



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 7

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, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Наталия Марченко

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов,
Мария Старицына, 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 ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 28 апреля 2023 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной ауди-
тории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвя-
щен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому
конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и
Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онко-
логия, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публи-
кует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных
разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям
и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также
вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов.
В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федера-
ции и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал
открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего
(СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию
на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются
в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сай-
те 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» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2023
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2023
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2023
№6	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2023
№9	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	30.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2023
№11	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2023
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.08.2023
№15	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2023
№16	«Кардиология» гл. ред. вып. Явлов Игорь Семенович	30.09.2023
№17	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2023
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2023



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Nataliya Marchenko

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Irina Filippova,
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,
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 PK "Fontografika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on April 28, 2023.

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

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2023

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 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

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2023
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
No.4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2023
No.5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
No.6	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2023
No.9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.05.2023
No.10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
No.11	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
No.12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
No.15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
No.16	Cardiology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.09.2023
No.17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
No.18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
No.19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2023
No.21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
No.22	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2023
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2023

Главный редактор журнала:

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

Главный редактор номера:

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

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (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 Герацци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, 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*)

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

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

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

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*)

Еровиченков А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

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., профессор, 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) (*аллергология, дерматовенерология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

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

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

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

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

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 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

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*)

Пассахов 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*)

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

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



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alexeeva, 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.), Associate Professor, 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. Vladimirsky (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 Vandeplass, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

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

A.A. Vyalkova, 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. Gnusaev, 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*)

A.A. Erovichenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

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.), Prof., 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) (*Allergology, Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhhevskiy 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*)

VI. 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*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

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

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

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

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

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

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, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

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. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

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

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

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

Инфекции в оториноларингологии

Свистушкин В.М., Мокоян Ж.Т., Бабаева А.Э.
Острый синусит: современные принципы
антибактериальной терапии 14

Шахов А.В., Красильникова С.В.
Эффективность топических бактериальных лизатов
при воспалительных заболеваниях полости рта и глотки 20

Лебедева Г.В., Морозова С.В., Селезнева Л.В.,
Свистушкин М.В.
Современные методы диагностики и лечения пациентов
с ковидной и постковидной анэмией 26

Киселев А.Б., Чаукина В.А., Андамова О.В., Автушко А.С.,
Гаршина Е.В.
Эффективность эфирных масел в лечении
острого вирусного риносинусита 33

Владимирова Т.Ю., Мартынова А.Б.
Современные аспекты ведения пациентов
с воспалительными заболеваниями наружного
и среднего уха 39

Гуров А.В., Ермолаев А.Г., Дубовая Т.К., Мурзаханова З.В.,
Махмудова Н.Р., Домбалаган А.Х.
Современный взгляд на применение протеината серебра
в терапии воспалительных заболеваний носа
и околоносовых пазух 46

Кривопалов А.А., Рязанцев С.В., Алексанян Ю.С.,
Глуценко А.И.
Эффективность поливалентного антигенного
комплекса, включающего лизаты бактерий, в лечении
и профилактике риносинуситов на фоне ОРВИ
и COVID-19 (клиническое описание) 52

Исаченко В.С., Кривопалов А.А., Цыдыпова Д.А.,
Киселева Е.О.
Фармакотерапевтическая эффективность использования
экстракта корней пеларгонии сидовидной
в профилактике и лечении респираторных заболеваний 63

Еремеева К.В., Наговская В.В.В., Морозова С.В.
Гидроксиметилхиноксалиндиоксид – точки приложения
в оториноларингологии 72

Аллергия

Скороходкина О.В., Волкова Д.А., Лунцов А.В.,
Хакимова М.Р., Валеева А.Р.
Выбор оптимальной фармакотерапии аллергического ринита
с позиций клинических рекомендаций и наблюдений
в реальной клинической практике 80

Орлова Ю.Е., Никифорова Г.Н., Герасименко М.В.
Эффективность и безопасность аденомотомии детей
с персистирующим аллергическим ринитом 89

Кочетков П.А., Свистушкин В.М., Щенникова Е.С.
Комплексный подход к лечению аллергического ринита 96

Хирургическая оториноларингология

Комаров М.В., Аникин И.А., Дворянчиков В.В.
Классификация патологической эпидермизации
(холестеатомы) среднего уха НМАО 102

Лобачева В.В., Свистушкин В.М., Золотова А.В.,
Свистушкин М.В., Шевчик Е.А., Тычкина И.А.
Возможности закрытия перфорации перегородки носа:
от прошлого к будущему 112

Синьков Э.В., Стожкова И.В., Текоев А.Р.
Оценка эффективности и безопасности различных
способов хирургии стремени при отосклерозе 118

Левин С.В., Лиленко А.С., Левина Е.А., Кузовков В.Е.,
Шукурян М.А., Пашкова А.Е., Воронов В.А.
Тонотопическая настройка слухового процессора
кохлеарного импланта при нормальной анатомии улитки .. 124

Комаров М.В., Аникин И.А., Гончаров О.И.
К вопросу о предоперационной подготовке пациентов
с туботимпанальной формой хронического гнойного
среднего отита 132

Клиническое наблюдение

Морозова С.В., Москвитина Е.Б., Шадыев Т.Х., Дядищева Е.А.
Комплексная терапия затяжного кашля при инфекционно-
воспалительных заболеваниях верхних дыхательных
путей: клиническое наблюдение 138

Шахова М.А., Терентьева А.Б.
Опыт применения аминодигидрофалазиндиона натрия
в комплексном лечении пациента с синдромом
Рамсея – Ханта 146

