрудник отдела патофизиологии голоса и речи, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ekoren@yandex.ru

Готовяхина Татьяна Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патофизиологии голоса и речи, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; gotovyakhina@rambler.ru

Information about the authors:

Aleksandr A. Krivopalov, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate of Development Department and Introduction High-technology Treatment Mode, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; krivopalov@list.ru

Polina A. Shamkina, Postgraduate Student of Development Department and Introduction High-technology Treatment Mode, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; p.s.ent@bk.ru

Julia E. Stepanova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Pathophysiology of Voice and Speech, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; julia.stepanov@yandex.ru

Elena E. Koren, Research Officer of the Department of Pathophysiology of Voice and Speech, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; ekoren@yandex.ru

Tatyana V. Gotovyakhina, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Officer of the Department of Pathophysiology of Voice and Speech, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; gotovyakhina@rambler.ru

Методы щадящего хирургического лечения хронического отеочно-полипозного ларингита (болезни Рейнке – Гайека)

Б.З. Абдуллаев^{1✉}, boxich1985@mail.ru, И.И. Нажмудинов¹, Х.Ш. Давудов¹, Т.И. Гаращенко¹, И.Г. Гусейнов¹, М.Ю. Хоранова¹, 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. Патология гортани занимает лидирующее место в общей структуре заболеваний верхних дыхательных путей, хронический отеочно-полипозный ларингит (отек Рейнке – Гайека) составляет 5,5% от всех доброкачественных заболеваний голосовых складок. Основным методом терапии болезни Рейнке – Гайека является хирургическое лечение, заключающееся в удалении избытков слизистой оболочки либо в стриппинге – срывании полоски слизистой щипцами с голосовой складки. Одним из главных принципов хирургии гортани являются максимальное сохранение структур голосовой складки, получение гибкой вибрации мышечно-мембранозной части и слизистой оболочки голосовой складки.

Цель. Повысить эффективность лечения хронического отеочно-полипозного ларингита с использованием CO₂-лазера.

Задачи. Разработать дифференцированный подход к хирургическому лечению хронического отеочно-полипозного ларингита с использованием углекислого лазера.

Материалы и методы. Нами было пролечено 46 пациентов с болезнью Рейнке – Гайека: 35 женщин и 11 мужчин. Возраст больных варьировался от 40 до 67 лет. Предоперационное обследование включало эндоскопический осмотр, ларингостробиоскопию. Определяли тип по классификации Н. Уокекава для выбора дальнейшей хирургической тактики. При II типе проводились разрез слизистой оболочки, аспирация студенистого вещества из пространства Рейнке и укладка слизистой оболочки. При III типе производилось формирование М-образного лоскута для закрытия дефекта.

Результаты. Всем пациентам в предоперационном периоде проводились анкетирование опросником Voice Handicap Index (VHI-30), ларингостробиоскопия, а также определялось время максимальной фонации. В послеоперационном периоде обследование проводилось дважды: через 1 и 3 мес. Отмечаются значительный прирост показателей, увеличение времени максимальной фонации, уменьшение баллов VHI-30.

Заключение. Применение данной методики позволило существенно ускорить восстановление голоса и сократить время нахождения в стационаре при минимальном повреждении структуры слизистой оболочки голосовых складок.

Ключевые слова: отек Рейнке, дисфония, CO₂-лазер, хронический ларингит, Voice Handicap Index (VHI-30), время максимальной фонации

Для цитирования: Абдуллаев Б.З., Нажмудинов И.И., Давудов Х.Ш., Гаращенко Т.И., Гусейнов И.Г., Хоранова М.Ю., Кошель И.В. Методы щадящего хирургического лечения хронического отеочно-полипозного ларингита (болезни Рейнке – Гайека). *Медицинский совет.* 2021;(18):184–191. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-184-191>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Methods of sparing surgical treatment of chronic edematous-polypous laryngitis, edema Reinke

Bashir Z. Abdullaev^{1✉}, boxich1985@mail.ru, Ibragim I. Nazhmudinov¹, Khasan Sh. Davudov¹, Tatiana I. Garashchenko¹, Ismail Kh. Guseynov¹, Marina Yu. Khoranova¹, Ivan V. Koshel²

¹ National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

² Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia

Abstract

Introduction. Laryngeal pathology occupies a leading place in the general structure of diseases of the upper respiratory tract, chronic edematous-polypous laryngitis, Reinke-Gayek edema accounts for 5.5% of all benign diseases of the vocal folds. The main method of treating Reinke-Gayek's disease is surgical treatment, which consists in removing excess mucosa, or "stripping" - tearing a strip of mucosa with forceps from the vocal fold. One of the main principles of laryngeal surgery is the maximum preservation of the structures of the vocal fold, obtaining a flexible vibration of the muscular-membranous part and the mucous membrane of the vocal fold.

Purpose. The purpose of our work is to improve the effectiveness of treatment of chronic edematous-polypous laryngitis using a CO₂ laser.

Tasks. To develop a differentiated approach to the surgical treatment of chronic edematous-polypous laryngitis using a carbon dioxide laser.

Materials and Methods. We treated 46 patients with Reinke-Gayek disease, including 35 women and 11 men. The age of the patients ranged from 40 to 67 years. Preoperative examination included endoscopic examination, laryngostroboscopy. The type was determined according to the classification of H. Yonekawa, for the choice of further surgical tactics. In type II, an incision of the mucosa, aspiration of gelatinous matter from the Reinke space, and laying of the mucosa were performed. With type III, it is made by forming M-shaped flap to close the defect.

Results. All patients in the preoperative period were surveyed with the VOICE HANDICAP INDEX (VHI-30) questionnaire, laryngostroboscopy, and maximum phonation time. In the postoperative period, the examination was performed twice, 1 month after the operation and 3 months after the operation. There is a significant increase in indicators, an increase in the maximum phonation time, a decrease in VHI-30 points.

Conclusion. The use of this technique allowed to significantly accelerate the recovery of the voice, reduce the time spent in the hospital, minimally damaging the structure of the mucous membrane of the vocal folds.

Keywords: edema Reinke, dysphonia, CO2 laser, chronic laryngitis, Voice Handicap Index (VHI-30), maximum phonation time

For citation: Abdullaev B.Z., Nazhmudinov I.I., Davudov Kh.Sh., Garashchenko T.I., Guseynov I.Kh., Khoranova M.Yu., Koshel I.V. Methods of sparing surgical treatment of chronic edematous-polypous laryngitis, edema Reinke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(18):184–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-184-191>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический отечно-полипозный ларингит (болезнь Рейнке – Гайека, хронический отек Рейнке, отек Reinke, полиповидный хордит) обусловлен анатомическими особенностями пространства Рейнке и патогенезом развития данной патологии. Болезнь Рейнке – Гайека характеризуется появлением стойкого, развивающегося постепенно субэпителиального отека как неспецифической реакции голосовых складок на воздействие различных вредных факторов: курения, голосовых нагрузок. Заболевание впервые было описано Reinke в 1897 г. Проявлением патологического процесса является образование подэпителиальных щелевидных пространств, накапливающих богатую протеином жидкость. Пространство Рейнке резко ограничено жесткой фиброзной тканью в передней комиссуре вдоль голосового отростка черпаловидного хряща и книзу от свободного края голосовой складки. Верхняя часть пространства не имеет столь жесткой ограниченности и часто варьируется при отеке, может достигать половины верхней поверхности голосовой складки, распространяться до дна гортанного желудочка и иногда включать нижнюю поверхность вестибулярной складки. Таким образом, распространенность отека Рейнке определяется индивидуально обусловленным развитием одноименного субэпителиального пространства [1–4].

В основе заболевания лежит нарушение местного водного обмена и лимфооттока, которое не позволяет избежать рецидивов заболевания при хирургическом лечении и требует максимально щадящего подхода к анатомическим структурам гортани во избежание таких грозных осложнений, как образование мембраны или рубцовое изменение голосовых складок, что достаточно часто происходит при нарушении целостности эпителия при декорткации голосовых складок в области комиссуры с обеих сторон.

При сравнительном гистологическом исследовании препаратов гортани курильщиков и некурящих приводятся следующие отличительные признаки:

- 1) более толстый эпителий ввиду его усиленной кератинизации и гиперплазии;
- 2) большая степень круглоклеточной инфильтрации;
- 3) несколько больший отек собственного слоя слизистой оболочки;
- 4) выраженная метаплазия вестибулярных складок и подскладочного эпителия слизистой оболочки нижнего отдела гортани.

В результате длительного воздействия перечисленных вредных факторов нарушается трофика тканей, изменяется их реактивность, развивается дистрофический процесс [5–8].

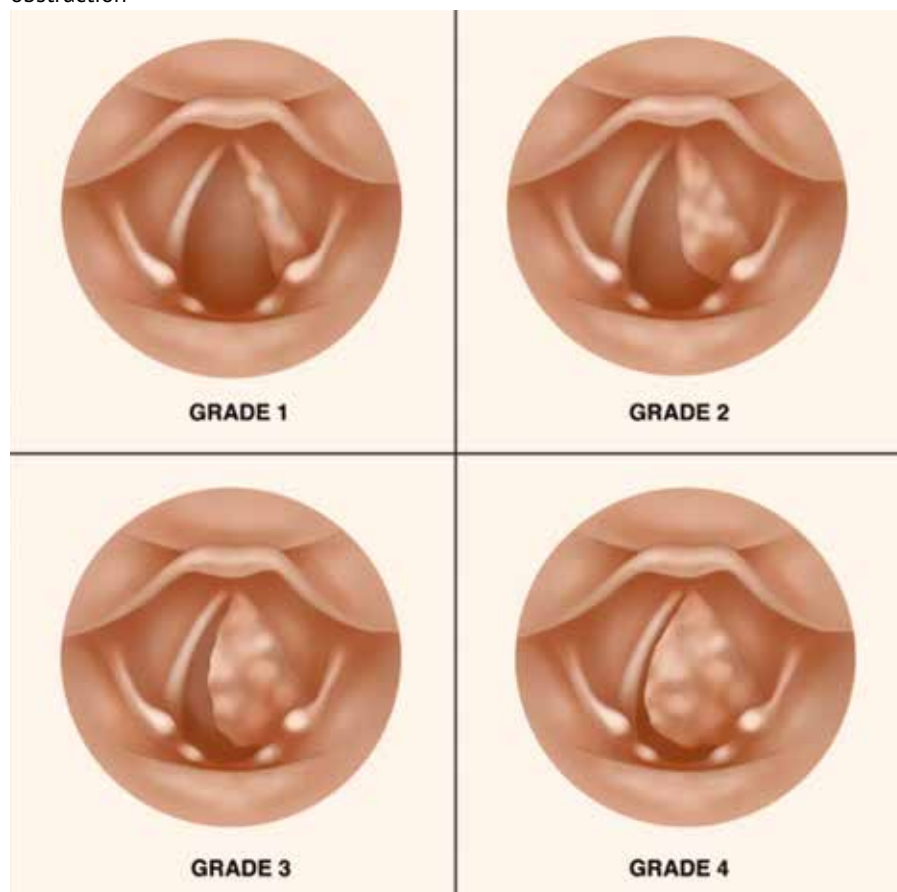
В 1988 г. Н. Yonekawa предложил классификацию отека Рейнке в зависимости от ларингоскопических изменений голосовых складок, выделив при этом 3 типа: I характеризуется начальными изменениями голосовых складок и не требует хирургического лечения, а положительный результат удается достигнуть консервативным лечением, занятиями с фонопедами; II и III типы поддаются только хирургическому лечению.

М. Tan et al. предложили классификацию отека Рейнке в зависимости от степени обструкции полиповидными разрастаниями голосовой щели. 1-я степень характеризуется перекрытием до 25% площади голосовой щели, при 2-й степени площадь перекрытия составляет от 25 до 50%, при 3-й – от 50 до 75%, при 4-й – более 75% (рис. 1) [9].

Ведущим симптомом заболевания является осиплость, доходящая до полной афонии. По данным отечественных авторов, болезнь Рейнке – Гайека составляет 5,5% всех доброкачественных заболеваний голосовых складок [10], по данным зарубежных авторов – от 1,8 до 3,5% всех заболеваний гортани [11]. Данное заболевание чаще

● **Рисунок 1.** Классификация отека Рейнке в зависимости от площади перекрытия голосовой щели

● **Figure 1.** Classification of Reinke's edema depending on the degree of glottic obstruction



встречается у длительно курящих лиц, а также лиц голосовой профессии.

Пролиферация соединительной ткани, особенно при продолжительном течении заболевания, делает процесс необратимым. В таком случае возможно только хирургическое лечение. На ранней стадии положительный эффект дают фонопедия и устранение раздражающих факторов [12–14].

Основным методом терапии болезни Рейнке – Гайека является хирургическое лечение, заключающееся в удалении избытков слизистой оболочки либо в стриппинге – срывании полоски слизистой щипцами с голосовой складки. Однако такие физиологические концепции голосовой функции, как теория волн слизистой оболочки, требуют новой хирургической техники. Принципиальным является сохранение волнообразного скольжения, вибрации слизистой оболочки и подслизистого слоя над относительно неподвижной голосовой мышцей.

Актуальность поиска новых способов хирургического лечения хронического отечно-полипозного ларингита или болезни Рейнке – Гайека в современной оториноларингологии обусловлена высокой травматизацией слизистой оболочки голосовых складок при существующих сегодня методах лечения. Несмотря на достижения современной медицины, болезнь Рейнке – Гайека остается

рецидивирующим заболеванием. Если причиной возникновения отека служит вредное воздействие табачного дыма сигарет, то отказ от курения позволяет добиться стойкой ремиссии. Возникновение болезни Рейнке – Гайека может приводить к инвалидизации лиц голосовой профессии [15, 16].

Одним из главных принципов хирургии гортани является максимальное сохранение структур голосовой складки с целью сохранения гибкой вибрации мышечно-мембранозной части и слизистой оболочки голосовой складки. В идеале доброкачественные эпителиальные новообразования должны быть иссечены в плоскости между базальной мембраной и поверхностной собственной пластиной. Речь идет о восстановлении не голоса как такового, а его профессиональных свойств [17–22].

В 2010 г. был предложен метод удаления полиповидно-измененной слизистой оболочки голосовых складок при помощи гортанного электрода холодноплазменного аппарата Coblator II при прямой опорной ларингоскопии под контролем операционного микроскопа с зеленым светофильтром [23].

Предложенная методика приводит лишь к незначительному снижению периода постоперационной реабилитации, но сохраняет все недостатки классических методов лечения болезни Рейнке – Гайека [24–30].

Поиск наименее травматичных методов хирургического лечения болезни Рейнке – Гайека с применением возможностей современной медицины стал побудительным моментом для проведения нашего исследования.

Цель – повысить эффективность лечения хронического отечно-полипозного ларингита путем разработки щадящего метода хирургического лечения с использованием CO₂-лазера.

Задача – разработать дифференцированный подход к хирургическому лечению хронического отечно-полипозного ларингита с использованием углекислого лазера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2014 по 2018 г. в Национальном медицинском исследовательском центре оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства было пролечено 46 пациентов с болезнью Рейнке – Гайека: 35 женщин и 11 мужчин. Возраст больных варьировался от 40 до 67 лет (табл. 1).

● **Таблица 1.** Количество пролеченных пациентов с болезнью Рейнке – Гайека за 2014–2018 гг.

● **Table 1.** Number of treated patients with Reinkae – Gayek disease in the period 2014 to 2018

Пол	2015	2016	2017	2018
Мужчины	2	1	2	6
Женщины	4	10	11	10
Итого	6	11	13	16

Всем пациентам были проведены общеклинические методы обследования, ларингоскопия, ларингостробоскопия, собраны данные о качестве голоса при помощи опросника Voice Handicap Index (VHI-30), о времени максимальной фонации до и после операции. При ларингоскопии оценивались состояние слизистой оболочки, степень гипертрофии слизистой оболочки голосовых складок, степень смыкания при фонации. В послеоперационном периоде назначался курс фonoпедических занятий.

Для оценки ларингостробоскопических показателей мы использовали систему балльной оценки фонаторных колебаний голосовых складок по Г.Ф. Иванченко. В соответствии с ней оценивали пять показателей:

1) наличие колебаний голосовых складок (сохранены на обеих сторонах – 1 балл, сохранены на одной стороне – 2 балла, отсутствуют на обеих сторонах – 3 балла);

2) изменение частоты (регулярности) колебаний, т. е. синхронности (синхронные, равномерные колебания – 1 балл, одна голосовая складка колеблется с меньшей частотой, чем другая – 2 балла, беспорядочные, нерегулярные колебания – 3 балла);

3) изменение амплитуды колебаний голосовых складок (одинаковая амплитуда голосовых складок – 1 балл, расстройство на одной стороне – 2 балла, расстройство двустороннее – 3 балла);

4) изменение фазы закрытия голосовой щели (полное замыкание голосовой щели – 1 балл, неполное замыкание голосовой щели – 2 балла, отсутствие закрытия голосовой щели постоянно – 3 балла);

● **Рисунок 2.** Болезнь Рейнке – Гайека, опорная микроларингоскопия

● **Figure 2.** Reinkae – Gayek disease, suspension microlaryngoscopy



5) изменение фазы открытия голосовой щели (края голосовых складок умеренно и равномерно вогнуты – 1 балл, вертикальный компонент увеличен или отсутствует – 2 балла, разные уровни голосовых складок – 3 балла).

Методика операции при II типе по классификации Н. Yonekawa

Операции выполнялись под комбинированным эндотрахеальным наркозом в условиях прямой опорной микроларингоскопии. Для интубации трахеи использовали армированные трубки, диаметр трубки подбирался анестезиологом индивидуально. Выполнялась классическая оротрахеальная интубация. Для проведения прямой ларингоскопии использовался ларингеальный клинок из набора O. Kleinsasser фирмы Karl Storz (Германия). После выведения голосовой щели, визуализации новообразования и фиксации клинка устанавливали микроскоп фирмы Carl Zeiss OPMI VARIO 700 (Германия) с подключенным углекислым лазером UltraPulse фирмы Lumenis (Израиль) при помощи адаптера Acublade, фокусное расстояние 400 мм, далее операция продолжалась под 5-кратным увеличением. Перед началом хирургического вмешательства в подскладочный отдел гортани укладывали стерильную марлевую салфетку, смоченную 0,9%-м раствором натрия хлорида, для предохранения интубационной трубки и окружающих структур гортани от повреждений.

Применение опорной микроларингоскопии позволяет визуализировать голосовые складки в полном объеме (рис. 2). Микрощипцами производится тракция в медиальную сторону слизистой оболочки голосовой складки для определения края собственно голосовой складки (рис. 3). Затем углекислым лазером мощностью 3–5 Вт в суперимпульсном режиме производится разрез слизистой оболочки по верхней поверхности вдоль медиального края голосовой складки на всем ее протяжении. После этого при помощи аспиратора удаляется студенистое вещество из пространства Рейнке. Далее края разреза сопоставляются (рис. 4). Затем такая же манипуляция производится последовательно

● **Рисунок 3.** Натяжение слизистой оболочки голосовой складки гортанными микрощипцами

● **Figure 3.** Placing tension on the vocal fold mucosa using micro laryngeal forceps



с другой стороны. Операция завершается выполнением гемостаза путем прижигания ватника с раствором адреналина, а также аппликацией 10%-го раствора лидокаина для подавления кашлевого рефлекса. Постоперационный период протекает без потери голоса (рис. 5).

Методика операции при III типе по классификации Н. Yonekawa

Под общим комбинированным эндотрахеальным наркозом с оротрахеальной интубацией устанавливается подвесной ларингоскоп с опорой по вышеописанной методике. Микрошпичками к центру оттягивается свободный край слизистой оболочки голосовой складки для определения избытка слизистой и края собственно голосовой складки. Затем CO₂-лазером UltraPulse фирмы Lumenis (Израиль) с адаптером Acublade мощностью 3–5 Вт в суперимпульсном режиме производится формирование М-образного микролоскута, при моделировании которого удаляются избытки слизистой оболочки, при

помощи аспиратора удаляется студенистое вещество. Далее сформированный микролоскут укладывается на голосовую складку для закрытия дефекта (рис. 6). Затем такая же манипуляция производится с другой стороны. Постоперационный период протекает без потери голоса (рис. 7).

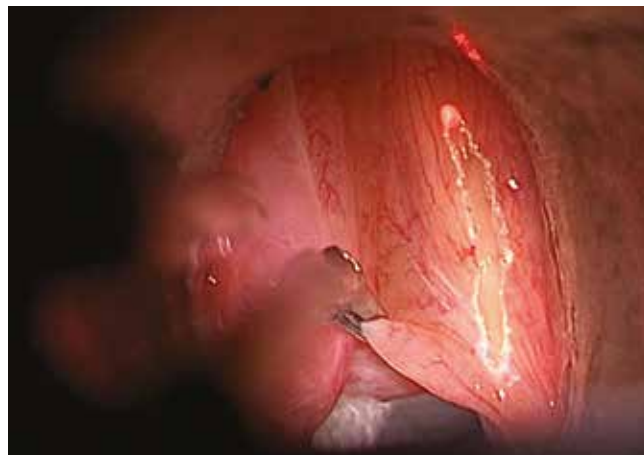
Пациенты находились в стационаре 3–5 дней после оперативного вмешательства. Ежедневно проводились ингаляции с раствором антисептика и кортикостероидами. Амбулаторно назначался курс фонопедических занятий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение способа хирургического лечения болезни Рейнке – Гайека CO₂-лазером позволило существенно сократить срок пребывания больного в стационаре до 5–7 койко-дней, а также сроки временной нетрудоспособности с 18 (при традиционном хирургическом лечении данной патологии) до 10 дней. Также

● **Рисунок 4.** Продольный разрез слизистой оболочки голосовой складки CO₂-лазером

● **Figure 4.** Longitudinal CO₂ laser incision in the vocal fold mucosa



● **Рисунок 6.** Формирование М-образного микролоскута

● **Figure 6.** Creation of a “M”-shaped microflap



● **Рисунок 5.** Ларингоскопическая картина через сутки после операции

● **Figure 5.** Laryngoscopic status a day after surgery



● **Рисунок 7.** Ларингоскопическая картина через двое суток после операции

● **Figure 7.** Laryngoscopic view two days after surgery



● **Таблица 2.** Показатели до и после хирургического лечения
 ● **Table 2.** Values before and after surgical treatment

Показатель	До операции	1 месяц после операции	3 месяца после операции
VNI-30 (в баллах)	82 ± 3,5	37,6 ± 4,7	7 ± 2,7
Ларингостробиоскопия (в баллах)	15	8	5
Время максимальной фонации (в секундах)	11,7 ± 5,07	15,35 ± 6,57	20,45 ± 7,3

Примечание. $p < 0,05$.