Практика

Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А.,
Золотова А.В., Миронова А.Р.
Возможности интраназальных препаратов
в лечении больных медикаментозным ринитом 152

Корнеев А.А., Овчинников П.А., Вяземская Е.Э.,
Дворянчиков В.В., Рязанцев С.В., Янов Ю.К., Фанта И.В.
Оценка условий труда и риски, обусловленные
пандемией COVID-19: результаты онлайн-опроса
персонала медицинских организаций 160

Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И.
Общая характеристика, результаты и перспективы
клинического применения бактериофаговой терапии 170

Селезнева Л.В., Вартанян К.Г.
Применение растительных муколитиков в комплексной
терапии острого и хронического риносинусита* 176

Синьков Э.В., Никифорова Г.Н., Козлова Л.А.
Возможности местной антибактериальной терапии
у пациентов с заболеваниями полости носа и околоносовых
пазух, включая больных муковисцидозом* 182

Еремин С.А., Рязанцев С.В., Ситников С.И., Высоцкая С.С.
Базисная терапия при вирусных заболеваниях верхних
дыхательных путей* 188

Ленгина М.А., Коркмазов А.М., Саркисян И.И., Биджиев А.С.,
Киселева Е.О.
Медицинские и психологические основания для проведения
эстетической ринопластики* 196

Сивохин Д.А., Щенникова Е.С., Рюк В.В., Княжеская Н.П.
Применение дупилумаба в комплексной терапии
полипозного риносинусита и бронхиальной астмы* 203

Content

News, discoveries and events 7

Infections in otorhinolaryngology

Svistushkin V.M., Mokoyan Zh.T., Babaeva A.E.
Acute bacterial sinusitis: current concepts
in antibiotic therapy 14

Shakhov A.V., Krasilnikova S.V.
Efficiency of topical bacterial lysates in inflammatory
diseases of the oral cavity and pharynx 20

Lebedeva G.V., Morozova S.V., Selezneva L.V., Svistushkin M.V.
Modern methods of diagnosis and treatment of patients
with COVID and post-COVID anosmia 26

Kiselev A.B., Chaukina V.A., Andamova O.V., Avtushko A.S.,
Garshina E.V.
The effectiveness of essential oils in the treatment
of acute viral rhinosinusitis 33

Vladimirova T.Yu., Martynova A.B.
Modern aspects of managing patients with inflammatory
diseases of the external and middle ear 39

Gurov A.V., Ermolaev A.G., Dubovaya T.K., Murzakhanova Z.V.,
Makhmudova N.R., Dombalagyan A.Kh.
Current possibilities of using silver proteinate
in the treatment of inflammatory diseases of the nose
and paranasal sinuses 46

Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Aleksanian Yu.S.,
Glyshchenko A.I.
The effectiveness of a polyvalent antigenic complex
including bacterial lysates in the treatment and prevention
of rhinosinusitis against the background of acute respiratory
viral infections and COVID-19 coronavirus infection
(clinical description) 52

Isachenko V.S., Krivopalov A.A., Tsydykova D.A., Kiseleva E.O.
Pharmacotherapeutic efficacy of the use of pelargonium
sidovid root extract in the prevention and treatment
of respiratory diseases 63

Eremeeva K.V., Nagovskaya V.V., Morozova S.V.
Hydroxymethylquinoxalindioxide as leverage points for
otorhinolaryngology 72

Allergy

Skorokhodkina O.V., Volkova D.A., Luntsov A.V.,
Khakimova M.R., Valeeva A.R.
Selecting an optimal pharmacotherapy for allergic rhinitis
from the standpoint of guidelines and observation
in real-life clinical practice 80

Orlova Yu.E., Nikiforova G.N., Gerasimenko M.V.
Efficacy and safety of adenotomy in children with persistent
allergic rhinitis 89

Kochetkov P.A., Svistushkin V.M., Shchennikova E.S.
An integrated approach to the treatment of allergic rhinitis ... 96

Surgical otorhinolaryngology

Komarov M.V., Anikin I.A., Dvoryanchikov V.V.
Classification of pathological epidermization (cholesteatoma)
of the middle ear NMAO 102

Lobacheva V.V., Svistushkin V.M., Zolotova A.V., Svistushkin M.V.,
Shevchik E.A., Tyckina I.A.
Possibilities for nasal septum perforation healing:
from the past to the future 112

Sinkov E.V., Stozhkova I.V., Tekoev A.R.
Evolution of methods of assistance in stapes surgery
in patients with otosclerosis 118

Levin S.V., Lilenko A.S., Levina E.A., Kuzovkov V.E., Shukuryan M.,
Pashkova A.E., Voronov V.A.
Tonotopic fitting of the sound processor cochlear implant
in normal cochlea anatomy 124

Komarov M.V., Anikin I.A., Goncharov O.I.
On the issue of preoperative preparation of patients
with chronic suppurative otitis media 132

Clinical observation

Morozova S.V., Moskvitina E.B., Shadyev T.Kh.,
Dyadishcheva E.A.
Complex therapy for prolonged cough in infectious
and inflammatory diseases of the upper respiratory tract:
case report 138

Shakhova M.A., Terentyeva A.B.
The experience of using sodium aminodihydrophthalazinedione
in the complex treatment of a patient with Ramsey –
Hunt syndrome 146

Practice

Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A., Zolotova A.V.,
Mironova A.R.
Intranasal drugs possibilities in the treatment
of patients with rhinitis medicamentosa 152