значительно сокращаются сроки послеоперационной реабилитации.

При ларингоскопии определяется практически полное смыкание голосовых складок при фонации. При видеоларингостробиоскопии амплитуда колебательных движений увеличилась, появилась вибрационная волна.

В предоперационном периоде у всех пациентов отсутствовали колебания на обеих голосовых складках, согласно системе балльной оценки фонаторных колебаний Г.Ф. Иванченко получили 15 баллов, в послеоперационном периоде средний балл был 5. Время максимальной фонации в послеоперационном периоде увеличилось

в среднем на 4 секунды через 1 мес. после операции и на 9 секунд через 3 мес. соответственно. Согласно данным голосового опросника VNI-30, в предоперационном периоде средний балл был 82, через 1 мес. после операции – 37,6 баллов и через 3 мес. – 7,4 балла (табл. 2).

В послеоперационном периоде таких осложнений, как одышка и стридорозное дыхание, не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный способ хирургического лечения болезни Рейнке – Гайека СО₂-лазером позволяет максимально сохранить структуру слизистой оболочки голосовых складок, снизить ее травматизацию при хирургическом вмешательстве и уменьшить сроки регенерации в послеоперационном периоде, что, в свою очередь, ведет к сокращению сроков восстановления голосовой функции, реабилитации и госпитализации пациентов после хирургического вмешательства на голосовых складках. Данная методика позволяет снизить сроки нетрудоспособности данной категории больных.

Поступила / Received 28.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 19.02.2021

Принята в печать / Accepted 05.03.2021

Список литературы

- Kambic V., Gale N., Radsel Z. Anatomical Markers of Reinke's Space and the Etiopathogenesis of Reinke's Edema. *Laryngorhinootologie*. 1989;68(4):231–235. (In German) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2662985/>.
- Ремакль М., Эккель Х.З. (ред.). *Хирургия гортани и трахеи*. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014. 105 с.
- Steiner W., Fagan J. Transoral Laser Microsurgery (TLM) of Cancer & Other Pathology of the Upper Aerodigestive Tract. In: Fagan J. (ed). *The Open Access Atlas of Otolaryngology, Head & Neck Operative Surgery*. University of Cape Town; 2017. <https://doi.org/10.15641/0-7992-2534-1>.
- Nerurkar N., Narkar N., Joshi A., Kael K., Bradoo R. Vocal Outcomes Following Subepithelial Infiltration Technique in Microflap Surgery: A Review of 30 Cases. *J Laryngol Otol*. 2007;121(8):768–771. <https://doi.org/10.1017/S002221510700744X>.
- Raluca T., Melin T. Reinke's Edema. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(4):627–635. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2019.03.006>.
- Arroyo H.H., Neri L., Fussuma C.Y., Imamura R. Diode Laser for Laryngeal Surgery: a Systematic. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(02):172–179. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579741>.
- Hatayama H., Kato J., Inoue A., Akashi G., Hirai Y. Comparison of Violet Diode Laser with CO₂-Laser in Surgical Performance of Soft Tissues. In: *Proc. SPIE 6425, Lasers in Dentistry XIII, 64250E (8 March 2007)*. <https://doi.org/10.1117/12.699475>.
- Strong M.S., Jako G.J. Laser Surgery in the Larynx. Early Clinical Experience with Continuous CO₂-Laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1972;81(6):791–798. <https://doi.org/10.1177/000348947208100606>.
- Tan M., Bryson P.C., Pitts C., Woo P., Benninger M.S. Clinical Grading of Reinke's Edema. *Laryngoscope*. 2017;127(10):2310–2313. <https://doi.org/10.1002/lary.26647>.
- Свиштушкин В.М., Ракунова Е.Б., Старостина С.В. Хирургическое лечение хронического полипозно-отечного ларингита Рейнке – Гайека с применением высокоэнергетических методов (аналитический обзор и собственный опыт). *Медицинский совет*. 2018;(8):90–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-90-93>.
- Kleinsasser O. *Mikrolaryngoskopie und endolaryngeale Mikrochirurgie: Technik und typische Befunde*. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 1991. 131 p.
- Vincetiis M., Ralli M., Caliente F., Greco A. Reinke's Edema: A Proposal for a Classification Based on Morphological Characteristics. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2279–2283. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05934-8>.
- Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Арзамасов С.Г., Панасов С.А. Лазеры в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(6): 62–66. <https://doi.org/10.17116/otorino20168162-66>.
- Hermens J.M., Bennett M.J., Hirshman C.A. Anesthesia for Laser Surgery. *Anesth Analg*. 1983;62(2):218–229. Available at: https://journals.lww.com/anesthesia-analgia/Citation/1983/02000/Anesthesia_for_Laser_Surgery.18.aspx.
- Wang Z., Devaiah A.K., Feng L., Dasai U., Shapira G., Weisberg O. et al. Fiber-Guided CO₂ Laser Surgery in an Animal Model. *Photomed Laser Surg*. 2006;24(5):646–650. <https://doi.org/10.1089/pho.2006.24.646>.
- Crockett D.M., Reynolds B.N. Laryngeal Laser Surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 1990;23(1):49–66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2179824>.
- Eckel H.E., Remacle M. Instrumentation for Endolaryngeal Surgery. In: *The Materials of the 6th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. Vienna, Austria, 2007*. Vienna; 2007. p. 11.
- Нажмудинов И.И., Серебрякова И.Ю., Магомедова К.М. Применение современных технологий в лечении предраковых заболеваний гортани. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(5):45–48. <https://doi.org/10.17116/otorino20188305145>.
- Абдуллаев Б.З., Нажмудинов И.И., Дайхес Н.А. Применение современных технологий в лечении болезни Рейнке – Гайека. *Астана медицинский журналы*. 2016;87(1):193–197. Режим доступа: https://www.amu.kz/science_and_research_clinic/science/scientific_publications_ao_mua/astanaylk_medicine_journals/AMJ%201_2016.pdf.
- Абдуллаев Б.З., Нажмудинов И.И., Дайхес Н.А. Применение СО₂ лазера при лечении болезни Рейнке – Гайека. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2016;(1):62–64. Режим доступа: http://vestnikdagma.ru/sites/default/files/1_vestnik_1_18_.pdf.
- Haug M.H., Möller P., Olofsson J. Laser Surgery in Otorhinolaryngology: A 10-Year Experience. *J Otolaryngol*. 1993;22(1):42–45. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8445703/>.
- Карпищенко С.А., Рябова М.А., Улюпов М.Ю., Шумилова Н.А., Портнов Г.В. Выбор параметров лазерного воздействия в хирургии лор-органов. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(4):14–18. <https://doi.org/10.17116/otorino201681414-18>.
- Ракунова Е.Б. Современные возможности лечения пациентов с доброкачественными и опухолеподобными заболеваниями гортани. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(1):68–72. <https://doi.org/10.17116/otorino201681414-18>.
- Yan Y., Olszewski A.E., Hoffman R.M., Ford C.N., Dailey H.S., Jiang S.H. Use of Lasers in Laryngeal Surger. *J Voice*. 2010;24(1):102–109. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2008.09.006>.
- Zeitels S.M., Burns J.A. Laser Applications in Laryngology: Past, Present, Future. *Otolaryngol Clin N Am*. 2006;39(1):159–172. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2005.10.001>.

26. Hörmann K., Baker-Schreyer A., Keilmann A., Biermann G. Functional Results after CO₂ Laser Surgery Compared with Conventional Phonosurgery. *J Laryngol Otol.* 1999;113(2):140–144. <https://doi.org/10.1017/s0022215100143397>.
27. Geyer M., Ledda G., Tan N., Brennan P., Puxeddu R. Carbon Dioxide Laser-Assisted Phonosurgery for Benign Glottic Lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;267(1):87–93. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1031-7>.
28. Hantzakos A., Remacle M., Dikkers F.G., Degols H., Delos M., Friedrich G. et al. Exudative Lesions of Reinke's Space: A Terminology Proposal. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;266(6):869–878. <https://doi.org/10.1007/s00405-008-0863-x>.
29. Dejonckere P., Bradley P., Clemente P., Cornut G., Crevier-Buchman L., Friedrich G. et al. A Basic Protocol for Functional Assessment of Voice Pathology, Especially for Investigating the Efficacy of (Phonosurgical) Treatments and Evaluating New Assessment Techniques. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258(2):77–82. <https://doi.org/10.1007/s004050000299>.
30. Martins R., Santana M., Tavares E. Vocal Cysts: Clinical, Endoscopic, and Surgical Aspects. *J Voice.* 2011;25(1):107–110. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2009.06.008>.

References

1. Kambic V., Gale N., Radsel Z. Anatomical Markers of Reinke's Space and the Etiopathogenesis of Reinke Edema. *Laryngorhinootologie.* 1989;68(4): 231–235. (In German) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2662985/>.
2. Remakl M., Ekkel H.Z. (eds.). *Larynx and Trachea Surgery.* Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znaniy; 2014. 105 p. (In Russ.).
3. Steiner W., Fagan J. Transoral Laser Microsurgery (TLM) of Cancer & Other Pathology of the Upper Aerodigestive Tract. In: Fagan J. (ed). *The Open Access Atlas of Otolaryngology, Head & Neck Operative Surgery.* University of Cape Town; 2017. <https://doi.org/10.15641/0-7992-2534-1>.
4. Nerurkar N., Narkar N., Joshi A., Kalel K., Bradoo R. Vocal Outcomes Following Subepithelial Infiltration Technique in Microflap Surgery: A Review of 30 Cases. *J Laryngol Otol.* 2007;121(8):768–771. <https://doi.org/10.1017/S002221510700744X>.
5. Raluca T., Melin T. Reinke's Edema. *Otolaryngol Clin North Am.* 2019;52(4):627–635. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2019.03.006>.
6. Arroyo H.H., Neri L., Fussuma C.Y., Imamura R. Diode Laser for Laryngeal Surgery: a Systematic. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2016;20(02):172–179. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579741>.
7. Hatayama H., Kato J., Inoue A., Akashi G., Hirai Y. Comparison of Violet Diode Laser with CO₂-Laser in Surgical Performance of Soft Tissues. In: *Proc. SPIE 6425, Lasers in Dentistry XIII, 64250E (8 March 2007).* <https://doi.org/10.1117/12.699475>.
8. Strong M.S., Jako G.J. Laser Surgery in the Larynx. Early Clinical Experience with Continuous CO₂-Laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1972;81(6):791–798. <https://doi.org/10.1177/000348947208100606>.
9. Tan M., Bryson P.C., Pitts C., Woo P., Benninger M.C. Clinical Grading of Reinke's Edema. *Laryngoscope.* 2017;127(10):2310–2313. <https://doi.org/10.1002/lary.26647>.
10. Svistushkin V.M., Rakunova E.B., Starostina S.V. High Energy Techniques in Surgical Treatment of Reinke's Edema (Data Analyses and Our Experience). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;8(8):90–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-90-93>.
11. Kleinsasser O. *Mikrolaryngoskopie und endolaryngeale Mikrochirurgie: Technik und typische Befunde.* 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 1991. 131 p.
12. Vincentiis M., Ralli M., Cialente F., Greco A. Reinke's Edema: A Proposal for a Classification Based on Morphological Characteristics. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2279–2283. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05934-8>.
13. Kryukov A.I., Tsarapkin G.Yu., Arzamasov S.G., Panasov S.A. The Application of Lasers in Otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2016;81(6):62–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20168162-66>.
14. Hermens J.M., Bennett M.J., Hirshman C.A. Anesthesia for Laser Surgery. *Anesth Analg.* 1983;62(2):218–229. Available at: https://journals.lww.com/anesthesia-analgia/Citation/1983/02000/Anesthesia_for_Laser_Surgery.18.aspx.
15. Wang Z., Devaiah A.K., Feng L., Dasai U., Shapira G., Weisberg O. et al. Fiber-Guided CO₂ Laser Surgery in an Animal Model. *Photomed Laser Surg.* 2006;24(5):646–650. <https://doi.org/10.1089/pho.2006.24.646>.
16. Crockett D.M., Reynolds B.N. Laryngeal Laser Surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1990;23(1):49–66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2179824>.
17. Eckel H.E., Remacle M. Instrumentation for Endolaryngeal Surgery. In: *The Materials of the 6th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery.* Vienna, Austria, 2007. Vienna; 2007. p. 11.
18. Nazhmudinov I.I., Serebryakova I.Yu., Magomedova K.M. Application of Modern Technologies in the Treatment of Precancerous Diseases of the Larynx. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2018;83(5):45–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20188305145>.
19. Abdullaev B.Z., Nazhmudinov I.I., Daikhes N.A. Application of Modern Technologies in the Treatment of Reinke – Gayek Disease. *Astana medicinalnykh zhurnaly = Astana Medical Journal.* 2016;87(1):193–197. (In Russ.) Available at: https://www.amu.kz/science_and_research_clinic/science/scientific_publications_aomua/astanalnykh_zhurnaly/AMK%201_2016.pdf.
20. Abdullaev B.Z., Nazhmudinov I.I., Daikhes N.A. The Use of CO₂ Laser in the Treatment of Reinke – Gayek Disease. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Dagestan State Medical Academy.* 2016;1(18):62–64. (In Russ.) Available at: http://vestnikdgm.ru/sites/default/files/1_vestnik_1_18_.pdf.
21. Haug M.H., Möller P., Olofsson J. Laser Surgery in Otorhinolaryngology: A 10-Year Experience. *J Otolaryngol.* 1993;22(1):42–45. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8445703/>.
22. Karpishchenko S.A., Ryabova M.A., Ulupov M.Yu., Shumilova N.A., Portnov G.V. The Choice of Parameters for the Laser Application in ENT Surgery. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2016;81(4):14–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201681414-18>.
23. Rakunova E.B. The Modern Possibilities for the Treatment of the Patients Presenting with Benign and Tumour-Like Diseases of the Larynx. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2017;82(1):68–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201681414-18>.
24. Yan Y., Olszewski A.E., Hoffman R.M., Ford C.N., Dailey H.S., Jiang S.H. Use of Lasers in Laryngeal Surger. *J Voice.* 2010;24(1):102–109. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2008.09.006>.
25. Zeitels S.M., Burns J.A. Laser Applications in Laryngology: Past, Present, Future. *Otolaryngol Clin N Am.* 2006;39(1):159–172. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2005.10.001>.
26. Hörmann K., Baker-Schreyer A., Keilmann A., Biermann G. Functional Results after CO₂ Laser Surgery Compared with Conventional Phonosurgery. *J Laryngol Otol.* 1999;113(2):140–144. <https://doi.org/10.1017/s0022215100143397>.
27. Geyer M., Ledda G., Tan N., Brennan P., Puxeddu R. Carbon Dioxide Laser-Assisted Phonosurgery for Benign Glottic Lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;267(1):87–93. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1031-7>.
28. Hantzakos A., Remacle M., Dikkers F.G., Degols H., Delos M., Friedrich G. et al. Exudative Lesions of Reinke's Space: A Terminology Proposal. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;266(6):869–878. <https://doi.org/10.1007/s00405-008-0863-x>.
29. Dejonckere P., Bradley P., Clemente P., Cornut G., Crevier-Buchman L., Friedrich G. et al. A Basic Protocol for Functional Assessment of Voice Pathology, Especially for Investigating the Efficacy of (Phonosurgical) Treatments and Evaluating New Assessment Techniques. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258(2):77–82. <https://doi.org/10.1007/s004050000299>.
30. Martins R., Santana M., Tavares E. Vocal Cysts: Clinical, Endoscopic, and Surgical Aspects. *J Voice.* 2011;25(1):107–110. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2009.06.008>.

Информация об авторах:

Абдуллаев Башир Зиявудинович, младший научный сотрудник научно-клинического отдела заболеваний верхних дыхательных путей, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3390-8288>; boxich1985@mail.ru

Нажмудинов Ибрагим Исмаилович, д.м.н., руководитель научно-клинического отдела заболеваний верхних дыхательных путей, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4302-5203>

Давудов Хасан Шахманович, д.м.н., профессор, первый заместитель директора, заслуженный врач РФ, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2887-0652>

Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>

Гусейнов Исмаил Гасанович, к.м.н., младший научный сотрудник научно-клинического отдела заболеваний верхних дыхательных путей, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0021-2049>; ismail1982@mail.ru

Хоранова Марина Юрьевна, младший научный сотрудник научно-клинического отдела заболеваний верхних дыхательных путей, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4549-9074>; marina17.03@mail.ru

Кошель Иван Владимирович, д.м.н., профессор, и. о. заведующего кафедрой оториноларингологии, пластической хирургии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-9337-8592>

Information about the authors:

Bashir Z. Abdullaev, Junior Researcher, Scientific and Clinical Department of Upper Respiratory Tract Diseases, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3390-8288>; boxich1985@mail.ru

Ibragim I. Nazhmudinov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Clinical Department of Upper Respiratory Tract Diseases, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4302-5203>

Khasan Sh. Davudov, Dr. Sci. (Med.), Professor, First Deputy Director, Honored Doctor of the Russian Federation, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2887-0652>

Tatiana I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>

Ismail Kh. Guseynov, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Scientific and Clinical Department of Upper Respiratory Tract Diseases, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0021-2049>; ismail1982@mail.ru

Marina Yu. Khoranova, Junior Researcher, Scientific and Clinical Department of Upper Respiratory Tract Diseases, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4549-9074>; marina17.03@mail.ru

Ivan V. Koshel, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acting Head of the Department of Otorhinolaryngology, Plastic Surgery with a Course of Additional Vocational Education, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9337-8592>

Пятнадцатилетний опыт пластики ликворных свищей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения

М.Ю. Коркмазов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>, Korkmazov74@gmail.com

М.С. Ангелович¹, <https://orcid.org/0000-0002-2848-4313>

М.А. Ленгина¹, <https://orcid.org/0000-0002-8103-192X>, Danilenko1910@mail.ru

А.П. Ястремский², <https://orcid.org/0000-0002-7760-4860>, yastrem-andrej97@yandex.ru

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Введение. Необходимость закрытия ликворных свищей в ранние сроки связано с высоким риском возникновения внутричерепных осложнений. Определенные сложности закрытия костных дефектов обусловлены вариативностью точной локализации свищевого канала, выбором операционного доступа, надежностью пластического материала. В литературе описаны различные методы устранения базальных ликворей, однако преимущество ни одного из них не доказано, что обуславливает актуальность поиска новых методик.

Цель. На основе изучения отдаленных результатов повысить эффективность пластического закрытия ликворных свищей с использованием высокоинтенсивного лазерного излучения.

Материалы и методы. Проведен анализ эффективности 15-летнего опыта пластического закрытия ликворных свищей у 126 прооперированных пациентов с базальной ликвореей. Длительность заболевания составляла от 2 мес. до 1,5 лет. Основную группу составили 94 пациента, которым пластическое закрытие ликворных свищей осуществлялось с использованием высокоинтенсивного лазерного излучения длиной волны 0,97 мкм и мощностью 2,5–3,5 Вт. Контрольную группу составили 32 пациента, которым когерентное лазерное излучение не применялось. В дополнение к общепринятым методам послеоперационного ведения всем пациентам для ускорения репаративных процессов использовали низкочастотное ультразвуковое кавитационное орошение оперированных полостей.

Результаты и обсуждение. Средний срок наблюдения после хирургического закрытия ликвореи составил более 13 лет. При сопоставлении результатов лечения главным критерием оценки эффективности операции являлась частота рецидивов. В 15 (12,3%) случаях отмечен рецидив, из них у 5 (3,71%) пациентов основной группы и у 10 (8,32%) пациентов группы контроля, которые были закрыты повторным хирургическим вмешательством.

Выводы. К клиническим особенностям ликворных фистул можно отнести вариативность локализации свищевых каналов, определенные трудности их обнаружения, большое разнообразие способов пластического закрытия, высокий процент рецидивов. Проведенное проспективное неконтролируемое исследование показало, что данный способ пластики ликворных фистул позволяет повысить эффективность оперативного лечения.

Ключевые слова: базальная ликворея, назальная ликворея, ликворный свищ, КТ-цистернография, эндоскопическая эндоназальная хирургия, высокоинтенсивный лазер

Для цитирования: Коркмазов М.Ю., Ангелович М.С., Ленгина М.А., Ястремский А.П. Пятнадцатилетний опыт пластики ликворных свищей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения. *Медицинский совет.* 2021;(18):192–201. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fifteen years of experience in plastic liquor fistulas using high-intensity laser radiation

Musos Yu. Korkmazov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>, Korkmazov74@gmail.com

Mihail S. Angelovich¹, <https://orcid.org/0000-0002-2848-4313>

Maria A. Lengina¹, <https://orcid.org/0000-0002-8103-192X>, Danilenko1910@mail.ru

Andrey P. Yastremsky², <https://orcid.org/0000-0002-7760-4860>, yastrem-andrej97@yandex.ru

¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia

² Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Introduction. The need to close liquor fistulas as early as possible is associated with a high risk of intracranial complications. Certain difficulties in closing bone defects are due to the variability of the exact localization of the fistulous canal, the choice of the surgical approach, and the reliability of the plastic material. The literature describes various methods for eliminating basal liquororrhea, however, the advantage of none of them has not been proven, which determines the relevance of the search for new methods.

Objective. Based on the analysis of long-term results, to study the efficiency of plastic closure of cerebrospinal fluid fistulas using high-intensity laser radiation.