Korneenkov A.A., Ovchinnikov P.A., Vyazemskaya E.E.,
Dvoryanchikov V.V., Ryazanatsev S.V., Yanov Yu.K., Fanta I.V.
Assessment of working conditions and risks caused
by the COVID-19 pandemic: results of an online survey
of personnel of medical organizations 160

Nacharov P.V., Krivopalov A.A., Shustova T.I.
General characteristics, results and prospects
for the clinical application of bacteriophage therapy 170

Selezneva L.V., Vartanyan K.G.
Using of herbal mucolytics in the complex therapy
of acute and chronic rhinosinusitis* 176

Sinkov E.V., Nikiforova G.N., Kozlova L.A.
Local antibacterial therapy in patients with diseases
of the nasal cavity and paranasal sinuses, including
against the background of cystic fibrosis* 182

Eremin S.A., Ryazantsev S.V., Sitnikov S.I., Vysockaya S.S.
Basic therapy for viral diseases of the upper respiratory tract* ... 188

Lengina M.A., Korkmazov A.M., Sarkisyan I.I., Bidzhiev A.S.,
Kiseleva E.O.
Medical and psychological reasons for getting aesthetic
rhinoplasty* 196

Sivokhin D.A., Shchennikova E.S., Royuk V.V., Kniajeskaia N.P.
Dupilumab in complex therapy for chronic rhinosinusitis
with nasal polyps and asthma* 203

Острый синусит: современные принципы антибактериальной терапии

В.М. Свистушкин , <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>, svvm3@yandex.ru

Ж.Т. Мокоян, <https://orcid.org/0000-0001-6537-0510>, god_zhan@mail.ru

А.Э. Бабаева, <https://orcid.org/0000-0002-0749-4037>, babaewa.alex@yandex.ru

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

Резюме

Острый риносинусит – широко распространенная патология, с которой сталкиваются как врачи амбулаторного звена, так и оториноларингологи в стационарах. При этом выбор адекватной терапии требует четкого понимания принципов диагностики различных форм синусита, в частности критериев бактериального синусита. Центральное место в лечении пациентов с бактериальным синуситом занимает антибактериальная терапия. В последнее десятилетие в мире отмечен рост резистентности основных бактериальных возбудителей заболеваний респираторной группы к антибиотикам. Как в отечественных, так и в зарубежных клинических рекомендациях четко обозначены т. н. линии антибактериальной терапии. Строгое следование рекомендациям и тщательный анализ клинико-анамнестических данных позволяют рационально подойти к выбору антибактериального препарата. В последнее десятилетие, по данным литературы, отмечен рост случаев бесконтрольного применения антибиотиков, в частности препаратов пенициллинового ряда и коротких курсов макролидов. Такая тенденция опасна потенциальным ростом антибиотикорезистентности к данным препаратам. Использование диспергируемых форм является одним из немаловажных аспектов современной стратегии антибактериальной терапии, направленной на борьбу с антибиотикорезистентностью. К наиболее значимым достоинствам диспергируемой формы антибактериальных препаратов можно отнести отсутствие разрушения в желудке и максимальное всасывание в верхних отделах тонкого кишечника. Данные особенности обеспечивают повышенную биодоступность действующего вещества и минимальное воздействие на микрофлору кишечника, что позволяет снизить риск побочных реакций со стороны ЖКТ. Согласно данным литературы, при пероральном приеме диспергируемых лекарственных форм создаваемые в крови концентрации практически не отличаются от таковых при парентеральном введении препарата.

Ключевые слова: острый риносинусит, острый бактериальный синусит, антибактериальная терапия, антибиотикотерапия, цефалоспорины

Для цитирования: Свистушкин В.М., Мокоян Ж.Т., Бабаева А.Э. Острый синусит: современные принципы антибактериальной терапии. *Медицинский совет.* 2023;17(7):14–19. <https://doi.org/10.21518/ms2023-065>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute bacterial sinusitis: current concepts in antibiotic therapy

Valery M. Svistushkin , <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>, svvm3@yandex.ru

Zhanna T. Mokoyan, <https://orcid.org/0000-0001-6537-0510>, god_zhan@mail.ru

Aleksandra E. Babaeva, <https://orcid.org/0000-0002-0749-4037>, babaewa.alex@yandex.ru

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

Abstract

Acute rhinosinusitis is a widespread pathology faced by both outpatient doctors and otorhinolaryngologists in hospitals. At the same time, only understanding of the principles for diagnosing various forms of sinusitis, in particular, the criteria for bacterial sinusitis, provides the adequate treatment decisions. Antibacterial therapy plays a key role in the treatment of patients with acute bacterial sinusitis. Additionally, there is an increasing frequency of the antibiotic resistance of the main bacterial pathogens in the respiratory group of diseases. Both in Russian and foreign clinical guidelines, the so-called lines of antibacterial therapy are clearly identified. Strict adherence to the national recommendations and a thorough analysis of clinical and anamnestic data allows a rational approach to the choice of an antibacterial drug. There is an increase in the rate of uncontrolled and inadequate antibacterial therapy, particularly using of penicillins and short course of macrolides, over the last decade. Such trend is dangerous due to the increased risks for the development of the antibiotic resistance to those groups of antibiotics. Use of dispersible forms is one of the key point of the strategies to overcome the antibiotic resistance. The most important features of dispersible forms of antibiotics are prevented destruction in the stomach and maximal absorption in the upper parts of small intestine. It allows to increase the bioavailability of the drug and to minimize the impact on the intestinal microbiome, which reduces the incidence of common adverse reactions from the gastrointestinal tract. According to literature, oral administration of dispersible forms of drugs allows to reach the plasma concentrations similar to those in parenteral administration.

Keywords: acute rhinosinusitis, acute bacterial sinusitis, antibiotic therapy, antibiotics, cephalosporines

For citation: Svistushkin V.M., Mokoyan Zh.T., Babaeva A.E. Acute bacterial sinusitis: current concepts in antibiotic therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-065>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый синусит характеризуется воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух продолжительностью до 12 нед. и сопровождается определенным симптомокомплексом. Последний должен включать два и более симптома из перечисленных: затруднение носового дыхания (заложенность носа), появление отделяемого из носа или носоглотки, давление/боль в области лица, снижение или потеря обоняния, риноскопические/эндоскопические признаки, изменения на компьютерной томограмме придаточных пазух носа [1–3].

В зарубежной литературе более широко применяется термин «риносинусит», что оправдано морфологическим единством слизистой оболочки в полости носа и в околоносовых пазухах. Вследствие этого при любой острой респираторной инфекции в воспалительный процесс, как правило, вовлекаются как околоносовые пазухи, так и полость носа [1, 4, 5].

С учетом высокой склонности острого риносинусита к спонтанному саморазрешению и возможностей современной фармакотерапии в большинстве случаев острого синусита возможно эффективное лечение в амбулаторных условиях под контролем врача общей практики (при легком течении заболевания) или врача-оториноларинголога [1, 3, 6].

Лечение в условиях оториноларингологического отделения стационара показано всем пациентам с тяжелым течением ОС, в т. ч. с признаками орбитальных и внутричерепных осложнений, а также пациентам при отсутствии положительной динамики на фоне системной антибактериальной терапии в течение 3–5 дней или при прогрессивном ухудшении в любые сроки [2, 7].

ВОПРОС О НАЗНАЧЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ РИНОСИНУСИТЕ

Наиболее часто острый риносинусит вызывают респираторные вирусы [1, 2]. Вследствие повреждающего действия вирусов на респираторный эпителий нарушается работа мукоцилиарного транспорта, а также бокаловидных клеток, в результате чего слизь становится более густой и скапливается в пазухах. Со временем экссудат, скопившийся в пазухе, может инфицироваться патогенными бактериями, что и приводит к развитию бактериального синусита. Необходимо помнить, что распространенность острого бактериального синусита, по данным литературы, не превышает 2% [1, 8]. Стартовая терапия острого риносинусита должна сочетать в себе разгрузочное и противовоспалительное действие, обеспечивая при этом сохранение физиологического микробиома слизистой оболочки околоносовых пазух [9].

Спектр возбудителей бактериального синусита с течением времени не претерпевает выраженных изменений. Наиболее часто в роли этиологических агентов выступают пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) и гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), на долю которых приходится около 70% всех случаев острого бактериального риносинусита [1, 2, 10]. Среди реже встречающихся возбудителей у взрослых – *Moraxella catarrhalis*, стрептококки группы А и облигатно-анаэробные возбудители. Однако отмечено, что в педиатрической популяции ведущая роль в патогенезе бактериального синусита принадлежит именно *Moraxella catarrhalis* (около 20% случаев). Как правило, в этом случае заболевание чаще характеризуется более легким течением, наиболее часто склонным к само-разрешению [2, 11, 12].

По данным систематического обзора, включившего 15 исследований с вовлечением 3 057 взрослых, у половины больных с острым риносинуситом, не использовавших антибиотики, выздоровление наступало через 7 дней, у 64% – спустя 14 дней [13]. При этом авторы отмечают, что прием антибиотиков способствовал более быстрому выздоровлению как в группе пациентов, которым диагноз был поставлен только на основании клинической картины, так и у пациентов с рентгенологически подтвержденным синуситом. Однако в обеих группах выздоровление наступало быстрее лишь у 5 и 11 человек из 100 соответственно [13].

Принимая во внимание высокий уровень антибиотикорезистентности и очень низкую частоту серьезных осложнений, терапия острого неосложненного риносинусита на начальных стадиях заболевания не должна включать назначение антибиотиков [13–15]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, вопрос о назначении антибактериальной терапии решается, как правило, при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания [2]. Градация по степеням тяжести острого риносинусита, согласно данным клинических рекомендаций, представлена в *таблице* [2]. При легкой форме антибиотики рекомендуются только в случаях рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей и длительности симптомов более 5 дней. Вместе с тем антибактериальная терапия проводится пациентам с тяжелой сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет и др.) и у иммунокомпрометированных пациентов [2].

Данные мировой литературы относительно антибактериальной терапии в педиатрической популяции весьма противоречивы [16–19]. Согласно обновленной версии EPOS-2020, имеющиеся в литературе данные об эффективности антибиотиков в лечении острого синусита у детей весьма ограничены [1]. В связи с этим авторы обозначили необходимость проведения больших исследований для обоснования различий со «взрослой практикой»,

- **Таблица.** Градация острого риносинусита по степеням тяжести согласно данным клинических рекомендаций [2]
- **Table.** Severity grading of acute rhinosinusitis according to the data of clinical guidelines [2]

Степень тяжести	Симптомы
Легкая	- Отсутствие лихорадочной реакции. - Умеренно выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), не влияющие или незначительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). - Отсутствие головной боли в проекции околоносовых пазух. - Отсутствие осложнений
Средне-тяжелая	- Температура не выше 38,0 °С. - Выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). - Ощущение тяжести в проекции околоносовых пазух, возникающее при движении головой или наклоне головы. - Наличие осложнений со стороны среднего уха (острый средний отит). - Отсутствие внутричерепных или орбитальных осложнений
Тяжелая	- Температура выше 38,0 °С. - Выраженные или мучительные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). - Периодическая или постоянная болезненность в проекции околоносовых пазух, усиливающаяся при движении или наклоне головы, перкуссии в проекции околоносовой пазухи. - Наличие внутричерепных или орбитальных осложнений

а в текущей версии документа не рекомендуют назначение системных антибиотиков педиатрическим пациентам с острым риносинуситом [1].