Materials and methods. An analysis of 15 years of experience in studying the effectiveness of plastic closure of cerebrospinal fluid fistulas in 126 operated patients with basal liquorrhea was carried out. The duration of the disease ranged from 2 months to 1.5 years. The main group consisted of 94 patients who underwent plastic closure of CSF fistulas using high-intensity laser radiation with a wavelength of 0.97 μm and a power of 2.5–3.5 W. The control group consisted of 32 patients who did not receive coherent laser radiation. In addition to the generally accepted methods of postoperative management, low-frequency ultrasonic cavitation irrigation of the operated cavities was used to accelerate the reparative processes in all patients.

Results and discussion. The average follow-up period after surgery was over 13 years. When comparing the results of treatment, the main criterion for evaluating the effectiveness of the operation was the frequency of relapses. In 15 (12.3%) cases, a relapse was noted, of which 5 (3.71%) were patients in the main group and in 10 (8.32%) patients in the control group, who were closed by repeated surgery.

Conclusion. The clinical features of the basal liquorrhea include the variability in the localization of the fistulous canals, certain difficulties in their detection, a wide variety of plastic closure methods, and a high percentage of relapses. A prospective uncontrolled study has shown that this method of CSF fistula plasty using improves the efficiency of surgical treatment.

Keywords: basal liquorrhea, nasal liquorrhea, cerebrospinal fluid fistula, CT cisternography, endoscopic endonasal surgery, high-intensity laser

For citation: Korkmazov M.Yu., Angelovich M.S., Lengina M.A., Yastremsky A.P. Fifteen years of experience in plastic liquor fistulas using high-intensity laser radiation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):192–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Под определением *назальная ликворея (НЛ)* понимается истечение через дефекты ликворных пространств полости черепа цереброспинальной жидкости. Первые упоминания о НЛ относятся к середине II в. н. э.: С. Galenus описывает ликворею как преходящее нормальное физиологическое состояние, когда ликвор истекает через решетчатую кость при различных заболеваниях человека [1]. Видимо, такое мнение было связано с наличием у пациентов вазомоторных или аллергических ринитов, гипертрофических процессов носовых раковин. Позднее, в 1676 г., Th. Willis предложил первые классификации НЛ, которые немного расширил G. Bidloo в 1710 г. в своих трудах «для изучающих хирургию в анатомическом театре». В 1899 г. St.C. Thompson опубликовал более четкие представления о различных видах НЛ, связывая их в большей части с черепно-мозговой травмой, и впервые предложил дифференциальную диагностику обычной ринореи и НЛ [2].

В настоящее время лечение больных с НЛ различной этиологии является одним из актуальных вопросов оториноларингологии и смежных специальностей, таких как неотложная хирургия, нейрохирургия. Связано это, прежде всего, с ростом количества больных на стационарном лечении, поступающих не только с тяжелыми черепно-мозговыми и сочетанными травмами, но и со спонтанной и ятрогенной НЛ [3, 4].

Как правило, чаще этиологическими составляющими НЛ, в т. ч. спонтанных форм, могут являться повышение внутричерепного давления, врожденные дефекты основания черепа, гиперпневматизированные околоносовые пазухи, синдром пустого турецкого седла, ожирение, остеопороз и т. д. [4, 5].

По данным отдельных авторов, эпидемиологически среди всех черепно-мозговых травм т. н. базальные ликвореи (БЛ) сопровождаются в 80–90% случаях при краниофациальных повреждениях, переломах основания черепа с переходом на пирамиду височной кости и повреждением твердой мозговой оболочки, переломах церебральных стенок околоносовых пазух [3, 5, 6]. Нередким проявлением БЛ могут быть как повреждения в области дна передней черепной ямки, черепно-мозговые и спинномозговые грыжи различной этиологии, опухоли, растущие инвазивно у основания черепа, так и ликвореи вследствие оториноларингологических и нейрохирургических оперативных вмешательств [7, 8].

Патогенетические механизмы возникновения ликворей сложны и многообразны, основаны на характере сопутствующих патологических состояний или полученных травм. Так, например, околоносовые пазухи вовлекаются при передних краниобазальных повреждениях, в то время как ушные ликвореи – при травмах пирамиды и ячейки сосцевидного отростка височной кости [9, с. 158–198]. Поскольку основную причину ликвореи определяют дефект костной стенки и повреждение мозговых оболочек, в настоящее время выделяют три пути реализации, к которым относятся формирование с отсутствием регенерации дефекта, обширные разрывы и ущемление оболочек костными отломками. Пролабирование мозговых оболочек через сформированные костные диастазы препятствует заращению, создает предпосылки внутричерепных инфекционных осложнений, образуя мозговые грыжи.

По локализации источников ринореи через дуральные фистулы доминирующее месторасположение занимают ячейки решетчатой кости, затем переломы лобных пазух и на третьем месте находятся травмы основной пазухи, что прежде всего связано с тесным прилеганием

паутинной оболочки и малой прочностью этмоидальных пластинок. Кроме того, ликвореи могут возникнуть при отсутствии костных дефектов, например при отрыве волокон olfactory nerve через отверстия ситовидной пластинки решетчатой кости при травмах.

Из всех предложенных классификаций, наиболее полно отражающих этиопатогенетические аспекты ликвореи, является классификация, предложенная в клинических рекомендациях В.А. Охлопкова в 2015 г., в которой по этиологии выделяют черепно-мозговые травмы и ятрогенные ликвореи, а по времени возникновения – немедленные и отсроченные; последние, в свою очередь, делятся на ранние (ликворея проявляется до одного месяца) и более поздние, возникающие через один месяц и более. По частоте локализации ликворных свищей на первом месте находится ситовидная пластинка и сама решетчатая кость, затем по мере убывания – фронтальная и сфеноидальная пазухи, крыша орбиты. Кроме того, имеется разделение по латерализации свищей – одно- или двусторонние, по расположению по средней линии, справа или слева, а по количеству фистул – одна или более, по истечению ликвора – назальные, носоглоточные, глазничные, парадоксальные, ушные, смешанные и т. д. По объему истечения в указанной классификации выделяются три показателя: до 1 мл в сутки – скудный, до 30 мл в сутки – умеренный и 30 мл и более – профузный. По типу ликвореи выделяют явную и скрытую, по времени истечения – периодическую и постоянную, по клиническому течению – осложненную и неосложненную. Таким образом, основная задача классификации – помочь врачу правильно верифицировать диагноз «НЛ» на этапах маршрутизации пациента, отработать наиболее оптимальную тактику персонализированного консервативного или хирургического лечения больного.

Для успешной ликвидации НЛ необходимо проводить достоверную локализацию ликворного свища. В этом контексте применяется комплексный подход диагностики НЛ, который начинается с подробного сбора жалоб пациента, проведения Halo-теста, тщательной эндовидеоориноскопии. В дальнейшем для точного определения фистулы по возможности проводится тест флюоресцеином, биохимический анализ назального ликворного отделяемого (определение бета-2-трансферрина электрофорезом в полиакриламидном геле и иммуноблоттингом), КТ, МРТ, КТ- и МР-цистернография, иммунологические тесты [10–15]. В современных литературных источниках описываются случаи местонахождения ликворных фистул в лобной пазухе – 6,7%, ситовидной пластинке решетчатой кости – 40%, этмоидальных ячейках – 30%, сфеноидальной пазухе – 10% и при множественных дефектах в различных местах основания черепа – 13,3% [3, 8, 14]. Использование в клиниках, оснащенных вышеуказанным современным диагностическим оборудованием, делает возможным верификацию зон костных дефектов и фистулы, точную локализацию свищевого хода за счет регистрации контрастного вещества в зоне ЛС, характера затекания ликвора в полость носа и околоносовых пазух.

Несомненно, основной задачей всех научных исследований является совершенствование диагностики локализаций НЛ, оказание лечебного пособия, повышение качества жизни пациентов. Так, в 1952 г. в поисках новых, менее инвазивных методик О. Гирш впервые успешно произвел закрытие ликворного свища с применением эндоскопа. В 1981 г. М.Е. Wigand впервые применил эндоназальный доступ с использованием ригидных эндоскопов при пластике интраоперационных повреждений твердой мозговой оболочки [16]. Более полную информацию хирургического лечения НЛ, основанную на обширной базе литературных данных и собственного опыта, представил в 2015 г. А.И. Крюков [17, 18]. В настоящее время наличие в хирургических стационарах современного оптического оборудования, позволяющего проводить более качественный обзор операционного поля, и необходимого хирургического инструментария делает возможным для хирургов осуществлять манипуляции в труднодоступных анатомических местах. Возможности малоинвазивных эндоскопических хирургических методик широко применяются при закрытии ликворных фистул ситовидной пластинки и всех околоносовых пазухах [1, 6, 17, 19] с учетом механизма возникновения ликворных фистул и их локализации. К настоящему времени разработаны и внедрены в практическую медицину различные методики и варианты операционных доступов для устранения НЛ. Так, например, в ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского разработаны методы: а) послойная пластика области свищевого дефекта после предварительной обработки и укладки тахокомба, затем герметика (Duraseal Bioglue, Tissucol), на которую укладывается опять тахокомб и гемостатическая губка и/или салфетка суржецел; б) сформированная культя из средней носовой раковины (свободный костнослизистый лоскут нижней носовой раковины) укладывается на слизисто-надкостничный лоскут перегородки носа и прикрывается герметиком (Duraseal Bioglue, Tissucol), на который укладывается тахокомб и гемостатическая губка и/или салфетка суржецел [3; 17; 18, с. 186–187].

Тем не менее, по отчетам главных специалистов, даже после тщательного выполнения как первичного оперативного вмешательства, так и повторных хирургических операций с целью пластики ликворных свищей с применением эндоскопии зарегистрированы рецидивы. По данным различных авторов, использование ауто- и аллотрансплантатов, а также герметизации искусственными материалами ликворных свищей, в 7–15% случаев оказывается недостаточно эффективным, а рецидивы НЛ требуют дополнительного хирургического вмешательства [1, 3, 10, 17, 19].

Таким образом, вовлечение в патологический процесс важнейших анатомических структур и смежных с ними анатомических образований обуславливает трудности выбора адекватной тактики ведения пациентов с НЛ, что объясняет отсутствие оптимальных алгоритмов реабилитации пациентов и единых стандартов оказания специализированной помощи до хирургического вмешательства, во время операции и в послеоперационном периоде. В силу всего вышесказанного можно сделать вывод,

что вопрос о выборе наиболее надежного способа пластики ликворного свища до сих пор остается открытым. Это побудило нас к проведению анализа 15-летнего опыта пластики ликворных свищей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения, которое может помочь повысить эффективность лечения НЛ.

Цель. На основе изучения отдаленных результатов повысить эффективность пластического закрытия ликворных свищей с использованием высокоинтенсивного лазерного излучения и оптимизацией послеоперационного ведения оперированных полостей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ эффективности на основе 15-летнего опыта (2005–2019 гг.) пластического закрытия ликворных свищей у 126 прооперированных пациентов с ликворными свищами различной этиологии, находившихся на стационарном лечении в отделениях нейрохирургии и оториноларингологии ОКБ №3, ДКБ №1 и клиники ЮУГМУ г. Челябинска. Из них 78 (62,2%) женщин и 48 (37,8%) – мужчин в возрасте от 19 до 83 лет. Средний возраст составил $62,3 \pm 1,2$ года с длительностью заболевания от 2 мес. до 1,5 лет. Было создано две группы. Основную группу составили 94 пациента, которым пластическое закрытие ликворных свищей осуществлялось с использованием высокоинтенсивного лазерного излучения длиной волны 0,97 мкм и мощностью 2,5–3,5 Вт. Контрольную группу составили 32 пациента, которым когерентное лазерное излучение не применялось. Причиной НЛ в 99 (78,2%) случаях являлась спонтанная НЛ, которая чаще наблюдалась при повышении артериального и внутричерепного давления, физических нагрузках, эмоциональном стрессе и т.д.; у 17 (13,3%) пациентов была черепно-мозговая травма (с прямыми и поперечными переломами основания черепа, травмы стенок орбиты, чаще верхнемедиальной с повреждением костными осколками оболочек лобных долей мозга) и у 11 (8,5%) пациентов ликворея имела ятрогенный характер, который больше был связан с удалением опухоли гипофиза, лобной доли мозга, фронтоэтомидотомией и даже в одном случае с полипотомией носа. В трех случаях вторичная спонтанная НЛ была зарегистрирована на фоне злокачественных новообразований гипофиза и в двух случаях – височной доли мозга с разрушением тела клиновидной кости. Наиболее интересными и сложными были НЛ на фоне фиброзной дисплазии тела клиновидной кости, после удаления опухолей лобной доли мозга (с прорастанием в лобную кость), гипофиза, удаления эндоназальной мозговой грыжи. При этом наиболее сложными в техническом исполнении пластики ликворного свища были задняя и латеральная стенка основной пазухи, места разрушения тела основной кости, задние этмоидальные клетки и ситовидная пластика решетчатой кости. Наиболее часто ликворная фистула локализовалась на решетчатой пластинке и этмоидальных ячейках, на церебральной стенке лобной пазухи, на третьем месте – основная пазуха и реже – крыша орбиты.

Оценку клинической картины у пациентов с НЛ проводили по основным симптомам, связанным прежде всего с самой ликвореей, с последствиями внутричерепных осложнений (менингиты) и с перенесенной черепно-мозговой травмой. Касательно черепно-мозговых травм все пациенты экстренно госпитализировались в нейрохирургические отделения, и только после снятия жизненно угрожающих состояний они были консультированы нами для диагностики ликвореи, выбора хирургической тактики закрытия ликворных свищей. По общей оценке, наиболее частыми жалобами пациентов с НЛ были цефалгии, которые имели постоянный характер. Цефалгии, являясь, вероятнее всего, следствием гипотензионного синдрома, были умеренными, сжимающего характера на протяжении длительного времени. Ощущение заложенности в ушах, аутофонии, вестибулярные нарушения и другие вегетативно-сосудистые проявления являлись подтверждением следствия гипотензионного синдрома. Частым явлением у пациентов с НЛ был также астенический синдром, который проявлялся ощущениями усталости, слабости, апатией, быстрой физической утомляемостью, снижением концентрации внимания и т.д. Из очаговых краниобазальных симптомов у пациентов с посттравматической НЛ гипосмия наблюдалась у 62 пациентов, а после полипэтомидэктомии anosmia была у 5 пациентов, агевзия выявлена у 13 пациентов и нарушения слуха по сенсоневральному типу – у 36 пациентов.

При проведении риноскопии с использованием ригидных эндоскопов практически в 95% случаях всегда визуализировали явную ликворею в виде прозрачной истекающей жидкости, которая, как правило, имела интермиттирующий характер, реже – постоянный. Интермиттирующий характер НЛ, по нашим наблюдениям, соответствовал литературным данным и отмечался у пациентов с краниосинусоназальной формой ликвореи. По интенсивности мы больше наблюдали т.н. «порционные», реже «частые» и еще реже «профузные» ликвореи. При проведении дифференциальной диагностики посттравматических НЛ в раннем периоде мы использовали общеизвестную пробу по выявлению светлого ободка на салфетке из марли вокруг капли крови, которая положительна при НЛ. В более поздние сроки мы определяли содержание глюкозы (2,3–4,0 ммоль/л), белка (от 0,10 до 0,22 г/л) и мукополисахаридов в истекающей жидкости из носа. В подавляющем большинстве и сомнительных случаях мы проводили тесты по выявлению присутствующего только в ликворе beta-trace-protein или beta-2-transferrin, содержание которого в ликворе составляет до 18,4 mg/l, в то время как в крови – всего 0,59 mg/l [14, 15].

Предложенную А.А. Арэнд в 1948 г. эндовидеориноскопию с использованием флуоресцеина натрия эндолумбальным введением мы не проводили, хотя чувствительность, по литературным источникам, достигает до 100%.

Для принятия решения пластического закрытия НЛ необходимо точно знать место локализации костного дефекта, протяженность и размеры фистулы, вторичные изменения прилежащих тканей, которые можно верифицировать, проведя дополнительные лучевые методы диа-

гностики. В реализации указанных вопросов краниографию мы использовали редко, при наличии посттравматических НЛ, для выявления характера переломов костей свода и основания черепа со стандартными укладками по Стенверсу, Шюллеру, Майеру. При черепно-мозговых травмах часто линии переломов захватывают околоносовые пазухи и создаются предпосылки краниосинусоназальных ликворей. Кроме того, при рентгенографии околоносовых пазух у пациентов с НЛ часто наблюдаются затемнения синусов из-за затекания ликворной жидкости. В этом контексте рентгенография востребована.

На этапе обследования больных, в случае получения положительных результатов тестов по выявлению присутствующего только в ликворе beta-trace-protein или beta-2-transferrin в отделяемом полости носа мы больше использовали предложенную в 70-х гг. прошлого столетия G. Hounsfield, A. Cormac компьютерную томографию (КТ). Бесспорно, КТ, превосходя по информативности краниографию, вносит существенный вклад по выявлению переломов костей черепа, пневмоцефалии, наличия затеков ликвора в околоносовые пазухи и т. д. Но не всегда возможно визуализировать мелкие костные трещины, линии переломов, сами ликворные свищи. В нашем случае 36 пациентам мы сделали спиральную компьютерную томографию (СКТ) большой разрешающей способности, которой оказалось достаточно. По мнению многих авторов, СКТ обладает точностью, достигающей 92%, и чувствительностью в пределах 70–93,3%, т. к. они позволяют послойно визуализировать анатомическую целостность костей черепа, состояние мягких тканей и ликворных пространств [3, 6]. При получении точной информации о месте расположения свищевого хода мы брали пациентов на пластическое закрытие ликворной фистулы. В сомнительных случаях и получении отрицательных результатов по вышеуказанным методам мы применяли более информативную диагностику НЛ с использованием ликворочувствительной МРТ, МР-цистернографии, высокая эффективность которых подтверждается многими авторами [11–13]. В семи случаях нами была выполнена более инвазивная КТ-цистернография. Флуоресцеиновый тест мы не применяли.

Таким образом предоперационное обследование пациентов с НЛ является очень важным этапом реабилитации, который направлен на выявление не только источника ликвореи, но и сопутствующих заболеваний, показаний и противопоказаний плановому хирургическому вмешательству, прогнозированию отдаленных результатов и факторов риска развития осложнений. Поскольку в большинстве случаев хирургические вмешательства носят симультанный характер, мы внимательно подходили к пери- и интраоперационному периодам, особенно тщательно – к послеоперационному периоду оказания медицинского пособия, куда входят системная и топическая фармакотерапия, щадящее хирургическое выполнение пластического закрытия НЛ с использованием современных материалов под управляемым анестезиологическим пособием.

В задачи предоперационной подготовки входила подготовка слизистой оболочки полости носа и создание

благоприятных условий для хирургического вмешательства с использованием интраназальных глюкокортикоидов и деконгестантов, адреномиметиков, системных и топических антибактериальных препаратов, антиагрегантов и т. д.

Во время операции анестезиологи обеспечивали дополнительно управляемое регулирование артериального и внутричерепного давления. Главной целью хирургического вмешательства было гарантированное закрытие ликворных свищей с максимальным сохранением после реконструкции анатомической архитектоники полости носа и околоносовых пазух. Наиболее сложным для нас в техническом исполнении, как и описывается в литературе, было эндоскопическое закрытие ликворных фистул с локализацией в области латеральных карманов основной пазухи, т. н. Stenberg's canals, из-за глубокого расположения и сложности подведения проводника лазерного излучения [20]. Как правило, они носили спонтанный характер, и именно при этих локализациях ликвореи наблюдалось наибольшее количество рецидивов. В ходе операции мы использовали высокоинтенсивное когерентное диодное лазерное излучение по методике, разработанной совместно с ОГУЗ ЦОСМП «Челябинский государственный институт лазерной хирургии» [21]. Из всех прооперированных 126 пациентов в 27 случаях ликворного свища операция была выполнена по объективным причинам без применения лазерного излучения. Методика и техника оперативного вмешательства отрабатывалась заранее в зависимости от локализации, размеров фистул, вторичных изменений окружающих тканей. В течение всего периода операционного поля старались держать максимально сухим, используя для гемостаза высокочастотную или лазерную коагуляцию. Технически при расположении ликворного свища в области ситовидной пластинки доступ к дефекту осуществляли резекцией средней носовой раковины в передних отделах. Для минимизации альтерации анатомических структур и окружающих тканей максимально использовали специализированный микрохирургический инструментарий. Резекцию базальной пластинки средней носовой раковины проводили во время пластического закрытия дефекта задних клеток и крыши решетчатого лабиринта. Далее при необходимости осуществляли доступ в сфеноэтомидальный карман с расширением соустья. Технически пластику проводили на максимально сухом операционном поле.

В случаях локализации на церебральной стенке базальных свищей вскрытие лобной пазухи осуществляли через нижнюю стенку, а при прохождении линии дефекта – медиально и книзу, через лобную пазуху к клеткам решетчатого лабиринта. Для большей визуализации дефектов и ликворных свищей дополнительно использовали шейверные технологии хирургии околоносовых пазух, инструментарий для хирургии основания черепа. После обнаружения свищевого хода осторожно производили биопсию мягких тканей с краев свищевого канала эндоскопическими щипцами Блэксли. После тщательно проведенного гемостаза края ликворного свища обраба-

тивались когерентным излучением диодного лазера. Подбор физических характеристик лазерного излучения производили штатные инженеры-лазерщики. Средние характеристики мощности излучения составляли 2,5–3,5 Вт при длине волны 0,97 мкм, которые применяли в непрерывном режиме. По расчетам, на обработку слизистой оболочки по ходу свищевого канала и прилежащих тканей отводилось от 3 до 5 мин общего воздействия. На этапах укладки трансплантатов мы использовали как onlay-, так и underlay- технологии, главная задача – по возможности расположить один из трансплантатов интракраниально [1, 22]. Когда локализация свища позволяла, закрытие дефекта проводили перемещенным лоскутом из перегородки носа или средней носовой раковины (метод Хаддад). После лазерной обработки и установки трансплантата на свищевой канал сверху укладывали двухкомпонентный фибринтромбиновый клей либо коллаген-хитозановый комплекс, коллагеновую губку или гемостатическую пластинку «Тахокомб». На заключительном этапе располагали фрагмент широкой фасции бедра или височную мышцу, взятую по размеру операционной полости, на которую финально укладывали фибринтромбиновое клеевое покрытие. Жировую клетчатку мы использовали реже. Таким образом, двухкомпонентный фибринтромбиновый клей мы использовали как для закрытия ликворной фистулы, так и для плотного закрытия всех послеоперационных полостей. Затем проводили легкую переднюю тампонаду полости носа ксероформными тампонами в силиконе, которые удаляли в возможно ранние сроки послеоперационного периода.