Важно отметить, что назначение местных антибактериальных препаратов не позволяет обеспечить достаточную концентрацию действующего вещества [1, 4]. Более того, антибиотики, содержащиеся в препаратах для местного применения, чаще всего содержат антибиотики, не обладающие достаточной активностью в отношении наиболее частых возбудителей острого синусита [4].

В то же время местная терапия крайне важна при остром бактериальном синусите и должна осуществлять прежде всего противоотечную и элиминационно-ирригационную функции [1–3]. По данным литературы, наибольшей эффективностью для устранения воспалительного процесса и обусловленного им отека, а также для восстановления функции мерцательного эпителия обладают интраназальные глюкокортикостероиды [1, 2, 20, 21].

При наличии показаний пациентам с острым бактериальным риносинуситом должна проводиться системная антибиотикотерапия [1, 2]. На современном этапе не существует абсолютно достоверных клинических признаков для подтверждения бактериальной природы воспаления слизистой оболочки околоносовых пазух. Однако, основываясь на данных последних международных согласительных документов, можно выделить ряд признаков, сочетание которых наиболее вероятно будет свидетельствовать о бактериальном процессе [1]. Так, о наиболее вероятном бактериальном синусите будет

свидетельствовать наличие у пациента совокупности симптомов (три и более), к которым относят: гнойное отделяемое из носа или отделяемое только из одной половины носа любого характера в течение трех и более дней; головные боли или ощущение давления в области лица в месте проекции верхнечелюстных или лобных пазух; лихорадка 38,0 °С и выше; вторая волна заболевания (усиление выраженности симптомов ОС после временного улучшения) и лейкоцитоз в клиническом анализе крови (более $15 \times 10^9/\text{л}$). Помимо перечисленных симптомов: лихорадки на уровне фебрильных цифр и выше, обильного гнойного отделяемого из носа и значительного нарушения общего состояния – на момент начала заболевания, которые персистируют в течение 3–4 дней, имеется угроза или клинические признаки развития гнойно-септических орбитальных или внутричерепных осложнений, что также свидетельствует о наличии бактериальной инфекции [1].

Основной целью этиотропного лечения острого бактериального синусита является эрадикация возбудителя. Исходя из этого, предпочтение в назначении антибактериального препарата должно отдаваться препаратам, обладающим быстрыми бактерицидными эффектами воздействия. При этом критериями эффективности лечения являются в первую очередь динамика основных симптомов синусита (локальной боли или дискомфорта в проекции пораженного синуса, выделений из носа, температуры тела) и общего состояния пациента [2, 13]. При отсутствии заметного клинического эффекта в течение трех дней, не дожидаясь окончания курса терапии, следует поменять препарат [2].

Несомненно, стартовая антибактериальная терапия должна включать антибактериальные препараты пенициллинового ряда, при этом защищенные пенициллины рекомендованы при подозрении на наличие штамма возбудителя, продуцирующего бета-лактамазы. [1, 2]. В последнее десятилетие, по данным литературы, отмечен рост случаев бесконтрольного применения антибиотиков, в частности препаратов пенициллинового ряда и коротких курсов макролидов. Такая тенденция опасна потенциальным ростом антибиотикорезистентности к данным препаратам [22].

Согласно данным всероссийского регистра антибиотикорезистентности, резистентность пневмококка и гемофильной палочки к амоксициллину достигла 4%. В Центральном федеральном округе резистентность пневмококка к азитромицину достигает 18% [23].

В качестве препарата выбора для стартовой эмпирической антибиотикотерапии пациентов с острым бактериальным синуситом рекомендован амоксициллин (внутри 500–1000 мг 3 раза в сутки). При аллергии на бета-лактамы антибактериальные препараты рекомендовано использование макролидов. Однако, ввиду высокой резистентности пневмококка и отсутствия выраженной активности в отношении гемофильной палочки, макролиды являются только альтернативными препаратами при подтвержденной IgE-опосредованной реакции непереносимости бета-лактамов [2].

Среди альтернативных антибактериальных препаратов первой линии немаловажное место занимают цефалоспорины третьего поколения. Благодаря широкому спектру действия эти препараты являются хорошей альтернативой защищенным пенициллинам и даже превосходят их по эффективности. Цефалоспорины II поколения использовать не рекомендуется, поскольку наиболее распространенные патогены *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* имеют низкую восприимчивость к этим антибиотикам [24].

Е.В. Носуля и соавт. отмечают эффективность перорального антибиотика цефиксим (400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней), сопоставимую с эффективностью амоксициллина/клавуланата (0,625 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней) в группе контроля [25]. Лечение способствовало уменьшению выраженности не только клинических проявлений острого синусита, но и сопутствующей острой инфекционной патологии верхних дыхательных путей (острого фарингита, острого ларингита). С.В. Старостина и соавт. в статье «Системная антибактериальная терапия пациентов с острым бактериальным риносинуситом с учетом резистентности» описывают высокую природную активность пероральных цефалоспоринов III поколения против *H. influenzae* и *S. pyogenes* [26].