Особое внимание мы уделяли послеоперационному уходу и терапии, руководствуясь стандартами оказания медицинской помощи по профилю «оториноларингология», согласно Федеральному закону №326-ФЗ от 29 ноября 2010 г. ч. 4 ст. 35. В этом контексте для нас значимыми являются клинические рекомендации, разработанные Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов. Первые дни после перенесенной операции все пациенты соблюдали строгий постельный режим с приподнятым головным концом кровати, применяли меры по предотвращению форсированного кашля, чихания, натуживания, которые, приводя к напряжению и перепаду давления по типу пробы Вальсальвы, могут продавить пластический материал. Для исключения присоединения инфекции, развития синусита и других осложнений пациентам назначали антибактериальную терапию (цефалоспорины третьего поколения по 1 г 2 раза в сутки парентерально) в течение 5–7 сут., антиоксиданты прямого действия, десенсибилизационную и дегидратационную терапию [23, 24]. Как правило, на вторые и четвертые сутки пациентам проводили люмбальную пункцию с измерением давления и выведением ликвора от 20–30 мл. Начиная со вторых суток после осторожного удаления тампонов, пациентам в 0,9%-ном растворе натрия хлорида инстиллировали деконгестанты в соотношении 2:1 через каждые 2 ч в течение суток. В течение трех последующих суток проводили контроль ликворного давления, и при условии нормализации люмбальный дре-

наж закрывали уже на 5-й день. Дыхательные упражнения, вдох носом и выдох ртом пациенты проводили регулярно в сочетании с озонотерапией [25]. От использования мазей с антибактериальным действием мы отказались, заменив все послеоперационное ведение использованием низкочастотного ультразвукового (НУЗ) кавитационного орошения оперированных полостей. При выборе НУЗ-кавитационной терапии мы руководствовались литературными данными, где имеется много информации не только об элиминационной активности низкочастотного ультразвука, но и о других биологических возможностях (например, стимулирующее влияние на процессы репаративной регенерации, восстановление маркеров окислительного стресса (содержание продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков), разрушение биопленкообразующей способности *Ps. aeruginosa*, *Str. pneumoniae* и *S. aureus* и т. д.) [26–28]. Кроме того, в зависимости от механизма воздействия на поврежденные ткани ультразвуковых колебаний (интенсивность, мощность, амплитуда, частота, форма), методов приложения к поврежденным тканям (контактный, бесконтактный, кавитационный, струйный) и временных способов подачи (постоянный, прерывистый, импульсный) биорезонансные технологии оказывают биологические эффекты различного характера [29]. Например, низкая частота с малой интенсивностью ультразвукового излучения, обладая большим проникновением в глубину тканей, как высокорезультативный метод используется в лечении сенсоневральной тугоухости и кохлео-вестибулярной дисфункции [30].

История разработки медицинских ультразвуковых аппаратов уникальна и основана на изучении их создания для технических нужд и возможности применения в медицине. Так, в 1852 г. итальянский физик Спаланцани впервые высказал мысль о существовании звуковых колебаний, наблюдая за ориентацией летучих мышей в темноте. Пьер Кюри в 1880 г. раскрыл свойства пьезоэффекта, которые легли в основу конструкций механических устройств, генерирующих различной частоты звуковые волны. В первой половине XX в. появились ультразвуковые эхолоты, при помощи которых военные моряки легко обнаруживали корабли противника. Одновременно в 1928 г. появились и медицинские ультразвуковые аппараты, которыми, например, оториноларингологи в Германии уже лечили острые и хронические отиты, тонзиллиты и другие оториноларингологические заболевания. Позже было доказано усиливающее влияние НУЗ-кавитации на обмен веществ, синтез нуклеиновых кислот, проницаемость мембран клеток, стимулирующие процессы регенерации тканей [26, 27]. Б.С. Байер в середине XX в. доказал, что возникновение электрического заряда в момент «всхлопывания» маленьких пузырьков (полости кавитации) с образованием микроскопических полостей НУЗ-кавитации запускает череду химических реакций, вызывающих бактерицидный эффект.

НУЗ-кавитацию мы проводили сразу после удаления тампонов аппаратом для мелкодисперсного струйного орошения «УЗОЛ-01 “Ч” КАВИТАР Фотохром». Суть про-

цедуры заключается в подаче под давлением лекарственного раствора, предварительно подогретого и прошедшего через ультразвуковую камеру, аппаратом через волновод титановому наконечнику. В момент прохождения жидкости через волновод образуется высокое давление, которое, проходя капиллярное микроотверстие ($\varnothing$ 0,3 мм) наконечника, колеблющегося с заданной ультразвуковой частотой, на выходе из сопла около 80–90% раствора преобразовывается в НУЗ-озвученную струю, а оставшаяся часть (10–20%) в кавитированную аэрозоль. В аэрозольном облаке из пузырьков формируются заряженные электрически полости, в которых из молекул воды вследствие электрохимических реакций образуются H^+ - и OH^- -радикалы. Вследствие этого проявляется не только бактерицидный эффект с разрушением мембран бактерий, но и своеобразный микромассаж тканей, улучшаются гемодинамические изменения, стабилизируется микроциркуляция крови, легче элиминируется патологическое раневое отделяемое, улучшается частота биения ресничек, выделительная способность бокаловидных клеток, восстанавливается мукоцилиарный клиренс.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование за 15-летний период всех 126 прооперированных пациентов с ликворными свищами различной этиологии показало, что в большинстве случаев НЛ сопровождалась сопутствующими патологическими состояниями, как соматическими, так и посттравматическими, оториноларингологическими, ятрогенными и т. д. Когда мы начинали заниматься НЛ, нам было много непонятно по диагностике, хирургическому закрытию, послеоперационному ведению, профилактике и т. д. При этом мы понимали, какое социально-экономическое значение имеют данные патологические состояния для пациентов, живущих в большом промышленном регионе страны, а также необходимость поиска оптимальных путей маршрутизации

и госпитальной помощи [31]. Основные аспекты диагностики и лечебной тактики разбирали с ординаторами и с врачами на курсах повышения квалификации [32]. Основной задачей в этом контексте был методологический подход к каждому пациенту в периоперационном периоде с устранением противопоказаний или достижением ремиссии выявленных хронических заболеваний [33]. В процентном соотношении лидирующее место (78,2%) занимала спонтанная НЛ, на втором месте по убыванию (13,3%) – пациенты с черепно-мозговой травмой и в 8,5% случаев НЛ имела ятрогенный характер. Оценку эффективности пластического закрытия ликворных фистул с использованием разработанной методики Челябинским государственным институтом лазерной хирургии проводили по анализу частоты рецидивов ликвореи, развитию ранних и поздних послеоперационных осложнений, в т. ч. внутричерепных, за 15-летний период. Эндоскопия полости носа с оценкой состояния раневой поверхности после хирургического вмешательства осуществлялась ежедневно, в сроки нахождения в стационаре (6–8 дней), спустя 1, 2 мес., полгода и, по возможности, ежегодно в течение 15-летнего срока. Через каждые полгода и год после операции выполняли МСКТ околоносовых пазух. При сопоставлении результатов лечения главным критерием оценки эффективности операции являлась частота рецидивов. Как правило, рецидивы имели полифункциональный характер и зависели, например, как от анатомических факторов, так и от сочетанной патологии, включающей полипозы носа, кровотечения, черепно-мозговые травмы, состояния после нейрохирургических операций, внутричерепные гипертензии и т. д. В 15 (12,3%) случаях отмечен рецидив, из них у 5 (3,71%) пациентов основной группы и у 10 (8,32%) пациентов группы контроля, которые были закрыты повторным хирургическим вмешательством. Рецидивы наблюдались в разные временные сроки, начиная от 2 мес. и даже спустя 12 лет после пластического закрытия ликворного свища. Рецидив через 12 лет (2019 г.) (рис.).

● **Рисунок.** Клинический случай рецидива ликвореи через 12 лет. КТ-цистернография

● **Figure.** A clinical case of CSF leakage recurrence over the 12-year period. CT cisternography



а – аксиальная проекция, видно место рубцевания костного дефекта (2007); б – аксиальная проекция, видно место костного дефекта с формированием свищевого хода.

Таким образом, все виды ликворных свищей любой локализации должны быть ликвидированы с обязательным пластическим закрытием материалами, которые подбираются индивидуально. На этапах предоперационной подготовки, особенно эндоназальным или трансаксиллярным трансназальным подходом, необходимо четко представлять место локализации свища, тщательно изучить данные лучевых методов исследования, определить необходимый объем и виды пластического материала, подготовить максимальный набор хирургического инструментария, выбрать наиболее оптимальный доступ к месту дефекта, обсудить физические параметры использования высокоинтенсивного лазера с инженерами-лазерщиками и т. д. С учетом возможной сопутствующей патологии постоянно нужно консультироваться с неврологами и нейрохирургами, определять объемы симультанного оперативного вмешательства, если оно будет необходимо, обосновывать показания и выявлять противопоказания к хирургическому вмешательству (например, посттравматическая гидроцефалия, дислокация головного мозга, ДВС-синдром, ликворная гипертензия, острые и обострения хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и т. д.). В таких случаях коллегиально принимается решение о временной отсрочке пластического закрытия НЛ до стабилизации всех показателей состояния пациента. Хирургические приемы в месте локализации свища всегда должны сопровождаться выделением костного дефекта и освобождать края мозговых оболочек, рубцов, грануляций, добиваться хорошей визуализации и максимально сухого операционного поля. Выбор физических параметров лазерной обработки должны осуществлять только инженеры-лазерщики. Фиксацию пластического материала лучше

осуществлять проверенными средствами, например клеем «Tissukul Kit». Рецидивы в послеоперационном периоде также имеют полифакторный характер, начиная от избыточного веса пациента, тяжелой черепно-мозговой травмы и заканчивая большими физическими нагрузками, эпилепсией, обменными нарушениями и т. д. Исходя из этого, необходимо констатировать, что огромное значение имеют не только качество выполненного пластического закрытия ликворного свища и великолепный послеоперационный уход, но и образ жизни пациента.

ВЫВОДЫ

Ликворные свищи, имея вариабельную локализацию и размеры, представляют определенные сложности их верификации, выбор способов закрытия дефекта, раннего и позднего послеоперационного ухода за больными, рекомендаций образа жизни. Как показало наше исследование, пока не существует абсолютно надежных и достоверных методов ликвидации НЛ, что прежде всего связано с полиэтиологичностью заболевания. Исходя из этого, верификацию НЛ необходимо проводить с применением всех имеющихся средств диагностики, т. е. от этого зависит объем оперативного вмешательства и способы закрытия ликворных свищей. Использование на этапах операции когерентного лазерного излучения во многом повышает эффективность пластического закрытия ликворных свищей. В послеоперационном уходе НУЗ-кавитационная терапия доказала свою безопасность, эффективность и востребованность.

Поступила / Received 28.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2021
Принята в печать / Accepted 22.09.2021

Список литературы

- Капитанов Д.Н., Лопатин А.С., Потапов А.А. *Эндоскопическая диагностика и лечение назальной ликвореи*. М.: Практическая медицина; 2015. 212 с.
- Thompson St.C. *The cerebrospinal fluid: its spontaneous escape from the nose*. London: Cassei & Co; 1899.
- Крюков А.И., Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л. Алгоритм диагностики и лечения больных с переломом костных стенок верхнечелюстных пазух. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(5):168–169.
- Капитанов Д.Н., Лопатин А.С., Потапов А.А. Эндоскопическая диагностика и лечение назальной ликвореи. *Вестник оториноларингологии*. 2003;(4):26–29. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2003/4>.
- Коновалов А.Н. (ред.). *Посттравматическая базальная ликворея*. М.: Антидор; 1997. 127 с.
- Schlosser RJ., Bolger W.E. Nasal cerebrospinal fluid leaks: critical review and surgical considerations. *Laryngoscope*. 2004;114(2):255–265. <https://doi.org/10.1097/00005537-200402000-00015>.
- Шагинян Г.Г., Макаревич Д.А., Никитина О.О. Проблема базальной ликвореи у больных с тяжелой краниофациальной травмой (исторические аспекты). *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2010;(4):11–19. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-bazalnoy-likvorei-u-bolnyh-s-tyazhelyoy-kraniofatsialnoy-travmoj-istoricheskie-aspekty/viewer>.
- Гофман В.Р., Андроненков В.А., Воронов А.В. Обоснование доступа при эндоскопической хирургии назальной ликвореи. *Вестник оториноларингологии*. 2012;(4):16–17. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/4/030042-4668201244>.
- Охлопков В.А., Потапов А.А., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Капитанов Д.Н., Еврилов А.Е., Арутюнов П.В. Реконструктивная хирургия повреждений основания черепа, сопровождающихся ликвореей. В: Коновалов А.Н. (ред.). *Реконструктивная и минимально инвазивная хирургия последствий черепно-мозговой травмы*. М.: Т.А. Алексеева; 2012.
- Охлопков В.А., Потапов А.А., Кравчук А.Д., Капитанов Д.Н. *Клинические рекомендации по лечению посттравматической базальной ликвореи*. М.; 2015. Режим доступа: https://ruans.org/Text/Guidelines/posttraumatic_liquorea.pdf.
- Сирко О.Г., Дядечко А.А. КТ-цистернография в диагностике и лечении нетравматической назальной ликвореи. Обзор литературы и анализ собственных наблюдений. *Украинский нейрохирургический журнал*. 2013;(1):26–31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kt-tsisternografiya-v-diagnostike-i-lechenii-netravmaticheskoy-nazalnoy-likvorei-obzor-literatury-i-analiz-sobstvennyh-nablyudeniya/viewer>.
- Арутюнов Н.В., Гриндель О.М., Демчук М.Л. Компьютерно-томографическая цистернография с современными неионными рентгеноконтрастными препаратами в диагностике базальных ликворей. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 1994;(4):27–29.
- Mitjavila M., Balsa M.A., Penin J., Pey C. Radionuclide cisternography in spontaneous intracranial hypotension syndrome. *Rev Esp Med Nucl*. 2004;23(5):338–342. [https://doi.org/10.1016/s0212-6982\(04\)72313-7](https://doi.org/10.1016/s0212-6982(04)72313-7).
- Reisinger P.W., Hochstrasser K. The diagnosis of CSF fistulae on the basis of detection of beta 2-transferrin by polyacrylamide gel electrophoresis and immunoblotting. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1989;(27):169–172. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2708946>.
- Schnabel C., Martino E., Gilsbach J.M., Riediger D., Gressner A.M., Kunz D. Comparison of B2-Transferrin and B-Trace protein for detection of cerebrospinal fluid in nasal and ear fluids. *Clin Chem*. 2004;50:661–663. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.024158>.
- Wigand M.E. Transnasal ethmoidectomy under endoscopic control. *Rhinology*. 1981;19(1):7–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7233000>.

17. Клименко К.Э., Крюков А.И. Диагностика и хирургическое лечение назальной ликвореи. Обзор литературы и собственный опыт. *Голова и шея*. 2015;(3):35–42. Режим доступа: <https://headneckfdr.ru/files/HM2015003.pdf>.
18. Крюков А.И. Лечение риноликвореи травматической этиологии. В: *Материалы XVIII съезда оториноларингологов России. Санкт-Петербург, 26–28 апреля 2011 г.* СПб.; 2011.
19. Yadav Y., Parihar V., Janakiram N., Pande S., Bajaj J., Namdev H. Endoscopic management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2016;11(3):183–193. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.145101>.
20. Castelnuovo P., Mauri S., Locatelli D., Emanuelli E., Delù G., Giulio G. Endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea: Learning from our failures. *Am J Rhinol*. 2001;5(5):333–342. <https://doi.org/10.1177/194589240101500509>.
21. Кузнецова Г.В., Исмагилова С.Т., Ангелович М.С. *Способ хирургического лечения назальной ликвореи*. Патент RU №2346667 C2, 20.02.2009. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2346667C2_20090220.
22. Fliss D.M., Zucker G., Cohen J.T., Gatot A. The subcranial approach for the treatment of cerebrospinal fluid rhinorrhea: a report of 10 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001;59(10):1171–1175. <https://doi.org/10.1053/joms.2001.26720>.
23. Коркмазов А.М., Дубинцев И.Д., Ленгина М.А. Возможности топической антиоксидантной защиты оперированных полостей в практической оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2017;(55):14–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285713>.
24. Ленгина М.А., Коркмазов М.Ю. Оценка эффективности влияния препаратов, обладающих антиоксидантным действием на величину биохимических показателей оксидативного стресса. *Вестник оториноларингологии*. 2013;(55):32–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32348981>.
25. Щетинин С.А., Гизингер О.А., Коркмазов М.Ю. Клинические проявления и дисфункции иммунного статуса у детей с хроническим аденоидитом и методы их коррекции с использованием озонотерапии. *Российский иммунологический журнал*. 2015;(3–1):255–257. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
26. Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
27. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Коркмазов А.М. Биохимические показатели характера оксидативного стресса в зависимости от проводимой послеоперационной терапии у пациентов, перенесших внутриносовые хирургические вмешательства. *Вестник оториноларингологии*. 2016;(5 Suppl):33–35. Режим доступа: http://lor-school.ru/documents/2016/theses_2016.pdf.
28. Гизингер О.А., Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Состояние факторов антимикробной защиты назального секрета у пациентов, оперированных по поводу искривления носовой перегородки в ранний послеоперационный период. *Российский иммунологический журнал*. 2017;11(2):117–119. Режим доступа: <https://www.rusimmun.ru/jour/article/view/597>.
29. Коркмазов М.Ю. Биорезонанс. Основные принципы биорезонансной и электромагнитной терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(2):59–61. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10334405>.
30. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А. Необходимость дополнительных методов реабилитации больных с кохлео-вестибулярной дисфункцией. *Вестник оториноларингологии*. 2012;(55):76–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32349459>.
31. Шишева А.К., Коркмазов М.Ю. Социально-экономические аспекты оптимизации госпитальной помощи больным с патологией носа и околоносовых пазух в условиях крупного промышленного города. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*. 2011;(26):62–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
32. Коркмазов М.Ю., Зырянова К.С., Дубинцев И.Д., Корнова Н.В. Оптимизация педагогического процесса на кафедре оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(1):82–85. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>.
33. Constantino P.D., Janecka I.P. Cranial-base surgery. In: Bailey B. (ed.). *Head and neck surgery otolaryngology*. 2nd ed. Philadelphia: Lipincott-Raven; 1998, pp. 1848–1853.

References

1. Kapitanov D.N., Lopatin A.S., Potapov A.A. *Endoscopic diagnosis and treatment of nasal liquororrhea*. Moscow: Practical medicine; 2015. 212 p. (In Russ.).
2. Thompson St.C. *The cerebrospinal fluid: its spontaneous escape from the nose*. London: Cassei & Co; 1899.
3. Kryukov A.I., Pal'chun V.T., Kune'skaya N.L. Algorithm of diagnosis and treatment of patients with fracture of the bone walls of the maxillary sinuses. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2008;(5):168–169. (In Russ.).
4. Kapitanov D.N., Lopatin A.S., Potapov A.A. Endoscopic diagnosis and treatment of nasal liquororrhea. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2003;(4):26–29. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2003/4>.
5. Konovalov A.N. (ed.). *Post-traumatic basal liquororrhea*. Moscow: Antidor; 1997. 127 p. (In Russ.).
6. Schlosser R.J., Bolger W.E. Nasal cerebrospinal fluid leaks: critical review and surgical considerations. *Laryngoscope*. 2004;114(2):255–265. <https://doi.org/10.1097/00005537-200402000-00015>.
7. Shaginyan G.G., Makarevich D.A., Nikitina O.O. The problem of basal liquororrhea in patients with severe craniofacial trauma (historical aspects). *Neirokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana = Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2010;(4):11–19. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-bazalnoy-likvorei-u-bolnyh-s-tyazhyoloy-kraniofatsialnoy-travmy-istoricheskie-aspekty/viewer>.
8. Gofman V.R., Andronenko V.A., Voronov A.V. The substantiation of the approach for endoscopic surgery of nasal liquororrhea. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2012;(4):16–17. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/4/030042-4668201244>.
9. Okhlopov V.A., Potapov A.A., Kravchuk A.D., Likhberman L.B., Kapitanov D.N., Eavrilov A.E., Arutyunov P.V. Reconstructive surgery of injuries of the base of the skull, accompanied by liquororrhea. In: Konovalov A.N. (ed.). *Reconstructive and minimally invasive surgery of the consequences of traumatic brain injury*. Moscow: T.A. Alekseeva; 2012. (In Russ.).
10. Okhlopov V.A., Potapov A.A., Kravchuk A.D., Kapitanov D.N. *Clinical recommendations for the treatment of post-traumatic basal liquororrhea*. Moscow; 2015. (In Russ.) Available at: <https://ruans.org/Text/Guidelines/posttraumatic-liquore.pdf>.
11. Sirko A.G., Dyadechko A.A. CT-cisternography in the diagnosis and treatment of non-traumatic cerebrospinal fluid rhinorrhea: Clinical series and literature review. *Ukrainskii neirokhirurgicheskii zhurnal = Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2013;(1):26–31. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kt-tsisternografiya-v-diagnostike-i-lechenii-netravmaticheskoy-nazalnoy-likvorei-obzor-literatury-i-analiz-sobstvennyh-nablyudeniy/viewer>.
12. Arutyunov N.V., Grindel O.M., Demchuk M.L. Computed tomographic cisternography with modern nonionic radiopaque preparations in the diagnosis of basal liquororrhea of various genesis. *Voprosy neirokhirurgii = Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 1994;(4):27–29. (In Russ.).
13. Mitjavila M., Balsa M.A., Penin J., Pey C. Radionuclide cisternography in spontaneous intracranial hypotension syndrome. *Rev Esp Med Nucl*. 2004;23(5):338–342. [https://doi.org/10.1016/s0212-6982\(04\)72313-7](https://doi.org/10.1016/s0212-6982(04)72313-7).
14. Reisinger P.W., Hochstrasser K. The diagnosis of CSF fistulae on the basis of detection of beta 2-transferrin by polyacrylamide gel electrophoresis and immunoblotting. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1989;(27):169–172. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2708946>.
15. Schnabel C., Martino E., Gilsbach J.M., Riediger D., Gressner A.M., Kunz D. Comparison of B2-Transferrin and B-Trace protein for detection of cerebrospinal fluid in nasal and ear fluids. *Clin Chem*. 2004;50:661–663. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.024158>.
16. Wigand M.E. Transnasal ethmoidectomy under endoscopic control. *Rhinology*. 1981;19(1):7–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7233000>.
17. Klimentov K.E., Krukov A.I. Diagnosis and surgical treatment of nasal cerebrospinal fluid rhinorrhea. A literature review and own clinical experience. *Head and neck. Golova i sheya = Head and Neck Journal*. 2015;(3):35–42. (In Russ.) Available at: <https://headneckfdr.ru/files/HM2015003.pdf>.
18. Kryukov A.I. Treatment of rhinoliquorrhea of traumatic etiology. In: *Materials of the XVIII Congress of Otorhinolaryngologists of Russia. St Petersburg, April 26–28, 2011*. St Petersburg; 2011. (In Russ.).
19. Yadav Y., Parihar V., Janakiram N., Pande S., Bajaj J., Namdev H. Endoscopic management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2016;11(3):183–193. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.145101>.
20. Castelnuovo P., Mauri S., Locatelli D., Emanuelli E., Delù G., Giulio G. Endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea: Learning from our failures. *Am J Rhinol*. 2001;5(5):333–342. <https://doi.org/10.1177/194589240101500509>.
21. Kuznetsova G.V., Ismagilova S.T., Angelovich M.S. *Method of surgical treatment of nasal liquororrhea*. Patent RU No. 2346667 C2, 20.02.2009. (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2346667C2_20090220.
22. Fliss D.M., Zucker G., Cohen J.T., Gatot A. The subcranial approach for the treatment of cerebrospinal fluid rhinorrhea: a report of 10 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001;59(10):1171–1175. <https://doi.org/10.1053/joms.2001.26720>.
23. Korcmazov A.M., Dubinets I.D., Lengina M.A. Possibilities of topical antioxidant protection of operated cavities in practical otorhinolaryngology.