Среди всех препаратов цефиксима, доступных в практике врача-оториноларинголога, стоит обратить внимание на препарат цефиксим в диспергируемой форме. К наиболее значимым достоинствам диспергируемой формы антибактериальных препаратов можно отнести отсутствие разрушения в желудке и максимальное всасывание в верхних отделах тонкого кишечника. Данные особенности обеспечивают повышенную биодоступность действующего вещества и минимальное воздействие на микрофлору кишечника, что позволяет снизить риск развития побочных реакций со стороны ЖКТ [27–29]. Согласно данным литературы, при пероральном приеме диспергируемых лекарственных форм создаваемые в крови концентрации практически не отличаются от таковых при парентеральном введении препарата [29]. Использование диспергируемых форм является одним из немаловажных аспектов современной стратегии антибактериальной терапии, направленной на борьбу с антибиотикорезистентностью [29].

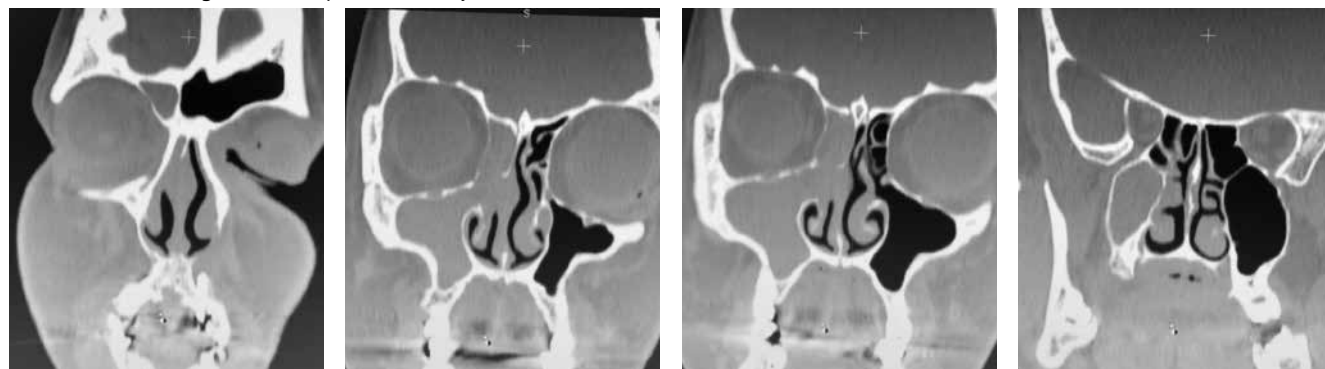
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка д. 35 лет обратилась в амбулаторное отделение Клиники болезней уха, горла и носа Сеченовского Университета с жалобами на ощущение тяжести в проекции околоносовых пазух справа, усиливающееся при наклонах и движениях головы, выраженную заложенность носа, больше справа, заложенность правого уха, болевые ощущения в правом ухе, повышение температуры тела до 38 °С. Со слов пациентки, 3 нед. назад впервые отметила першение и боль в горле, выделения из носа, заложенность носа, повышение Т тела до 38 °С, в течение 3 дней по рекомендации подруги принимала антибактериальный препарат из группы макролидов, после чего отметила нормализацию температуры тела. По поводу сохраняющейся заложенности носа продолжила использовать сосудосуживающие спреи с временным эффектом, а также изотонический раствор в форме спрея. Спустя 2 нед. от начала заболевания на фоне сохраняющейся заложенности носа после переохлаждения пациентка отметила появление тяжести в области лба, ухудшение общего самочувствия. В течение недели использовала нестероидные противовоспалительные препараты, изотонические солевые растворы, сосудосуживающие спреи, без эффекта. Со слов пациентки, полтора месяца назад получала антибактериальную терапию по поводу ангины – защищенные пенициллины в течение 7 дней. При эндоскопическом исследовании слизистая оболочка нижних носовых раковин синюшная, отечная, обильное гнойное отделяемое в средних носовых ходах, стекание слизисто-гнойного отделяемого по задней стенке глотки, перегородка носа искривлена вправо в передних отделах. При отомикоскопии: справа барабанная перепонка мутная, опознавательные пункты не контурируются, барабанная перепонка неподвижна, не выбухает. По данным КТ околоносовых пазух тотальное затемнение в проекции правой верхнечелюстной пазухи, передних клеток решетчатого лабиринта и лобной пазухи справа (рис.).

На основании клинко-анамнестических данных пациентке установлен диагноз «правосторонний острый бактериальный полисинусит средней степени тяжести, правосторонний острый катаральный средний отит, искривление

● **Рисунок.** Мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух. Тотальное затемнение лобной пазухи, верхнечелюстной пазухи, передних клеток решетчатого лабиринта справа, искривление перегородки вправо

● **Figure.** Multislice computed tomography of the paranasal sinuses. Total opacity of a frontal sinus, maxillary sinus, right anterior ethmoid sinuses, right-sided septal deformity