- Vestnik otorinolaringologii* = *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;(S5):14–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285713>.
24. Lengina M.A., Korkmazov M.Yu. Evaluation of the effectiveness of the effect of drugs with an antioxidant effect on the value of biochemical indicators of oxidative stress. *Vestnik otorinolaringologii* = *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;(S5):32–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32348981>.
 25. Shchetinin S.A., Gizinger O.A., Korkmazov M.Yu. Clinical manifestations and dysfunctions of the immune status in children with chronic adenoiditis and methods of their correction using ozone therapy. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal* = *Russian Journal of Immunology*. 2015;(3–1):255–257. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
 26. Korkmazov A., Korkmazov M. Methods of correction of the functional infringements of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the multiple shell of the nose region with use of ultrasound cavitation. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal* = *Russian Journal of Immunology*. 2018;12(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
 27. Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Korkmazov A.M. Biochemical parameters of the nature of oxidative stress depending on the postoperative therapy in patients who underwent intra-nasal surgical interventions. *Vestnik otorinolaringologii* = *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;(5 Suppl.):33–35. (In Russ.) Available at: http://lor-school.ru/documents/2016/theses_2016.pdf.
 28. Gisinger O.A., Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. The state of antimicrobial protection factors of nasal secretion in patients operated on the curvature of the nasal septum in the early postoperative period. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal* = *Russian Journal of Immunology*. 2017;11(2):117–119. (In Russ.) Available at: <https://www.rusimmun.ru/jour/article/view/597>.
 29. Korkmazov M.Yu. Bioresonance. Main principles of bioresonance and electromagnetic therapy. *Vestnik otorinolaringologii* = *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2008;(2):59–61. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10334405>.
 30. Korkmazov M.Yu., Lengina M.A. The need for additional methods of rehabilitation of patients with cochleo-vestibular dysfunction. *Vestnik otorinolaringologii* = *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2012;(S5):76–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32349459>.
 31. Shisheva A.K., Korkmazov M.Yu. Socio-economic aspects hospital help optimization for patient with pathology of nose and paranasal sinuses in the large industrial city conditions. *Vestnik Juzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: obrazovanie, zdoravoohranenie, fizicheskaja kul'tura* = *Bulletin of the South Ural State University. Series. Education, Healthcare, Physical Education*. 2011;(26):62–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
 32. Korkmazov M.Yu., Zyrianova K.S., Dubinets I.D., Kornova N.V. Optimization of the pedagogical process at the department of otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii* = *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2014;(1):82–85. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>.
 33. Constantino P.D., Janecka I.P. Cranial-base surgery. In: Bailey B. (ed.). *Head and neck surgery otolaryngology*. 2nd ed. Philadelphia: Lipincott-Raven; 1998, pp. 1848–1853.

Информация об авторах:

Коркмазов Мусос Юсуфович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Korkmazov74@gmail.com

Ангелович Михаил Самуилович, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Ленгина Мария Александровна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Danilenko1910@mail.ru

Ястремский Андрей Петрович, д.м.н., доцент, заведующий курсом лор-болезней кафедры ортопедической и хирургической стоматологии с курсом лор-болезней; Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; yastrem-andrej97@yandex.ru

Information about the authors:

Musos Yu. Korkmazov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Korkmazov74@gmail.com

Mihail S. Angelovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Maria A. Lengina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Danilenko1910@mail.ru

Andrey P. Yastremsky, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Orthopedic Surgery and Dentistry with a course of otorhinolaryngology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; yastrem-andrej97@yandex.ru

Ринологическая тактика в комплексном лечении больных с тяжелой сочетанной черепно-лицевой травмой, находящихся на ИВЛ

В.В. Дворянчиков¹, Ю.К. Янов², Я.А. Накатис³, В.С. Исаченко⁴✉, lor_vma@mail.ru, Д.М. Ильясов⁴, В.Р. Гофман⁵, К.В. Виниченко⁴

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Санкт-Петербургский государственный университет; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4

⁴ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁵ Клиника профессора Гофмана; 195267, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ушинского, д. 3, корп. 3

Резюме

Введение. В последние годы травматизм занимает четвертое место среди основных причин смерти населения после заболеваний сердечно-сосудистой системы, злокачественных новообразований и инфекционных заболеваний. Клиническое течение сочетанных травм, как правило, характеризуется высоким числом осложнений, которых значительно больше, чем при изолированных повреждениях.

Цель. Исследовать подходы к совершенствованию оториноларингологической тактики с позиций нормализации функционального состояния слизистой оболочки полости носа, а также повышение эффективности лечения больных с тяжелой сочетанной травмой, находящихся на длительной ИВЛ.

Материалы и методы. В процессе изучения проблемы нарушения мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки полости носа было проанализировано функциональное состояние слизистой оболочки у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой головы, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких. Было изучено состояние одного из важнейших механизмов санации и местной защиты дыхательных путей – мукоцилиарного клиренса, обеспечивающего необходимый потенциал барьерной, очистительной и иммунной функции. Проводилось исследование теплового эффекта полости носа, pH слизистой оболочки, изучение частоты биения ресничек мерцательного эпителия и скорости мукоцилиарного транспорта.

Результаты. Проведенные исследования показали, что проблему посттравматического и нозокомиального синусита у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой головы необходимо решать в кратчайшие сроки с привлечением современных методов диагностики и лечения, в т. ч. предложенным методом искусственной вентиляции носа. Тяжесть состояния пострадавшего, полученных повреждений исключают использование расширенных методов хирургического, оториноларингологического лечения.

Выводы. Использование малоинвазивных методик лечения, прецизионное техническое исполнение, в т. ч. под эндовидеоконтролем, полисинусотомия позволяли не утяжелять состояние пострадавших и исключить ятрогенное повреждение, способное повлечь необратимые изменения в организме и состоянии пострадавшего.

Ключевые слова: тяжелая сочетанная черепно-лицевая травма, нозокомиальные синуситы, сепсис, оториноларингологическая тактика, малоинвазивные методики

Для цитирования: Дворянчиков В.В., Янов Ю.К., Накатис Я.А., Исаченко В.С., Ильясов Д.М., Гофман В.Р., Виниченко К.В. Ринологическая тактика в комплексном лечении больных с тяжелой сочетанной черепно-лицевой травмой, находящихся на ИВЛ. *Медицинский совет.* 2021;(18):202–211. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-202-211>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rhinological tactics in the complex treatment of patients with severe combined cranio-facial trauma who are on mechanical ventilation

Vladimir V. Dvorianchikov¹, Yuri K. Yanov², Yakov A. Nakatis³, Vadim S. Isachenko⁴✉, lor_vma@mail.ru, Denis M. Ilyasov⁴, Viktor R. Gofman⁵, Ksenia V. Vinichenko⁴

¹ St Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

³ St Petersburg State University; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia

⁴ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

⁵ Professor Hoffman Clinic; 3, Bldg. 3, Ushinsky St., St Petersburg, 195267, Russia

Abstract

Introduction. In recent years, injuries ranked fourth among the main causes of death of the population after diseases of the cardiovascular system, malignant neoplasms and infectious diseases. The clinical course of associated injuries, as a rule, is characterized by a high number of complications, much more than in isolated injuries.

Objective. Explore approaches to improving otorhinolaryngological tactics from the standpoint of normalizing the functional state of the nasal mucosa, as well as increasing the effectiveness of treatment of patients with severe concomitant trauma on prolonged mechanical ventilation.

Materials and methods. In the process of studying the problem of impaired mucociliary clearance of the nasal mucosa, the functional state of the mucous membrane in patients with severe concomitant head trauma undergoing prolonged artificial lung ventilation was analyzed. We studied the state of one of the most important mechanisms of sanitation and local protection of the respiratory tract - mucociliary clearance, which provides the necessary potential for barrier, cleansing and immune functions. A study was made of the thermal effect of the nasal cavity, pH + of the mucous membrane, the study of the frequency of beating of the cilia of the ciliated epithelium and the rate of mucociliary transport

Results and discussion. The results of the study showed that the problem of post-traumatic and nosocomial sinusitis in patients with severe concomitant head trauma must be resolved as soon as possible, with the involvement of modern diagnostic and treatment methods, including the proposed method of artificial ventilation of the nose. The severity of the patient's condition, the severity of the injuries received excludes the use of advanced methods of surgical, otorhinolaryngological treatment.

Conclusion. 12:30 PM The use of minimally invasive methods of treatment, precision technical execution, including under endo-video control, polysinusotomy made it possible not to burden the condition of the victims and exclude iatrogenic damage that could entail irreversible changes in the body and condition of the victim.

Keywords: severe combined craniofacial trauma, prolonged mechanical ventilation, nosocomial sinusitis, sepsis, otorhinolaryngological tactics, minimally invasive techniques

For citation: Dvorianchikov V.V., Yanov Yu.K., Nakatis Ya.A., Isachenko V.S., Iliasov D.M., Gofman V.R., Vinichenko K.V. Rhinological tactics in the complex treatment of patients with severe combined cranio-facial trauma who are on mechanical ventilation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):202–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-202-211>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Травматизм населения – одна из важнейших проблем общественного здоровья и здравоохранения, актуальность которой определяется не только медицинскими, но и социально-экономическими аспектами, которые обусловлены последствиями травм, нередко стойкой утратой трудоспособности и даже инвалидностью, а также высоким уровнем смертности от внешних причин [1, 2].

Травматизм остается одной из основных медико-социальных проблем не только в Российской Федерации, но и в большинстве стран мира. По данным ВОЗ, ежегодно в Европе отмечается около 80 млн несчастных случаев, что составляет 2 200 травм в день, или 90 в час¹. На каждый смертельный случай вследствие травм приходится около 30 госпитализаций и 300 амбулаторных обращений [3–5].

Можно также отметить еще один немаловажный факт данной проблемы – высокий уровень госпитальной летальности, который у больных с сочетанной травмой в 3,1 раза выше, чем у пораженных с изолированной травмой, и находится в пределах от 25 до 60% [6–9]. Частота госпитальной летальности при изолированной черепно-мозговой травме отмечается в диапазоне 1–3%, при сочетанной черепно-мозговой травме – от 21 до 35%, при тяжелой сочетанной черепно-мозговой травме смертность может составлять 80% [10–13].

Практически в 90–100% летальный исход наблюдается у пораженных с очень тяжелыми сочетанными травмами груди и живота, с повреждениями паренхиматозных органов, опорно-двигательного аппарата, с черепно-мозговыми повреждениями, особенно сопровождающимися массивными кровотечениями [14–18].

Отмечается шок, острая кровопотеря вследствие повреждения паренхиматозных органов. В первые трое суток после получения сочетанной черепно-мозговой травмы наиболее частой причиной летальности у данной категории пострадавших является «мозговая смерть» из-за отека и дислокации головного мозга. В дальнейшем летальность коррелирует с развитием гнойно-септических осложнений [19, 20].

Лечебная тактика у пациентов с тяжелыми травмами и ранениями предполагает частое проведение продленной и длительной ИВЛ, что является важнейшим способом коррекции острой дыхательной недостаточности, которая возникает у этой категории пострадавших [21, 22].

Благодаря продленной и длительной ИВЛ и синхронизированной ВВЛ уменьшаются энергозатраты поврежденного организма, повышается напряжение кислорода в артериальной крови, уменьшается шунтирование крови в легких, улучшаются равномерность вентиляции и микроциркуляция, увеличивается разовая производительность сердца. Вместе с тем продленная (в течение 6–24 ч) и особенно длительная ИВЛ (более 24 ч) ухудшает дренажную функцию носа и околоносовых пазух и приводит к формированию застойных явлений и развитию назокомальных синуситов.

¹ WHO Regional Committee for Europe resolution EUR/RC55/R9 on prevention of injuries in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2005. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/88100/RC55_eres09.pdf.

Наличие у пациента признаков повреждения носа и околоносовых пазух, формирующиеся застойные явления в околоносовых пазухах в начальный период управляемого аппаратного дыхания обязывают лечащего врача вести данную категорию больных совместно с лор-врачом с первых же дней стационарного лечения.

С позиции оториноларингологии имеется выработанная тактика лечения данной категории пациентов². Она базируется на основании представлений о сроках начала функциональных изменений слизистой оболочки полости носа и подразумевает, что перевод пострадавшего на аппаратное дыхание приводит к стойкому поддержанию стартовых механизмов активно развивающихся патологических изменений в слизистой оболочке [23–25]. Возникает состояние, замыкающее порочный круг развитием гнойных осложнений.

Суть оториноларингологической тактики заключается в исправлении сложившейся ситуации, а также ликвидации возможного источника синдрома системного воспалительного ответа, а в дальнейшем и сепсиса, одним из ключевых моментов которой является перевод пострадавшего на самостоятельное дыхание через естественные дыхательные пути.

У пациентов с тяжелой сочетанной травмой головы, находящихся на искусственной вентиляции легких, в большинстве случаев развитие пиосинуса наблюдается уже на 5–6-е сут. Санация в указанные сроки патологического очага упреждает развитие гнойного воспаления, поддерживающего системный воспалительный ответ и сепсис. У данной категории пострадавших рекомендуется ежедневное выполнение санации полости носа.

Необходимо отметить, что пунктирование околоносовых пазух непосредственно после получения травмы недопустимо, т. к. при промывании полостей пазух высок риск заноса содержимого через небольшие дефекты костных стенок в окружающие ткани – орбиту, полость черепа, мягкие ткани лица. Это, в свою очередь, может стать причиной развития дополнительного воспалительного очага. Также излившаяся в пазухи кровь по типу биологической тампонады приводит к остановке кровотечения. Пунктирование околоносовых пазух целесообразно проводить с 3-х сут. после травмы.

При отсутствии или наличии отрицательной динамики, а также прогрессировании системного воспалительного ответа, в связи с высоким риском трансформации гемосинуса в пиосинус целесообразно выполнение хирургической санации околоносовых пазух в объеме полисинусотомии, в т. ч. эндоскопической, на 3–5-е сут. Наличие дренажей в пораженных околоносовых пазухах позволяет добиться ликвидации очага инфекции, который в период поздних проявлений активно участвует в развитии сепсиса. Тяжесть полученных повреждений, определяющих состояние пострадавшего, исключает использование расширенных агрессивных методов хирургического оториноларингологического лечения. Только использование малоинвазивных хирургических

методик – полисинусотомии, их прецизионное техническое исполнение позволяет не утяжелять состояние больных. Однако, без сомнения, нанесение дополнительной хирургической травмы является крайне нежелательной.

Однако в настоящее время проблема ранней санации околоносовых пазух, а значит, и ликвидации одного из очагов гнойной инфекции как перспективного источника сепсиса у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой головы до конца остается нерешенной.

Цель исследования: изучить возможности совершенствования оториноларингологической тактики с позиций нормализации функционального состояния слизистой оболочки полости носа, а также повышение эффективности лечения больных с тяжелой сочетанной травмой, находящихся на длительной ИВЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

в процессе изучения проблемы нарушения мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки полости носа было проанализировано функциональное состояние слизистой оболочки у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой головы, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких. Было изучено состояние одного из важнейших механизмов санации и местной защиты дыхательных путей – мукоцилиарного клиренса, обеспечивающего необходимый потенциал барьерной, очистительной и иммунной функции. Проводилось исследование теплового эффекта полости носа, pH⁺ слизистой оболочки, изучение частоты биения ресничек мерцательного эпителия и скорости мукоцилиарного транспорта. Выявлено динамическое изменение ряда признаков прогрессирующего угнетения активности мерцательного эпителия, обусловленных снижением частоты биения ресничек клеток мерцательного эпителия, значительного подъема температуры в полости носа, локального ацидоза.

Было высказано предположение о наличии возможности позитивного воздействия на эффективную работу реснитчатого аппарата клеток слизистой оболочки полости носа. Отмечено, что дисфункция слизистой оболочки постепенно нивелировалась параллельно с улучшением общего состояния и усилением носового дыхания. У лиц, находившихся на искусственной вентиляции легких, напротив, наблюдалось угнетение функций слизистой оболочки. Происходило развитие патологического процесса, который вызывает недостаточное поступление кислорода в клетки эпителия слизистой оболочки полости носа, что приводит к недостатку свободной энергии – гипозергозу. Развивалась эндогенная гипоксия вследствие расстройства транспорта кислорода кровью и нарушения тканевого дыхания.

Известно, что тканевой тип гипоксии характеризуется снижением способности клеток использовать кислород для биологического окисления, гипозергозом, обусловленным падением продуктивности улавливания клеткой свободной энергии, произведенной при биологическом

² Ильясов Д.М. *Лечебная тактика при повреждении околоносовых пазух у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой головы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03. СПб.: 2013. 146 с.*

окислении, что может быть результатом разобщения процессов окисления и фосфорилирования [26, 27].

Изменение среды обитания клеток назального эпителия и внутриклеточной среды, вызванное гипоксией, приводило к лактатному ацидозу и нарастанию содержания в клетках аденозинмонофосфата. В дальнейшем отмечалось торможение активности ферментов аэробного окисления и растормаживание анаэробного гликолиза. В результате нарастала концентрация свободных ионов водорода и аденозинмонофосфата, которая блокировала уже последний источник свободной энергии для обеспечения функционирования и жизнедеятельности клеток эпителия, что наблюдалось нами при исследовании pH слизистой оболочки.

Состояние, когда наступает нарушение способности клеток утилизировать кислород во время биологического окисления и усваивать при этом свободную энергию в виде макроэргов, связанное с повреждением аппарата тканевого дыхания вследствие гипоксии, называют вторичной тканевой гипоксией [27].

Во многом это явление связано с окислением фосфолипидов клеточных мембран. Также можно предполагать разобщение аэробного окисления и фосфорилирования вследствие ацидоза. Такими же свойствами обладают и микробные токсины микроорганизмов, а также это может быть следствием побочных эффектов лекарственных веществ (антибактериальных препаратов, деконгестантов и др.). Кроме этого, к деструкции клеточных мембран может приводить локальная дистермия.

Происходит процесс разобщения дисульфидных сшивок в структуре поверхностно-клеточных рецепторов и функционально активных внеклеточных биорегуляторов белковой природы, приводящий к их восстановлению в составе молекул рецепторов и биорегуляторов. Образуется функционально неактивная конформация, ограничивающая физиологически адекватные взаимодействия между клеткой и межклеточным пространством и между клеткой и соседними клетками. Структурные клеточные единицы слизистой оболочки полости носа оказываются в условиях автономной изоляции и энергетического дефицита, обуславливающих их дисфункцию: изменения всего нескольких атомов в молекуле белка отражается на работе ресничатой клетки, затем ткани, органа и всего организма.

Таким образом, в ходе работы была сформулирована гипотеза патогенеза дисфункции мукоцилиарной системы, обусловленной вторичной тканевой гипоксией, ацидозом и нарушением одного из фундаментальных сигнальных механизмов в живой клетке, в основе которого лежат окислительно-восстановительные модификации биологических молекул.

Для решения данной задачи и устранения или уменьшения явления тканевой гипоксии в работе был выбран метод усиления воздушного назального потока и тем самым усиления кровоснабжения слизистой оболочки. В ходе первого этапа исследования было отмечено, что при переводе пациентов с искусственной вентиляции легких на самостоятельное дыхание, резко уменьшалась вероятность возникновения гнойно-воспалительных

явлений со стороны носа и околоносовых пазух. Исходя из этого, стало очевидным, что усиление поступления воздуха в полость носа оказывает множественное положительное воздействие, вероятно, за счет активации аэробного гликолиза. В связи с этим была использована вентиляция носа постоянным положительным давлением через носовую маску. Метод заключался в постоянном нагнетании воздуха, пропущенного через систему фильтров и увлажнитель, в полость носа через носовую маску. Для этого использовался аппарат «WEINMANN SOMNO comfort 2E» (Германия) со средними показателями давления воздуха 4,5–5 hPa, с показателями дыхательного объема приблизительно в пределах 6–10 мл/кг для поддержания пикового Raw ниже 35–40 см вод. ст., а статического Raw – ниже 30 см вод. ст.

Параллельно с этим из комплекса лечебных мероприятий исключались местные антиоксиданты, к которым относятся большинство муколитиков и топические деконгестанты, ухудшающие кровоснабжение слизистой оболочки и, следовательно, усиливающие явления тканевой гипоксии.

При планировании исследования состояния слизистой оболочки при различных патологических состояниях полости носа предполагалось, что комплексное обследование больных с данной патологией позволит в наиболее полной и точной степени выявить возможные причины дисфункции мукоцилиарного клиренса, а также вызванный этой дисфункцией объем патологического процесса и определить особенности ее коррекции [28]. Данное исследование было одобрено независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол №200 от 23.01.2018 г.).

Для статистической обработки результатов исследования использовались общепринятые и апробированные методы математической статистики, включающие в себя методы расчета числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с помощью t-критерия Стьюдента и визуального сравнения 95%-ного доверительных интервалов показателей в исследуемых группах больных. Значение ошибки I рода в исследовании – $\alpha = 0,05$.

● **Рисунок 1.** Вентиляция носа постоянным положительным давлением

● **Figure 1.** Nasal constant positive pressure ventilation



Математическая обработка результатов проведенных исследований производилась на ЭВМ в программе Microsoft Excel (США) с использованием надстройки «пакет анализа», который предоставляет широкий спектр возможностей для статистического анализа.

Планирование применяемых методов исследования в целом обеспечило проведение комплексного обследования больных, их лечение и сравнительный анализ его результатов. Это позволило получение необходимой достоверной и обоснованной информации для оценки оптимизации диагностики и лечения больных с позиций нарушений мукоцилиарного клиренса.

Предполагалось, что предложенный метод искусственной вентиляции носа постоянным положительным давлением окажет положительное влияние на состояние слизистой оболочки полости носа и приведет к коррекции мукоцилиарного клиренса. Для статистической проверки этого предположения были сформулированы статистические гипотезы:

$H_0: f_{\mu\mu\mu A} \dots f_{\mu\mu\mu nA} = f_{\mu\mu\mu B} \dots f_{\mu\mu\mu nB}$

$H_1: f_{\mu\mu\mu A} \dots f_{\mu\mu\mu nA} \neq f_{\mu\mu\mu B} \dots f_{\mu\mu\mu nB}$,

где $f_{\mu\mu\mu A} \dots f_{\mu\mu\mu nA}$ и $f_{\mu\mu\mu B} \dots f_{\mu\mu\mu nB}$ – функция мукоцилиарного клиренса соответствующей группы больных. Сам показатель f являлся интегральным и зависел от следующих показателей: эффекта теплообмена, времени перемещения угольного маркера, частоты биения ресничек и pH слизистой оболочки.

Предварительно перед проверкой статистических гипотез была проведена оценка соответствия выборочного распределения на основании примерного равенства среднего значения, моды и медианы ($\bar{x}$, M_0 , M_n) показателей исследования. Также учитывалось непревышение значения коэффициентов асимметрии и эксцесса. На основании анализа этих показателей было установлено, что выборочное распределение групп больных не противоречит нормальному закону распределения.

Для проверки этих гипотез аналитическим способом использовался t-критерий Стьюдента с одинаковыми или различными дисперсиями на основании проводимого двухвыборочного F-теста для дисперсий.

С учетом этиологических факторов дальнейшее сравнение всех групп пациентов между собой представлялось нецелесообразным, а основной анализ эффективности методов лечения проводился на основании сравнения групп со схожими нозологическими формами.

Для проверки статистических гипотез эффективности предложенного метода были пролечены 57 человек с тяжелой сочетанной травмой головы, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких. Пациенты были распределены в две группы: IA (42 пострадавших) и IB (15 пострадавших).

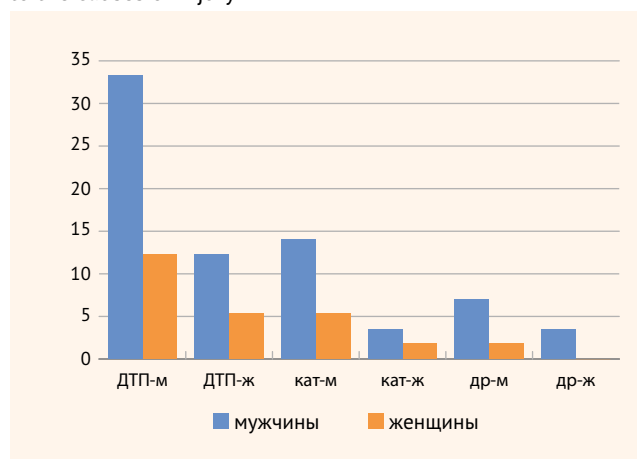
РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 2 представлено распределение пострадавших по причинам получения травмы.

Большинство пострадавших при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии имели крайне

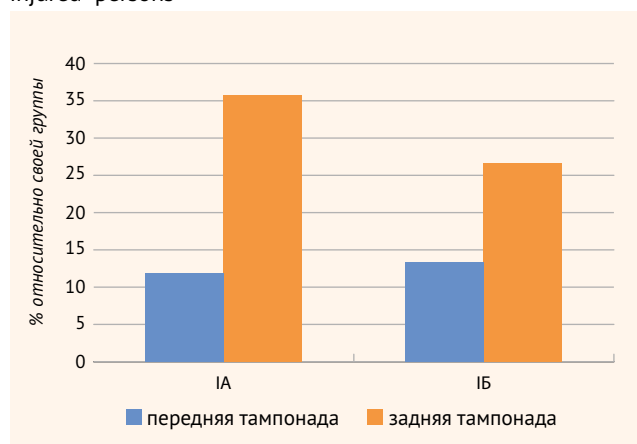
● **Рисунок 2.** Распределение пострадавших по причинам получения травмы

● **Figure 2.** Distribution of injured persons according to the causes of injury



● **Рисунок 3.** Частота и вид тампонады носа у пострадавших

● **Figure 3.** Frequency and type of nasal packing in injured persons



тяжелое состояние и требовали проведения как диагностических мероприятий, так и интенсивной терапии, а зачастую и реанимации.

При поступлении раненых с повреждением головы всем выполнялась компьютерная томография и производился осмотр врачами-специалистами, в т.ч. оториноларингологом. При поступлении диагностировались повреждения околоносовых пазух, отличающихся значительным полиморфизмом, однако наиболее часто встречались повреждения стенок верхнечелюстных пазух и клеток решетчатой кости.

Полученные повреждения сопровождались носовым кровотечением и необходимостью выполнения тампонады носа. Частота и вид тампонады носа у пострадавших представлены на рис. 3.

Наиболее часто повреждение головы сочеталось с травмой нижних конечностей и груди. Это объясняется в первую очередь механизмом возникновения самого повреждения: падения с высоты на ноги или воздействия автотранспортного средства на уровне нижних конечностей с последующим ударом головой о землю.

Первоначально при поступлении и оценке состояния прогнозировалась длительная искусственная вентиляция легких, составившая по 10 ± 3 сут. в IA- и IB-подгруппах.

Пострадавшим обеих подгрупп проводились лечебные мероприятия, направленные на предотвращение возникновения пиосинуса и в дальнейшем сепсиса. В IB-подгруппе дополнительно к традиционной тактике применялись мероприятия, направленные на коррекцию мукоцилиарного клиренса. Как было отмечено, предполагалось, что метод искусственной вентиляции носа постоянным положительным давлением оказывал влияние на состояние слизистой оболочки полости носа и приводил к коррекции мукоцилиарного клиренса (гипотеза H_1). Однако основной теорией до ее опровержения оставалась гипотеза H_0 , подразумевающая, что никаких различий в методах лечения не наблюдалось. Для статистической проверки гипотез был проведен сравнительный анализ функционального состояния слизистой оболочки полости носа. Сравнение показателей функционального состояния слизистой оболочки полости носа представлено на рис. 4–7.

Из представленных на рис. 4–7 данных становится очевидно, что обнаружены статистически значимые ($p < 0,05$) различия эффекта теплообмена, среднего времени перемещения угольного маркера, средних показателей частоты

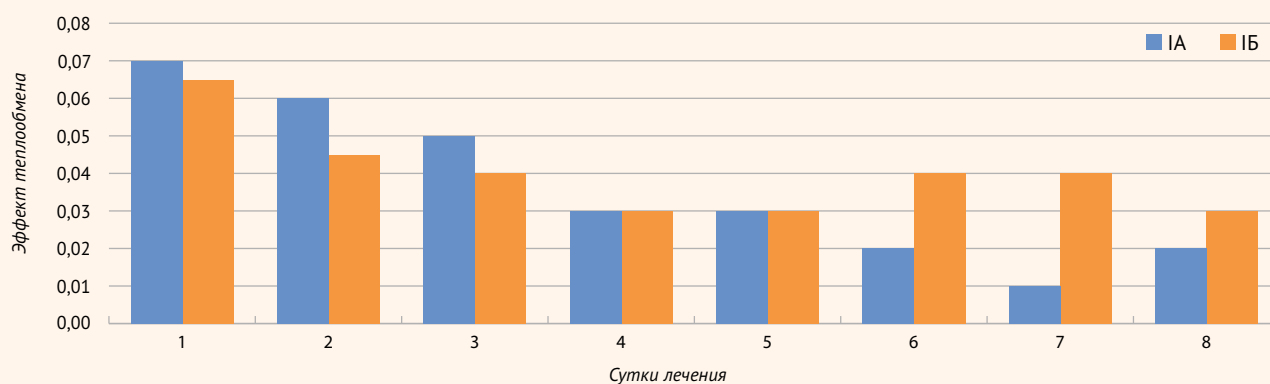
биения ресничек, изменений pH^+ у пострадавших IA- и IB-подгрупп. Это свидетельствует о том, что применение дополнительных лечебных мероприятий, направленных на коррекцию нарушений функционального состояния слизистой оболочки, оказывает позитивное влияние. Применение вентиляции полости носа положительным давлением способствует значительному увеличению частоты биения ресничек и, соответственно, повышению эффективности мукоцилиарного клиренса, а также теплообменных процессов в полости носа. Состояние показателей pH в первые сутки имеет отличия в виде сдвига pH^+ в щелочную сторону у подгруппы пострадавших IB, которые нивелируются с 5-х сут. нахождения на ИВЛ.

Результаты лечения пострадавших представлены на рис. 8, 9.

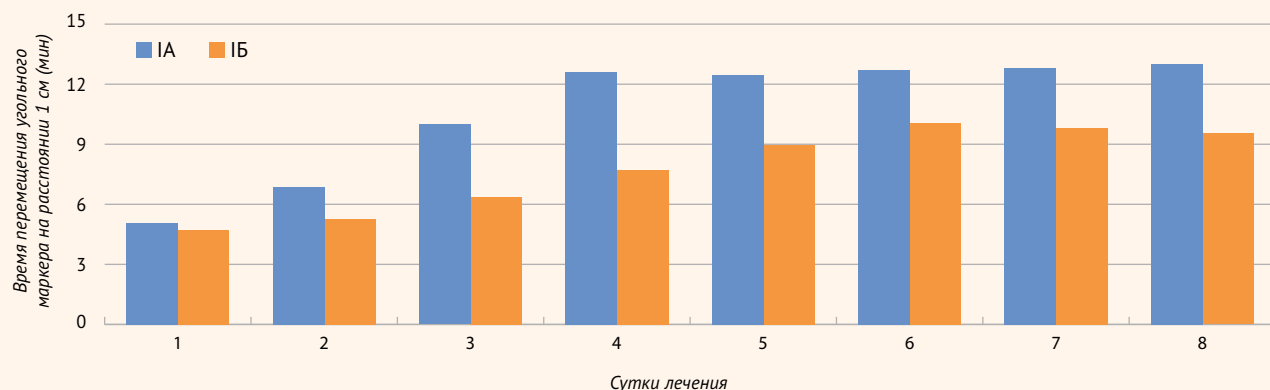
Обращает на себя внимание то, что по результатам проводимых КТ-сканирований и нарастающих местных и системных воспалительных изменений всем пациентам IA-подгруппы требовалось проведение пункционного лечения на 2–3-е сут. нахождения на искусственной вентиляции легких. Среди пострадавших IB-подгруппы такая необходимость возникла в 69,4% случаев.

Нами отмечено резкое уменьшение – с 62,5% до 13,8% – случаев необходимости хирургической санации в результате проведения дополнительных мероприятий, направленных

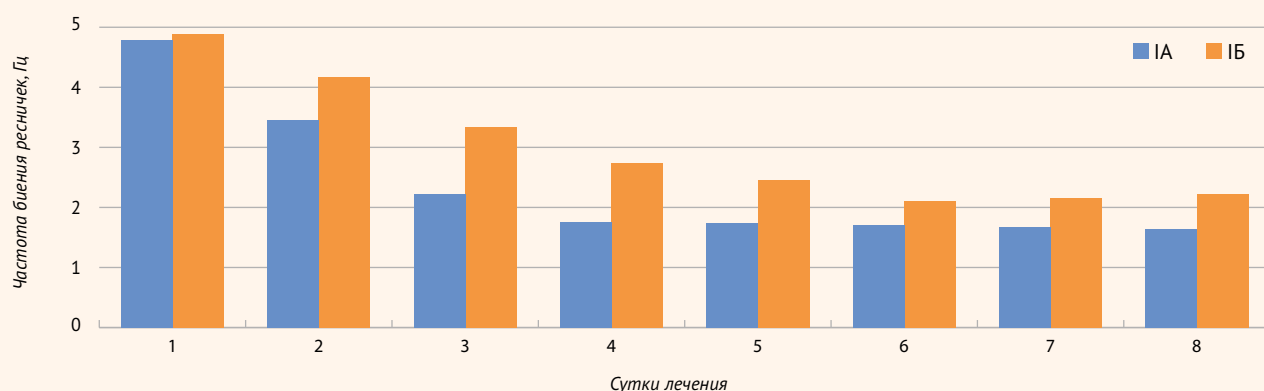
● **Рисунок 4.** Динамика эффекта теплообмена у пострадавших
● **Figure 4.** Changes in the heat exchange effect in injured persons



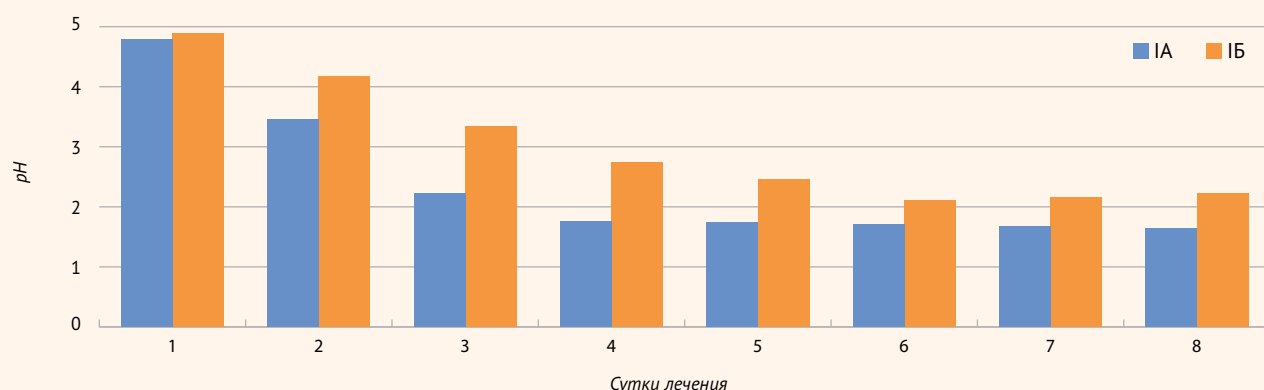
● **Рисунок 5.** Динамика среднего времени перемещения угольного маркера у пострадавших
● **Figure 5.** Changes in the average movement time of a charcoal marker in injured persons



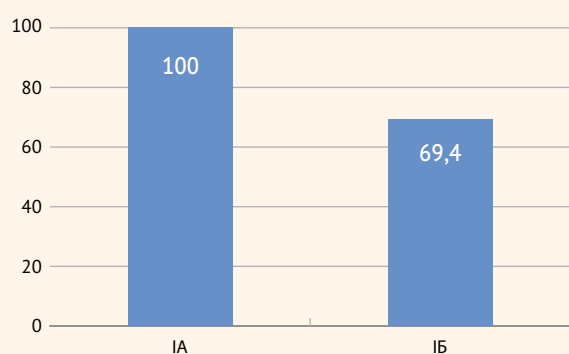
● **Рисунок 6.** Динамика средних показателей частоты биения ресничек у пострадавших
 ● **Figure 6.** Changes in average ciliary beat frequencies in injured persons



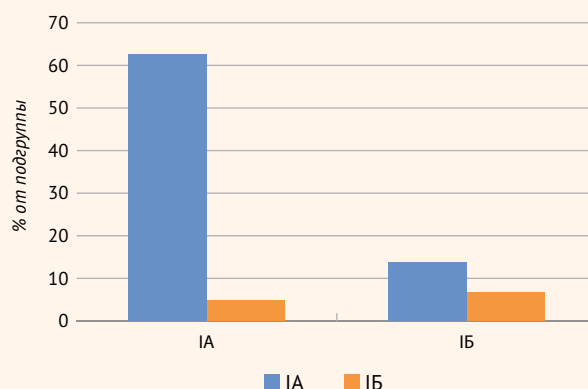
● **Рисунок 7.** Динамика изменений pH+ в полости носа у пострадавших
 ● **Figure 7.** Changes in nasal pH+ measurements in injured persons



● **Рисунок 8.** Необходимость пункционного лечения околоносовых пазух у пострадавших
 ● **Figure 8.** Urgency in paranasal sinus puncture treatment in injured persons



● **Рисунок 9.** Результаты лечения пострадавших
 ● **Figure 9.** Outcomes of the treatment of injured persons



на коррекцию нарушений мукоцилиарного клиренса, и, следовательно, нанесения дополнительной хирургической травмы пациенту, и без того находящемуся в тяжелом состоянии. Также можно говорить о вторичной роли кислотно-основного состояния слизистой оболочки полости носа у таких пациентов и о важности коррекции окислительно-восстановительных реакций на клеточном уровне.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пострадавших с тяжелой сочетанной травмой с повреждением носа и околоносовых пазух, находящихся на искусственной вентиляции легких, применение непрерывной вентиляции носа постоянным положительным давлением привело к усилению эффективности мукоцили-

арного клиренса. Это проявлялось в увеличении частоты биения ресничек эпителия в первые сутки лечения (на 2%). В последующий период стационарного лечения наблюдалась более интенсивная динамика: частота биения ресничек увеличилась на 35%, показатель pH слизистой оболочки был выше 7,0, быстрее нормализовался показатель теплообмена полости носа на 12,5%. Необходимо подчеркнуть, что явлениями ацидоза слизистой оболочки при исследовании у пострадавших не наблюдалось.

Таким образом, в результате лечения необходимость в проведении санирующей полисинусотомии у пострадавших сократилась на 77,2%. Это было достигнуто благодаря самостоятельной санации околоносовых пазух без перехода в пиосинус и обусловлено повышением эффективности мукоцилиарного клиренса.

Выводы

Разработанный методологический подход отличается принципиально новым теоретическим и методологическим взглядом на решение проблемы лечения данной категории больных и несет в себе потенциал дальнейшего изучения и совершенствования. Искусственная венти-

ляция полости носа постоянным положительным давлением показана в случае прогнозируемой длительной искусственной вентиляции легких как метод эффективной профилактики нозокомиальных синуситов, особенно в случае травм околоносовых пазух.

Результаты исследования показали, что проблему посттравматического и нозокомиального синусита у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой головы необходимо решать в кратчайшие сроки с привлечением современных методов диагностики и лечения, в т. ч. предложенным методом искусственной вентиляции носа. Тяжесть состояния пострадавшего и полученных им повреждений исключает использование расширенных методов хирургического, оториноларингологического лечения. Только использование малоинвазивных методик лечения, прецизионное техническое исполнение, в т. ч. под эндовидеоконтролем, полисинусотомия позволяли не утяжелять состояние пострадавших и исключить ятрогенное повреждение, способное повлечь необратимые изменения в организме и состоянии пострадавшего. 