перегородки носа». С учетом средней степени тяжести бактериального синусита, а также анамнестических данных о предшествующих курсах антибактериальной терапии пациентке предложена госпитализация в стационар для парентерального введения антибактериальных препаратов. Однако она отказалась от госпитализации, в связи с чем было принято решение о назначении пероральной антибиотикотерапии. В качестве антибиотика выбран цефалоспориин III поколения Цефаксим ЭКСПРЕСС в форме диспергируемых таблеток. Данный выбор обусловлен не только высокой эффективностью препарата в отношении наиболее частых возбудителей бактериального синусита, но и минимальным воздействием на микрофлору кишечника, что имеет важное значение с учетом неоднократных курсов антибиотикотерапии у пациентки за последние 2 мес. Также пациентке была рекомендована системная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами с целью обезболивания, местная терапия – сосудосуживающие спреи в нос,

промывание носа изотоническими солевыми растворами, ИГКС в форме назального спрея. На фоне лечения пациентка отметила нормализацию температуры спустя 2 дня от начала лечения, выраженное улучшение самочувствия, назальные симптомы купировались полностью в течение 10 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимость грамотной эффективной системной антибактериальной терапии занимает центральное место в эффективном лечении пациентов с острым бактериальным синуситом. При этом выбор антибактериального препарата должен быть рациональным и основываться в т. ч. на принципах современной стратегии антибактериальной терапии.



Поступила / Received 13.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 09.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

- 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>.
- Карнеева О.В., Гуров А.В., Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Рязанцев С.В., Гарашенко Т.И. и др. *Острый синусит: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2. Karneeva O.V., Gurov A.V., Karpova E.P., Tulupov D.A., Ryazantsev S.V., Garashchenko T.I. et al. *Acute sinusitis: clinical guidelines*. 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2.
- Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J., Hicks L.A. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):e72–e112. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1043>.
- 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/10.1177/0194599815572097>.
- 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>.
- Fokkens WJ., Hoffmans R., Thomas M. Avoid prescribing antibiotics in acute rhinosinusitis. *BMJ*. 2014;349:g5703. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5703>.
- Ahovuo-Saloranta A., Rautakorpi U.M., Borisenko O.V., Liira H., Williams J.W.Jr., Mäkelä M. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD000243. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000243.pub3>.
- Bishai W.R. Issues in the management of bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(6 Suppl.):S3–S9. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.130030>.
- Лопатин А.С., Свистушкин В.М. *Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения: клинические рекомендации*. 2009. Режим доступа: https://www.studmed.ru/view/lopatin-as-svistushkin-am-ostroy-rhinosinusit-etiologya-patogenez-diagnostika-i-principy-lecheniya_aa0d81b0f0c.html?page=2. Lopatin A.S., Svistushkin V.M. *Acute rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment. Clinical guidelines*. 2009. (In Russ.) Available at: https://www.studmed.ru/view/lopatin-as-svistushkin-am-ostroy-rhinosinusit-etiologya-patogenez-diagnostika-i-principy-lecheniya_aa0d81b0f0c.html?page=2.
- Jain N., Lodha R., Kabra S.K. Upper respiratory tract infections. *Indian J Pediatr*. 2001;68(12):1135–1138. <https://doi.org/10.1007/BF02722930>.
- Ramadan H.H., Chaiban R., Makary C. Pediatric Rhinosinusitis. *Pediatr Clin North Am*. 2022;69(2):275–286. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2022.01.002>.
- Drago L., Pignataro L., Torretta S. Microbiological Aspects of Acute and Chronic Pediatric Rhinosinusitis. *J Clin Med*. 2019;8(2):149. <https://doi.org/10.3390/jcm8020149>.
- Lemierre M.B., van Driel M.L., Merenstein D., Liira H., Mäkelä M., De Sutter A.I. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD006089. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006089.pub5>.
- 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>.
- Harris A.M., Hicks L.A., Qaseem A.; High Value Care Task Force of the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):425–434. <https://doi.org/10.7326/M15-1840>.
- Axiotakis L.G. Jr., Szeto B., Gonzalez J.N., Caruana F.F., Gudi D.A., Overdevest J.B. Antibiotic adverse effects in pediatric acute rhinosinusitis: Systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2022;156:111064. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2022.111064>.
- Magit A. Pediatric rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014;47(5):733–746. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2014.06.003>.
- Zhou H., Xu Y. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2021;35(8):752–755. <https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2021.08.017>.
- Torretta S., Drago L., Marchisio P., Gaini L., Guastella C., Moffa A. et al. Review of Systemic Antibiotic Treatments in Children with Rhinosinusitis. *J Clin Med*. 2019;8(8):1162. <https://doi.org/10.3390/jcm8081162>.
- Small C.B., Bachert C., Lund VJ., Moscattello A., Nayak A.S., Berger W.E. Judicious antibiotic use and intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J Med*. 2007;120(4):289–294. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.08.035>.
- Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2008;29(6):403–413. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2007.11.004>.
- Fleming-Dutra K.E., Hersh A.L., Shapiro D.J., Bartoces M., Enns E.A., File T.M. Jr. et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010–2011. *JAMA*. 2016;315(17):1864–1873. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4151>.
- Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):198–204. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204>.
- Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Edelstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnic A.V., Kozlov R.S. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija*. 2021;23(2):198–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204>.
- Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Кудрявцева Ю.С. Доказательный подход к лечению острого синусита. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):85–89. Режим доступа: <https://consilium.orcscience.ru/2075-1753/article/view/95075>.
- Turovskiy B.B., Kolbanova I.G., Kudriavtseva Y.S. Evidence-based approach to the treatment of acute sinusitis. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):85–89. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orcscience.ru/2075-1753/article/view/95075>.
- Носуля Е.В. Перспективы совершенствования антибактериальной терапии острого риносинусита. *Фарматека*. 2010;(10):28–30. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/en/archive/article/7847>.
- Nosulya E.V. Prospects For Improvement Of Antibacterial Treatment Of Acute Rhinosinusitis. *Farmateka*. 2010;(10):28–30. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/en/archive/article/7847>.