Поступила / Received 18.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2021

Принята в печать / Accepted 08.10.2021

Список литературы

1. Сиротко В.В., Косинцев А.Н., Глушанко В.С. Множественная и сочетанная травма в структуре травматизма. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2004;3(1):104–107. Режим доступа: https://www.elib.vsmu.by/bitstream/123/8677/1/vVGUMU_2004_1_104-107.pdf.
2. Багненко С.Ф., Стожаров В.В., Мирошник А.Г., Михайлов Ю.М., Закарян А.А., Горяинов М.И., Разумный Н.В. Стандарты оказания скорой медицинской помощи пострадавшим с травмами (на примере пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях). *Скорая медицинская помощь*. 2007;8(3):18–22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9583583>.
3. Исаченко В.С., Ильясов Д.М., Мельник А.М., Овчинников В.Ю., Дворянчиков В.В. Функциональное состояние слизистой оболочки полости носа у больных с тяжелой сочетанной черепно-лицевой травмой, находящихся на искусственной вентиляции легких. *Российская ринология*. 2016;24(3):29–34. <https://doi.org/10.17116/rosrino201624329-33>.
4. Белецкий А.В., Ломать Л.Н., Мухля А.М., Ралько Е.А. Детский дорожно-транспортный травматизм в Республике Беларусь: оценка рисков. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2012;2(3):61–66. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/detskiy-dorozhno-transportnyy-travmatizm-v-respublike-belarus-otsenka-riskov/viewer>.
5. Хабриев Р.У., Черкасов С.Н., Егизарян К.А., Атаева Л.Ж. Современное состояние проблемы травматизма. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2017;25(1):4–7. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-problemy-travmatizma/viewer>.
6. Gassner R., Tuli T., Hächl O., Rudisch A., Ulmer H. Cranio-maxillofacial trauma: a 10 year review of 9,543 cases with 21,067 injuries. *J Craniomaxillofac Surg*. 2003;31(1):51–61. [https://doi.org/10.1016/s1010-5182\(02\)00168-3](https://doi.org/10.1016/s1010-5182(02)00168-3).
7. Joshi U.M., Ramdurg S., Saikar S., Patil S., Shah K. Brain Injuries and Facial Fractures: A Prospective Study of Incidence of Head Injury Associated with Maxillofacial Trauma. *J Maxillofac Oral Surg*. 2018;17(4):531–537. <https://doi.org/10.1007/s12663-017-1078-8>.
8. Hilaire C.S., Johnson A., Loseth C., Alipour H., Faunce N., Kaminski S., Sharma R. Facial fractures and associated injuries in high-versus low-energy trauma: all are not created equal. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2020;42(1):22. <https://doi.org/10.1186/s40902-020-00264-5>.
9. Щепин В.О., Шишкин Е.В. Современные проблемы травматизма в Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(5):877–882. Режим доступа: <https://journal-nriph.ru/journal/article/view/382>.
10. Rajendra P.B., Mathew T.P., Agrawal A., Sabharwal G. Characteristics of associated craniofacial trauma in patients with head injuries: An experience with 100 cases. *J Emerg Trauma Shock*. 2009;2(2):89–94. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.50742>.
11. Mukherjee S., Abhinav K., Revington P.J. A review of cervical spine injury associated with maxillofacial trauma at a UK tertiary referral centre. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015;97(1):66–72. <https://doi.org/10.1308/003588414X14055925059633>.
12. Rocca F., Boffano P., Bianchi F.A., Ramieri G. An 11-year review of dental injuries associated with maxillofacial fractures in Turin, Italy. *Oral Maxillofac Surg*. 2013;17(4):269–274. <https://doi.org/10.1007/s10006-012-0371-4>.
13. Aldwsari O.M., Aldosari K.H., Alzahrani M.K., Alzahrani Z.A., Alanazi A.H., Alkhathlan K.M. et al. Associated head injuries and survival rate of patients with maxillofacial fractures in road traffic accident: A prospective study in Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(6):1548–1554. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_101_18.
14. Al-Qahtani F., Bishawi K., Jaber M., Thomas S. Maxillofacial trauma in the gulf countries: a systematic review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2021;47(2):397–406. <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01417-x>.
15. Alkhaibary A., Alshalawi A., Althaqafi R.M.M., Alghuraybi A.A., Basalamah A., Shamma A.M. et al. Traumatic Brain Injury: A Perspective on the Silent Epidemic. *Cureus*. 2021;13(5):e15318. <https://doi.org/10.7759/cureus.15318>.
16. Zhang M., He Q., Wang Y., Pang S., Wang W., Wang D. et al. Combined penetrating trauma of the head, neck, chest, abdomen and scrotum caused by falling from a high altitude: A case report and literature review. *Int Emerg Nurs*. 2019;44:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ienj.2019.01.001>.
17. Myhrmann M.S., Janstrup K.H., Møller M., Mabit S.E. Factors influencing the injury severity of single-bicycle crashes. *Accid Anal Prev*. 2021;149:105875. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2020.105875>.
18. Wada T., Yasunaga H., Doi K., Matsui H., Fushimi K., Kitsuta Y., Nakajima S. Impact of hospital volume on mortality in patients with severe torso injury. *J Surg Res*. 2018;222:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.08.048>.
19. Горбунов В.А., Вахмянин А.П., Викторова Т.И. Гемосинус и тяжелая черепно-мозговая травма. *Военно-медицинский журнал*. 2001;111:39–40.
20. Kawano F., Tashiro K., Ikenoue M., Munakata S., Nakao H., Mizuno T. et al. Current status of trauma surgery at a Japanese prefectural academic institute: improved organization in a regional prefecture. *Surg Today*. 2021;51(6):1001–1009. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02196-z>.
21. Sahetya S., Allgood S., Gay P.C., Lechtzin N. Long-Term Mechanical Ventilation. *Clin Chest Med*. 2016;37(4):753–763. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.07.014>.
22. Jubran A., Grant B.J.B., Duffner L.A., Collins E.G., Lanuza D.M., Hoffman L.A., Tobin M.J. et al. Long-Term Outcome after Prolonged Mechanical Ventilation.

- A Long-Term Acute-Care Hospital Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(12):1508–1516. <https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1131OC>.
23. Завалий, А.А., Кубышкин А.В. Исследование поверхностной активности синоназального секрета при остром гнойном риносинусите в условиях эксперимента. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2016;6(2):37–43. Режим доступа: <https://ma.cfuv.ru/docs/235743/%D0%9A%D0%96%D0%AD%D0%9A%D0%9C%202016%20%D1%82%D0%BE%D0%BC%206%20E2%84%962.pdf>.
 24. Карпищенко С.А., Александров А.Н., Шахназаров А.Э., Фаталиева А.Ф., Кучеренко М.Э. Функциональное состояние полости носа после эндоскопической септопластики. *Российская оториноларингология*. 2020;19(3):16–21. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-16-21>.
 25. Дворянчиков В.В., Типикин В.П., Шелиховская М.А., Исаченко В.С., Сыроежкин Ф.А., Миронов В.Г., Глазников Л.А. Использование при пластике хронических и острых перфораций перегородки носа трансплантационных материалов, обработанных по технологии «Аллоплант». *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):21–27. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-21-27>.
 26. Шанин В.Ю. *Типовые патологические процессы*. СПб.: Спецлит; 1996. 278 с.
 27. Sutton J.R. Coates G., Remmers J. *Hypoxia*. Philadelphia: B.C. Decker; 1990. 198 p.
 28. Корнеев А.А., Фанта И.В. Оценка размера эффекта клинического воздействия в оториноларингологии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):42–50. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-42-50>.

References

1. Sirotko V.V., Kosinets A.N., Glushanko V.S. Multiple and concomitant trauma in the structure of traumatism. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2004;3(1):104–107. (In Russ.) https://www.elib.vsmu.by/bit-stream/123/8677/1/VVGUMU_2004_1_104-107.pdf.
2. Bagnenko S.F., Stozharov V.V., Miroshnichenko A.G., Mikhailov Yu.M., Zakaryan A.A., Goryainov M.I., Razumny N.V. Standards for the provision of emergency medical care to victims with injuries (on the example of victims of road traffic accidents). *Scoray medicinskaya pomoch = Emergency Medical Care*. 2007;8(3):18–22. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9583583>.
3. Isachenko V.S., Ilyasov D.M., Melnik A.M., Ovchinnikov V.Yu., Dvoryanchikov V.V. The functional state of the nasal mucosa in patients with severe concomitant craniofacial trauma, who are on artificial ventilation. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2016;24(3):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrinol201624329-35>.
4. Beletsky A.V., Lomat L.N., Mukhlya A.M., Ralko E.A. Children's road traffic injuries in the Republic of Belarus: risk assessment. *Rossiyskiy vestnik detskoy hirurgii, anesthesiologii i reanimatologii = Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Reanimatology*. 2012;2(3):61–66. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/detskiy-dorozhno-transportnyy-travmatizm-v-respublike-belarus-otsenka-riskov/viewer>.
5. Khabriev R.U., Cherkasov S.N., Egiazarian K.A., Attaieva L.J. The current state of the injury problem. *Problemi socialnoi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Care and History of Medicine*. 2017;25(1):4–7. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-problemy-travmatizma/viewer>.
6. Gassner R., Tuli T., Hähl O., Rudisch A., Ulmer H. Cranio-maxillofacial trauma: a 10 year review of 9,543 cases with 21,067 injuries. *J Craniomaxillofac Surg*. 2003;31(1):51–61. [https://doi.org/10.1016/S1010-5182\(02\)00168-3](https://doi.org/10.1016/S1010-5182(02)00168-3).
7. Joshi U.M., Ramdurg S., Saikar S., Patil S., Shah K. Brain Injuries and Facial Fractures: A Prospective Study of Incidence of Head Injury Associated with Maxillofacial Trauma. *J Maxillofac Oral Surg*. 2018;17(4):531–537. <https://doi.org/10.1007/s12663-017-1078-8>.
8. Hilaire C.S., Johnson A., Loseth C., Alipour H., Faunce N., Kaminski S., Sharma R. Facial fractures and associated injuries in high-versus low-energy trauma: all are not created equal. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2020;42(1):22. <https://doi.org/10.1186/s40902-020-00264-5>.
9. Schepin V.O., Shishkin E.V. The actual problems of traumatism in the Russian Federation. *Problemi socialnoi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Care and History of Medicine*. 2020;28(5):877–882. (In Russ.) Available at: <https://journal-nriph.ru/journal/article/view/382>.
10. Rajendra P.B., Mathew T.P., Agrawal A., Sabharwal G. Characteristics of associated craniofacial trauma in patients with head injuries: An experience with 100 cases. *J Emerg Trauma Shock*. 2009;2(2):89–94. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.50742>.
11. Mukherjee S., Abhinav K., Revington P.J. A review of cervical spine injury associated with maxillofacial trauma at a UK tertiary referral centre. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015;97(1):66–72. <https://doi.org/10.1308/003588414X14055925059633>.
12. Rocca F., Boffano P., Bianchi F.A., Ramieri G. An 11-year review of dental injuries associated with maxillofacial fractures in Turin, Italy. *Oral Maxillofac Surg*. 2013;17(4):269–274. <https://doi.org/10.1007/s10006-012-0371-4>.
13. Aldosari O.M., Aldosari K.H., Alzahrani M.K., Alzahrani Z.A., Alanazi A.H., Alkhatlan K.M. et al. Associated head injuries and survival rate of patients with maxillofacial fractures in road traffic accident: A prospective study in Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(6):1548–1554. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_101_18.
14. Al-Qahtani F., Bishawi K., Jaber M., Thomas S. Maxillofacial trauma in the gulf countries: a systematic review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2021;47(2):397–406. <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01417-x>.
15. Alkhaibary A., Alshalawi A., Althaqafi R.M.M., Alghuraybi A.A., Basalamah A., Shammaa A.M. et al. Traumatic Brain Injury: A Perspective on the Silent Epidemic. *Cureus*. 2021;13(5):e15318. <https://doi.org/10.7759/cureus.15318>.
16. Zhang M., He Q., Wang Y., Pang S., Wang W., Wang D. et al. Combined penetrating trauma of the head, neck, chest, abdomen and scrotum caused by falling from a high altitude: A case report and literature review. *Int Emerg Nurs*. 2019;44:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ienj.2019.01.001>.
17. Myhrmann M.S., Janstrup K.H., Møller M., Mabit S.E. Factors influencing the injury severity of single-bicycle crashes. *Accid Anal Prev*. 2021;149:105875. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2020.105875>.
18. Wada T., Yasunaga H., Doi K., Matsui H., Fushimi K., Kitsuta Y., Nakajima S. Impact of hospital volume on mortality in patients with severe torso injury. *J Surg Res*. 2018;222:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.08.048>.
19. Gorbunov V.A., Vakhmyanin A.P., Viktorova T.I. Hemorrhagic and severe traumatic brain injury. *Voenno-meditsinskiy zhurnal = The Military Medical Journal*. 2001;(11):39–40. (In Russ.)
20. Kawano F., Tashiro K., Ikenoue M., Munakata S., Nakao H., Mizuno T. et al. Current status of trauma surgery at a Japanese prefectural academic institute: improved organization in a regional prefecture. *Surg Today*. 2021;51(6):1001–1009. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02196-z>.
21. Sahetya S., Allgood S., Gay P.C., Lechtzin N. Long-Term Mechanical Ventilation. *Clin Chest Med*. 2016;37(4):753–763. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.07.014>.
22. Jubran A., Grant B.J.B., Duffner L.A., Collins E.G., Lanuza D.M., Hoffman L.A., Tobin M.J. et al. Long-Term Outcome after Prolonged Mechanical Ventilation. A Long-Term Acute-Care Hospital Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(12):1508–1516. <https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1131OC>.
23. Zavaliiy, A.A., Kubyskin A.V. Investigation of the surface activity of sinonasal secretions in acute purulent rhinosinusitis under experimental conditions. *Krimskiy zhurnal eksperimentalnoy i klinicheskoy medicine = Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2016;6(2):37–43. (In Russ.) Available at: <https://ma.cfuv.ru/docs/235743/%D0%9A%D0%96%D0%AD%D0%9A%D0%9C%202016%20%D1%82%D0%BE%D0%BC%206%20E2%84%962.pdf>.
24. Karpishchenko S.A., Aleksandrov A.N., Shakhnazarov A.E., Fatalieva A.F., Kucherenko M.E. Functional state of the nasal cavity after endoscopic septoplasty. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(3):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-16-21>.
25. Dvoryanchikov V.V., Tipikin V.P., Shelikhovskaya M.A., Isachenko V.S., Syroezhkin F.A., Mironov V.G., Glaznikov L.A. The use in plastic of chronic and acute perforations of the nasal septum of transplant materials processed by the Alloplant technology. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(2):21–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-21-27>.
26. Shanin V.Yu. *Typical pathological processes*. St Petersburg: Spetslit; 1996. 278 p. (In Russ.)
27. Sutton J.R. Coates G., Remmers J. *Hypoxia*. Philadelphia: B.C. Decker; 1990. 198 p.
28. Korneenkov A.A., Fanta I.V. Estimation of the effect size of clinical intervention in otorhinolaryngology. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(2):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-42-50>.

Информация об авторах:

Дворянчиков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>; 3162256@mail.ru

Янов Юрий Константинович, академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0001-9195-128X>

Накатис Яков Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8837-6085>; nakatis@med122.com

Исаченко Вадим Сергеевич, д.м.н., доцент кафедры отоларингологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>; lor_yma@mail.ru

Ильясов Денис Маратович, к.м.н. преподаватель, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-3809-2903>; spb118@yandex.ru

Гофман Виктор Робертович, д.м.н., генеральный директор, Клиника профессора Гофмана; 195267, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ушинского, д. 3, корп. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3111-2887>; info@klinika-gofmana.ru

Виниченко Ксения Владимировна, врач-отоларинголог Клиники оториноларингологии, докторант кафедры отоларингологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-0580-5268>; vinichenkokv@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Dvorianchikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>; 3162256@mail.ru

Yuri K. Yanov, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9195-128X>

Yakov A. Nakatis, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Otorhinolaryngology and Ophthalmology of the Medical Faculty, St Petersburg State University; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8837-6085>; nakatis@med122.com

Vadim S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otolaryngology, Military Medical Academy named S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>; lor_yma@mail.ru

Denis M. Ilyasov, Cand. Sci. (Med.), Lecturer, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3809-2903>; spb118@yandex.ru

Viktor R. Gofman, Dr. Sci. (Med.), General Manager, Professor Hoffmann's Clinic; 3, Bldg. 3, Ushinsky St., St Petersburg, 195267, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3111-2887>; info@klinika-gofmana.ru

Ksenia V. Vinichenko, Otolaryngologist of the Clinic of Otolaryngology, Doctoral Candidate of the Department of Otolaryngology, Military Medical Academy named S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0580-5268>; vinichenkokv@mail.ru

Актуальность эндаурального использования топических препаратов в отохирургической практике

С.В. Морозова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1458-6279>, doctormorozova@mail.ru

К.В. Еремеева, <https://orcid.org/0000-0001-7071-2415>, eremeeva_ks@mail.ru

В.Х.А. Суайфан, <https://orcid.org/0000-0002-9240-8980>, wisambecerra@hotmail.com

Е.М. Павлюшина, <https://orcid.org/0000-0002-3606-1919>, katya.pawlushina@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Предоперационная, в частности, антисептическая подготовка наружного слухового прохода (НСП) остается важным вопросом для отохирурга, особенно при эндауральном доступе.

Цель – оценить микробиоту кожи НСП и эффективность антисептической обработки перед эндауральным вмешательством.

Материалы и методы. Проспективное исследование, включающее 19 пациентов, которым было выполнено оперативное вмешательство на ухе эндауральным доступом: 10 пациентам выполнена стапедопластика; 9 – тимпанопластика. У всех пациентов перед операцией и после растампирования уха брались мазки с кожи НСП на микробиологическое исследование. Из 10 пациентов с отосклерозом у 5 была выполнена обработка кожи НСП 10%-м повидон-йодом и взят мазок.

Результаты. По результатам микробиологического исследования, в 1-м мазке превалировал *Staphylococcus Auricularis* (52,6%). У 5 пациентов с отосклерозом, по сравнению с 1-м мазком, отмечались в одном случае отсутствие роста флоры, в других четырех – уменьшение степени обсемененности вдвое, в 3-м мазке рост флоры отсутствовал, в т. ч. у пациентов без интраоперационной обработки. У пациентов после тимпанопластики (9 пациентов) без обработки слухового прохода во 2-м мазке отмечался незначительный рост степени обсемененности (с 10^5 до 10^6 КОЕ/мл).

Выводы. Анализ микробиома до и после операции выявил рост преимущественно условно-патогенных микроорганизмов (94,7%). Дооперационная антисептическая обработка уменьшает степень обсемененности кожи, что на наш взгляд может способствовать профилактике осложнений и улучшению заживления.

Ключевые слова: наружный слуховой проход, микробиота, сера, эндауральный доступ, предоперационная обработка, парацентез, стапедопластика

Для цитирования: Морозова С.В., Еремеева К.В., Суайфан В.Х.А., Павлюшина Е.М. Актуальность эндаурального использования топических препаратов в отохирургической практике. *Медицинский совет.* 2021;(18):212–216. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-212-216>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The relevance of topical drugs endaural use in otosurgical practice

Svetlana V. Morozova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1458-6279>, doctormorozova@mail.ru

Kseniya V. Ereemeeva, <https://orcid.org/0000-0001-7071-2415>, eremeeva_ks@mail.ru

Wisam H.A. Suaifan, <https://orcid.org/0000-0002-9240-8980>, wisambecerra@hotmail.com

Ekaterina M. Pawlushina, <https://orcid.org/0000-0002-3606-1919>, katya.pawlushina@yandex.ru

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

Abstract

Introduction. Preoperative, in particular, antiseptic, preparation of the external auditory canal (EAC) is an important issue for the otosurgeon to take in mind, especially with endaural approach.

The aim of the study is to assess the skin microbiota of the EAC and the effectiveness of antiseptic treatment before endaural intervention.

Materials and methods. A prospective study including 19 patients who underwent ear surgery by endaural approach: 10 stapedoplasty; 9 tympanoplasty. Ear swabs culture were taken from all the patients preoperatively and after removing the tamponade. Of the 10 patients with otosclerosis, 5 underwent skin preparation with 10% povidone iodine and a swab culture.

Results. According to the microbiological examination results, *Staphylococcus Auricularis* prevailed in the first smear – 52.6%. In 5 patients with otosclerosis, in comparison to the 1st swab: one case with absence of microorganisms growth, in the other 4 – decrease in the degree of contamination by half. In the 3rd swab, there was no growth in these patients and in the rest, who didn't undergo antiseptic preparation. Patients, without antiseptic preparation of the ear canal, after tympanoplasty (9 patients) in the second smear, had an increase of contamination (from 10^5 to 10^6 CFU/ml).

Conclusions. Analysis of the microbiome before and after the operation revealed the growth of predominantly (94.7%) opportunistic microorganisms. Preoperative antiseptic preparation reduces the degree of contamination of the skin, which, in our opinion, prevents complications and improves the healing process.

Keywords: external auditory canal, microbiota, ear wax, endaural approach, preoperative preparation, paracentesis, stapedoplasty

For citation: Morozova S.V., Ereemeeva K.V., Wisam H.A., Suaifan W.H.A., Pawlushina E.M. The relevance of topical drugs endaural use in otosurgical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):212–216. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-212-216>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Методы асептики и антисептики активно стали внедряться в хирургическую практику со второй половины XIX в. До этого летальность от гнойных осложнений достигала 80% при любых, даже небольших хирургических вмешательствах. Предупреждение такого рода осложнений и ликвидация патогенных возбудителей легли в основу асептики и антисептики. В настоящее время данные мероприятия стали неотъемлемой частью каждого медицинского учреждения.

Обработка операционного поля является обязательным этапом подготовки пациента перед хирургическим вмешательством, и отоларингология не исключение. Здесь важное значение имеет доступ или подход к среднему уху. Так, наиболее известны два подхода: заушный (экстраушной, ретроауральный) и внутриушной (трансканальный, эндауральный) [1]. В настоящее время пользуются ретроауральным (заушный), эндауральным (внутриушной) и эндауральным (трансканальный) подходами. Решение о выборе того или иного доступа принимается отоларингологом индивидуально. Для этого необходимо учитывать данные отоскопии, узкий или изогнутый наружный слуховой проход, наличия деструктивных изменений, оценки строения сосцевидного отростка, взаиморасположения сигмовидного синуса и средней черепной ямки, а также для оценки объема хирургического вмешательства необходимо иметь данные компьютерной томографии (КТ) височных костей. К тому же необходимо учитывать пожелания пациента, предварительно разъяснив ему «за» и «против» каждого подхода. Трансканальный доступ является наименее травматичным и может использоваться для проведения вмешательства в амбулаторных условиях: например, закрытие небольших перфораций барабанной перепонки, шунтирование барабанной полости. Эндауральный доступ используется при стапедопластике и тимпанопластике, когда объем операции ограничен барабанной полостью, также этот доступ является предпочтительным при склеротическом типе строения сосцевидного отростка для проведения санитизирующего этапа. Ретроауральный доступ позволяет достичь хорошего обзора и возможности свободно манипулировать на структурах среднего и внутреннего уха, включая расширенные санитизирующие операции при внутричерепных и отогенных осложнениях [2, 3].

В настоящее время эндауральный доступ все чаще становится предпочтительным. Это объясняется стремлением к минимальной травматизации при условии хоро-

шего интраоперационного обзора, который стал возможным благодаря внедрению в клиническую практику микроскопа, а затем и эндоскопа, позволяющего «заглянуть за угол» [4, 5]. Несмотря на популярность эндаурального доступа, мы не нашли рекомендаций по предоперационной подготовке НСП.

Средняя длина НСП человека составляет около 2,5 см. Его хрящевая часть покрыта толстой и подвижной кожей. Она содержит сальные и церуминозные апокринные железы и волосные фолликулы. В костной части кожа тонкая, неподвижная и не содержит желез и волосных фолликул. Далее кожа непрерывно переходит в эпителий барабанной перепонки и выстилает ее. В НСП ежемесячно вырабатывается около 15–20 мг ушной серы, при этом серная пробка не образуется благодаря процессу самоочищения при движении нижней челюсти, в положении лежа на боку и при наклонах головы [6]. Также этому способствует эпителиальная миграция, что составляет около 70 мкм/сут. Однако при гиперсекреции ушной серы (наблюдается у больных с метаболическим синдромом, гиперхолестеринемией, сахарным диабетом), повышении вязкости серы, наличии примеси слущенного эпидермиса и мелких инородных частиц, узком и извитом НСП, избыточном росте волос сера может задерживаться, скапливаться, уплотняться и формировать серную пробку [7–9]. Для отоларинголога наличие серы даже при неполной obturation слухового прохода создает проблемы для проведения отоскопии как под контролем микроскопа, так и под эндоскопом. Серная пробка приводит к кондуктивной потере слуха и, следовательно, может помешать измерению не связанной с этим тугоухостью, способствует инфицированию и провоцирует развитие наружных отитов [10, 11].

Для удаления серной пробки разработаны различные методики: промывание при помощи шприца Жане, механическое удаление серы при помощи специальных инструментов или микроотсоса, назначении церуменоликов и комбинации различных методов [12, 13]. Однако следует отметить, что в литературе нет данных о предпочтении какого-либо метода для удаления серных масс перед хирургическим вмешательством.

Еще одна проблема, предстоящая перед отоларингологом, – это волосы, располагающиеся в перепончато-хрящевом отделе НСП, из-за чего затрудняется обзор барабанной перепонки, а интраоперационно и структур, находящихся позади нее. Кроме того на волосах могут находиться микроорганизмы, которые могут быть источником инфицирования,

что является поводом к их удалению [14]. В литературе недостаточно данных о необходимости и эффективности удаления волос в НСП. Существуют исследования по дооперационной депиляции при заушном доступе [15]. Из принятых методов удаления волос рассматриваются бритье, стрижка ножницами, использование ушного триммера и применение депиляционного крема [16].

На коже НСП обитают разные колонии микроорганизмов, которые формируют микробиоту данной области [17–19]. Исследования микробиоты кожи НСП и среднего уха основываются на методах культивирования на питательных средах, как правило, данные методы выявляют бактериальные и грибковые микроорганизмы. Также существуют технологии обнаружения микроорганизмов, которые позволяют идентифицировать специфическую для каждого микроорганизма (некультивированного и культивированного) последовательность ДНК или РНК (16S-рибосомальная РНК) [20–23].

Микробиота кожи состоит из 2 групп: 1-я группа – постоянные микроорганизмы (комменсалы), которые являются относительно постоянной группой микроорганизмов, обычно безвредны; 2-я группа – транзиторные микроорганизмы («туристы»), которые не присутствуют постоянно, однако, скорее всего, поступают из окружающей среды и персистируют в течение нескольких часов или дней, затем исчезают. В нормальном состоянии обе эти группы непатогенны. Последние исследования показали, что микробиом здоровой кожи человека стабилен в течение долгого времени, несмотря на внешние воздействия [17]. Однако остается открытым вопрос о влиянии микробиоты НСП при хирургическом вмешательстве на среднем ухе, в особенности при эндауральном и трансканальном доступах, при интактной и перфорированной барабанной перепонке.

Цель исследования – оценить микробиоты НСП и эффективность антисептической обработки кожи перед эндауральным вмешательством.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике болезней уха, горла и носа Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) проводится проспективное исследование, включающее в настоящее время 19 пациентов (5 мужчин, 14 женщин, средний возраст пациентов – 43 года), которым уже проведены отохирургические вмешательства: 10 пациентам с отосклерозом выполнена стапедопластика и 9 пациентам с мезотимпанитом вне обострения выполнена тимпанопластика, у всех пациентов был эндауральный доступ с послабляющим разрезом по Геерману.

Всем пациентам перед операцией («до разреза») брались мазки с кожи НСП на микробиологическое исследование. Затем 5 пациентам с отосклерозом выполнена обработка кожи раствором антисептика – 10%-м раствором повидон-йода на турунде, после чего мазок брался повторно (2-ой мазок). 3-й мазок для группы с обработкой антисептиком и 2-й для группы без обработки брался на этапе полного растампонирувания уха (на 7-е сутки).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам микробиологического исследования кожи НСП, «до разреза» выделены следующие микроорганизмы в группе с мезотимпанитом: *Staph. Auricularis* (44,4%); *Staph. Epidermidis* (22,2%); *Staph. Capitis* (11,1%); *Staph. Haemolyticus* (11,1%); *Staph. Aureus* (11,1%); *Staph. Lugdunensis* (11,1%); *Candida Parapsilosis* (11,1%); у 1 пациента рост не был выявлен. В группе с отосклерозом следующие результаты: *Staph. Auricularis* (60%); *Staph. Capitis* (30%); *Staph. Epidermidis* (10%); *Bacillus Cereus* (10%); *Turicella Otitidis* (10%); у 1 пациента рост не был выявлен. В исследование превалировал *Staphylococcus Auricularis* (52,6%).

Во 2-м мазке у пациентов с отосклерозом после обработки 10%-м повидон-йодом у одного пациента роста флоры не выявлено, у других 4-х сохранились только *Staph. Auricularis* и *Turicella Otitidis*, степень обсемененности которых снизилась вдвое. В 3-м мазке в этой группе рост флоры отсутствовал. Во 2-м мазке у пациентов после тимпанопластики (9 пациентов) без обработки слухового прохода обнаружены: *Staph. Auricularis*, *Staph. Capitis*, *Staph. Epidermidis*, *Achromobacter Xylosoxidans*, у половины пациентов степень обсемененности либо сохранялась, либо незначительно выросла (с 10^5 до 10^6 КОЕ/мл). Во 2-м мазке у пациентов после стапедопластики (5 пациентов) без обработки слухового прохода рост флоры не обнаружен.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты совпадают с ранее опубликованными результатами микробиологического анализа кожи НСП у здоровых людей и лишь подтверждают наличие постоянных комменсалов в НСП [24–26]. Исходя из результатов исследования, можно увидеть наличие несколько видов бактерий, населяющих НСП: в основном это условно-патогенные микроорганизмы, колонизирующие кожу НСП, среди которых отмечается преобладание стафилококков, особенно *Staphylococcus Auricularis* (52,6%), *Staphylococcus Capitis* (21%), *Staphylococcus Epidermidis* (15,7%). Также был обнаружен грибок *Candida Parapsilosis* у одного пациента, среди остальных данный грибок является условно-патогенным микроорганизмом и чаще всего обнаруживается в подногтевом пространстве пальцев рук [27].

Пяти пациентам с отосклерозом перед операцией была выполнена обработка кожи 10%-м раствором повидон-йода. Выбор этого препарата объясняется его относительно низкой ототоксичностью в случае попадания на продолжительное время в среднее ухо, а также его широкой эффективностью по отношению к бактериям, грибкам и вирусам. Другие препараты, такие как 0,5% хлоргексидин, 70% этиловый спирт, 3% перекись водорода, имеют более высокий ототоксический эффект вплоть до полной потери слуха [28–29].

Сразу после обработки 10%-м повидон-йодом у одного пациента при последующем бактериологическом исследовании роста флоры не выявлено, у остальных четырех отмечалось уменьшение степени обсемененности более чем вдвое, при взятии 3-го мазка (при растампонирувании) рост флоры не выявлен ни у одного из этих пациентов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при эндауральном подходе перед отохирургом встает ряд задач, которые нужно решить до выполнения разреза: очищение слухового прохода, удаление серы, если она есть, выяснить необходима ли обработка слухового прохода растворами антисептиков в целях профилактики гнойно-воспалительных осложнений, а также требуется ли удаление волос. Исходя из вышеизложенного, вопрос предоперационной подготовки пациентов перед отохирургическим вмешательством с эндауральным доступом остается актуальным. Влияние топических антисептиков на микробиом НСП до сегодняшнего дня является мало изученным.

Анализ микробиома выявил преимущественно рост условно-патогенных микроорганизмов (94,7%), что соответствует данным литературы, при этом в одном из случаев был обнаружен грибок *Candida Parapsilosis*. У пациентов, которым проводилась обработка 10%-м раствором повидон-йода, отмечалось уменьшение степени обсемененности во 2-м мазке и отсутствия роста микроорганизмов в 3-м мазке. Однако для получения достоверного результата и ответа на многие другие вопросы относительно пациентов с перфорацией, необходимости и способа удаления серы и волос в НСП необходимо дальнейшее продолжение исследования.



Поступила / Received 28.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2021

Принята в печать / Accepted 25.09.2021

Список литературы

- Wielgosz R., Mroczkowski E. Historia chirurgii wewnatrzasznej. History of endaural surgery. *Otolaryngol Pol.* 2008;62(3):348–350. [https://doi.org/10.1016/S0030-6657\(08\)70269-5](https://doi.org/10.1016/S0030-6657(08)70269-5).
- Tos M. *Manual of middle ear surgery*. New York: Thieme Medical Publishers; 1993. 412 p. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1656452/pdf/skullbasesurg00033-0004.pdf>.
- Heermann H. Johannes Kessel and the history of endaural surgery. *Arch Otolaryngol.* 1969;90(5):652–658. <https://doi.org/10.1001/archotol.1969.00770030654025>.
- Choi N., Noh Y., Park W., Lee J.J., Yook S., Choi J.E. et al. Comparison of Endoscopic Tympanoplasty to Microscopic Tympanoplasty. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2017;10(1):44–49. <https://doi.org/10.21053/ceo.2016.00080>.
- Tarabichi M. Endoscopic transcanal middle ear surgery. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;62(1):6–24. <https://doi.org/10.1007/s12070-010-0007-7>.
- Пальчун В.Т. (ред.). *Оториноларингология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 656 с. Режим доступа: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427354.html>.
- Свиштушкин В.М., Мустафаев Д.М. Современные возможности лечения и профилактики заболеваний наружного уха. *ПМЖ.* 2013;(11):560–564. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennye_vozmozhnosti_lecheniya_i_profilaktiki_zabolevaniy_naruzhnogo_uha/.
- Sinha A.K., Montgomery J.K., Herer G.R., McPherson D.L. Hearing screening outcomes for persons with intellectual disability: a preliminary report of findings from the 2005 Special Olympics World Winter Games. *Int J Audiol.* 2008;47(7):399–403. <https://doi.org/10.1080/14992020801889535>.
- Roeser R.J., Ballachanda B.B. Physiology, pathophysiology, and anthropology/epidemiology of human ear canal secretions. *J Am Acad Audiol.* 1997;8(6):391–400. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9433685/>.
- Keane E.M., Wilson H., McGrane D., Coakley D., Walsh J.B. Use of solvents to disperse ear wax. *Br J Clin Pract.* 199;49(2):71–72. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7779647/>.
- Moore A.M., Voytas J., Kowalski D., Maddens M. Cerumen, hearing, and cognition in the elderly. *J Am Med Dir Assoc.* 2002;3(3):136–139. [https://doi.org/10.1016/S1525-8610\(04\)70455-7](https://doi.org/10.1016/S1525-8610(04)70455-7).
- Burton M.J., Doree C. Ear drops for the removal of ear wax. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD004326. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004326.pub2>.
- Aaron K., Cooper T.E., Warner L., Burton M.J. Ear drops for the removal of ear wax. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7(7):CD012171. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012171.pub2>.
- Hamilton H.W., Hamilton K.R., Lone F.J. Preoperative hair removal. *Can J Surg.* 1977;20(3):269–275. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/870157/>.
- Lee D.H., Yoo S., Shin E., Cho Y. Nonshaved Ear Surgery: Effect of Hair on Surgical Site Infection of the Middle Ear/Mastoid Surgery and Patients' Preference for the Hair Removal. *J Audiol Otol.* 2018;22(3):160–166. <https://doi.org/10.7874/jao.2018.00101>.
- Allegrozzi B., Zayed B., Bischoff P., Kubilay N.Z., de Jonge S., de Vries F. et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):e288–e303. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30398-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30398-X).
- Гладыко В.В., Масюкова С.А., Землякова С.С., Ильина И.В. Новые данные о микробиоме здоровой кожи и его значении в развитии дерматозов (обзор). *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2017;(4):17–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32301628>.
- Westerberg B.D., Kozak F.K., Thomas E.E., Blondel-Hill E., Brunstein J.D., Patrick D.M. Is the healthy middle ear a normally sterile site? *Otol Neurotol.* 2009;30(2):174–177. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31819225a0>.
- Frank D.N., Spiegelman G.B., Davis W., Wagner E., Lyons E., Pace N.R. Culture-independent molecular analysis of microbial constituents of the healthy human outer ear. *J Clin Microbiol.* 2003;41(1):295–303. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.1.295-303.2003>.
- Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3):933–939. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.417>.
- Updegraff D.M. Methods for determining the distribution of bacteria in the skin. *J Am Oil Chem Soc.* 1967;44(8):481–483. <https://doi.org/10.1007/BF02908540>.
- Staley J.T., Konopka A. Measurement of in situ activities of nonphotosynthetic microorganisms in aquatic and terrestrial habitats. *Annu Rev Microbiol.* 1985;39:321–346. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.39.100185.001541>.
- Gao Z., Tseng C.H., Pei Z., Blaser M.J. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(8):2927–2932. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607077104>.
- Stroman D.W., Roland P.S., Dohar J., Burt W. Microbiology of normal external auditory canal. *Laryngoscope.* 2001;111(11):2054–2059. <https://doi.org/10.1097/00005537-200111000-00035>.
- Jervis-Bardy J., Leong L.E.X., Papanicolaou L.E., Ivey K.L., Chawla S., Woods C.M. et al. Examining the Evidence for an Adult Healthy Middle Ear Microbiome. *mSphere.* 2019;4(5):e00456–19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00456-19>.
- Minami S.B., Mutai H., Suzuki T., Horii A., Oishi N., Asano K. et al. Microbiomes of the normal middle ear and ears with chronic otitis media. *The Laryngoscope.* 2017;127(10):371–377. <https://doi.org/10.1002/lary.26579>.
- Trofa D., Gácsar A., Nosanchuk J.D. Candida parapsilosis, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(4):606–625. <https://doi.org/10.1128/CMR.00013-08>.
- Perez R., Freeman S., Sohmer H., Sichel J.Y. Vestibular and cochlear ototoxicity of topical antiseptics assessed by evoked potentials. *Laryngoscope.* 2000;110(9):1522–1527. <https://doi.org/10.1097/00005537-200009000-00021>.
- Ichibangase T., Yamano T., Miyagi M., Nakagawa T., Morizono T. Ototoxicity of Povidone-Iodine applied to the middle ear cavity of guinea pigs. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75(9):1078–1081. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.05.013>.
- Singh S., Blakley B. Systematic review of ototoxic pre-surgical antiseptic preparations – what is the evidence? *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;47(1):18. <https://doi.org/10.1186/s40463-018-0265-z>.

References

- Wielgosz R., Mroczkowski E. Historia chirurgii wewnatrzasznej. History of endaural surgery. *Otolaryngol Pol.* 2008;62(3):348–350. [https://doi.org/10.1016/S0030-6657\(08\)70269-5](https://doi.org/10.1016/S0030-6657(08)70269-5).
- Tos M. *Manual of middle ear surgery*. New York: Thieme Medical Publishers; 1993. 412 p. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1656452/pdf/skullbasesurg00033-0004.pdf>.
- Heermann H. Johannes Kessel and the history of endaural surgery. *Arch Otolaryngol.* 1969;90(5):652–658. <https://doi.org/10.1001/archotol.1969.00770030654025>.
- Choi N., Noh Y., Park W., Lee J.J., Yook S., Choi J.E. et al. Comparison of Endoscopic Tympanoplasty to Microscopic Tympanoplasty. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2017;10(1):44–49. <https://doi.org/10.21053/ceo.2016.00080>.
- Tarabichi M. Endoscopic transcanal middle ear surgery. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;62(1):6–24. <https://doi.org/10.1007/s12070-010-0007-7>.
- Palchun V.T. (ed.). *Otorhinolaryngology. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 656 p. (In Russ.) Available at: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427354.html>.

7. Svistushkin V.M., Mustafaev D.M. Modern possibilities of treatment and prevention of diseases of the external ear. *RMJ*. 2013;(11):560–564. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennye_vozmozhnosti_lecheniya_i_profilaktiki_zabolevaniy_naruzhnogo_uha/.
8. Sinha A.K., Montgomery J.K., Herer G.R., McPherson D.L. Hearing screening outcomes for persons with intellectual disability: a preliminary report of findings from the 2005 Special Olympics World Winter Games. *Int J Audiol*. 2008;47(7):399–403. <https://doi.org/10.1080/14992020801889535>.
9. Roeser R.J., Ballachanda B.B. Physiology, pathophysiology, and anthropology/epidemiology of human ear canal secretions. *J Am Acad Audiol*. 1997;8(6):391–400. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9433685/>.
10. Keane E.M., Wilson H., McGrane D., Coakley D., Walsh J.B. Use of solvents to disperse ear wax. *Br J Clin Pract*. 1997;49(2):71–72. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7779647/>.
11. Moore A.M., Voytas J., Kowalski D., Maddens M. Cerumen, hearing, and cognition in the elderly. *J Am Med Dir Assoc*. 2002;3(3):136–139. [https://doi.org/10.1016/S1525-8610\(04\)70455-7](https://doi.org/10.1016/S1525-8610(04)70455-7).
12. Burton M.J., Doree C. Ear drops for the removal of ear wax. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD004326. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004326.pub2>.
13. Aaron K., Cooper T.E., Warner L., Burton M.J. Ear drops for the removal of ear wax. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD012171. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012171.pub2>.
14. Hamilton H.W., Hamilton K.R., Lone F.J. Preoperative hair removal. *Can J Surg*. 1977;20(3): 269–275. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/870157/>.
15. Lee D.H., Yoo S., Shin E., Cho Y. Nonshaved Ear Surgery: Effect of Hair on Surgical Site Infection of the Middle Ear/Mastoid Surgery and Patients' Preference for the Hair Removal. *J Audiol Otol*. 2018;22(3):160–166. <https://doi.org/10.7874/jao.2018.00101>.
16. Allegranzi B., Zayed B., Bischoff P., Kubilay N.Z., de Jonge S., de Vries F. et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):e288–e303. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30398-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30398-X).
17. Gladko V.V., Masyukova S.A., Zemlyakova S.S., Ilina I.V. New Data on the Healthy Skin Microbiome and its Significance in the Development of Dermatoses (Review). *Dermatologiya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum = Dermatology. Appendix to the Journal Consilium Medicum*. 2017;(4):17–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32301628>.
18. Westerberg B.D., Kozak F.K., Thomas E.E., Blondel-Hill E., Brunstein J.D., Patrick D.M. Is the healthy middle ear a normally sterile site? *Otol Neurotol*. 2009;30(2):174–177. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31819225a0>.
19. Frank D.N., Spiegelman G.B., Davis W., Wagner E., Lyons E., Pace N.R. Culture-independent molecular analysis of microbial constituents of the healthy human outer ear. *J Clin Microbiol*. 2003;41(1):295–303. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.1.295-303.2003>.
20. Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3):933–939. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.417>.
21. Updegraff D.M. Methods for determining the distribution of bacteria in the skin. *J Am Oil Chem Soc*. 1967;44(8):481–483. <https://doi.org/10.1007/BF02908540>.
22. Staley J.T., Konopka A. Measurement of in situ activities of nonphotosynthetic microorganisms in aquatic and terrestrial habitats. *Annu Rev Microbiol*. 1985;39:321–346. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.39.100185.001541>.
23. Gao Z., Tseng C.H., Pei Z., Blaser M.J. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(8):2927–2932. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607077104>.
24. Stroman D.W., Roland P.S., Dohar J., Burt W. Microbiology of normal external auditory canal. *Laryngoscope*. 2001;111(11):2054–2059. <https://doi.org/10.1097/00005537-200111000-00035>.
25. Jervis-Bardy J., Leong L.E.X., Papanicolas L.E., Ivey K.L., Chawla S., Woods C.M. et al. Examining the Evidence for an Adult Healthy Middle Ear Microbiome. *mSphere*. 2019;4(5):e00456–19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00456-19>.
26. Minami S.B., Mutai H., Suzuki T., Horii A., Oishi N., Wasano K. et al. Microbiomes of the normal middle ear and ears with chronic otitis media. *The Laryngoscope*. 2017;127(10):371–377. <https://doi.org/10.1002/lary.26579>.
27. Trofa D., Gácsér A., Nosanchuk J.D. Candida parapsilosis, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):606–625. <https://doi.org/10.1128/CMR.00013-08>.
28. Perez R., Freeman S., Sohmer H., Sichel J.Y. Vestibular and cochlear ototoxicity of topical antiseptics assessed by evoked potentials. *Laryngoscope*. 2000;110(9):1522–1527. <https://doi.org/10.1097/00005537-200009000-00021>.
29. Ichibangase T., Yamano T., Miyagi M., Nakagawa T., Morizono T. Ototoxicity of Povidone-Iodine applied to the middle ear cavity of guinea pigs. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(9):1078–1081. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.05.013>.
30. Singh S., Blakley B. Systematic review of ototoxic pre-surgical antiseptic preparations – what is the evidence? *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;47(1):18. <https://doi.org/10.1186/s40463-018-0265-z>.

Информация об авторах:

Морозова Светлана Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа, Институт 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

Еремеева Ксения Владимировна, к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа, Институт 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; eremeeva_ks@mail.ru

Суайфан Висам Хасан Али, аспирант, кафедра болезней уха, горла и носа, Институт 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; wisambecerra@hotmail.com

Павлюшина Екатерина Михайловна, врач-оториноларинголог, клиника 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; katya.pawlushina@yandex.ru

Information about the authors:

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

Kseniya V. Ereemeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; eremeeva_ks@mail.ru

Wisam H.A. Suaifan, Postgraduate Student of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; wisambecerra@hotmail.com

Ekatereina M. Pawlushina, Otorhinolaryngologist, Clinic for Ear, Throat and Nose Diseases of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; katya.pawlushina@yandex.ru