26. 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>.
Starostina S.V., Sivokhin D.A. Systemic antibiotic therapy of patients with acute bacterial sinusitis taking into account resistance. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):172–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-172-177>.
27. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3–4):81–91. <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/132>.
Zyryanov S.K., Baibulatova E.A. The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(3–4):81–91. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/132>.
28. Яковлев С.В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3–4):48–58. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100017>.
Yakovlev S.V. New Concept of Rational Use of Antibiotics in Outpatient Practice. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(3–4):48–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100017>.
29. Орлова Н.В. Антибиотикорезистентность и современная стратегия антибактериальной терапии. *Медицинский совет*. 2022;(8):89–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-89-97>.
Orlova N.V. Antibiotic resistance and modern strategy of antibacterial therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(8):89–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-89-97>.

Информация об авторах:

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

Мокоян Жанна Тиграновна, к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; god_zhan@mail.ru

Бабаева Александра Эдуардовна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; babaewa.alex@yandex.ru

Information about the authors:

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

Zhanna T. Mokoyan, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; god_zhan@mail.ru

Aleksandra E. Babaeva, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; babaewa.alex@yandex.ru

Эффективность топических бактериальных лизатов при воспалительных заболеваниях полости рта и глотки

А.В. Шахов[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5969-8066>, shakhovav54@yandex.ru

С.В. Красильникова, <https://orcid.org/0000-0001-6153-6691>, mashkovasv@mail.ru

Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Резюме

Острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения земного шара и остаются наиболее частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью. Распространенность и частота респираторных инфекционных заболеваний вносят значительный вклад в структуру причин временной нетрудоспособности, что влечет за собой негативные социально-экономические последствия. Особое внимание в текущем эпидемическом сезоне привлекает изменение традиционной структуры возбудителей, связанное с рядом строгих противоэпидемических мероприятий в период пандемии COVID-19, а также снижением активности других возбудителей в период активной циркуляции SARS-CoV-2. В этом аспекте увеличение устойчивости возбудителей к этиотропным препаратам и недостаточность арсенала патогенетических лекарственных средств диктуют необходимость поиска альтернативных подходов к лечению воспалительных заболеваний полости рта и глотки. Основной целью неспецифической профилактики острых и рекуррентных заболеваний полости рта и глотки является снижение обсемененности слизистых оболочек различными патогенами и активация собственных защитных противоинфекционных механизмов. В клинической практике препараты, содержащие лизаты бактерий, рассматриваются как эффективный компонент терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, позволяющий добиться элиминации возбудителя, а также способствующий восстановлению ауторегуляции иммунного ответа во всем организме, снижению частоты инфекционных заболеваний. Топические бактериальные лизаты, действуя непосредственно в очаге воспаления, не наносят вреда микробиому человека, имеют высокий профиль безопасности, хорошо сочетаются с другими лекарственными средствами и могут применяться у пациентов различного возраста. Топическая иммунотерапия обладает значительным профилактическим действием, предотвращая возможные осложнения и улучшая качество жизни. Применение препаратов Имудон® и ИРС® 19 приводит к позитивным клинико-иммунологическим сдвигам и способствует повышению эффективности проводимых реабилитационных и профилактических мероприятий.

Ключевые слова: инфекции верхних дыхательных путей, микрофлора, микробиом, иммунотерапия, иммунопрофилактика, Имудон

Для цитирования: Шахов А.В., Красильникова С.В. Эффективность топических бактериальных лизатов при воспалительных заболеваниях полости рта и глотки. *Медицинский совет*. 2023;17(7):20–25. <https://doi.org/10.21518/ms2023-114>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency of topical bacterial lysates in inflammatory diseases of the oral cavity and pharynx

Andrei V. Shakhov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5969-8066>, shakhovav54@yandex.ru

Svetlana V. Krasilnikova, <https://orcid.org/0000-0001-6153-6691>, mashkovasv@mail.ru

Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Abstract

Acute and chronic infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract occupy one of the leading places in the structure of morbidity of the population of the world and remain the most frequent cause of patients seeking medical care. The prevalence and frequency of respiratory infectious diseases make a significant contribution to the structure of the causes of temporary disability, which entails negative socio-economic consequences. Specific attention in the current epidemic season is attracted by the change in the traditional structure of pathogens associated with several strict anti-epidemic measures during the COVID-19 pandemic, as well as a decrease in the activity of other pathogens during the active circulation of SARS-CoV-2. In this aspect, the increased resistance of pathogens to etiotropic drugs and insufficiency of the arsenal of pathogenic drugs dictate the need to search for alternative approaches to the treatment of inflammatory diseases of the mouth and throat. The main purpose of non-specific preventive measures of acute and recurrent diseases of the oral cavity and pharynx is to reduce bacterial content of mucous membranes by various pathogens and to activate own protective anti-infective mechanisms. In clinical practice medicines which contain bacterial lysates are considered to be an effective part of treatment of upper respiratory tract's inflammatory diseases. They allow achieving elimination of a pathogenic organism and also help to restore autoregulation of immune response in the whole organism, reduce the frequency of infectious diseases. Topical bacterial lysates, acting directly in the locus of inflammation, do not harm the human microbiome, have a high safety profile, combine well with other medicines and can be used for patients of different ages. Topical immunotherapy has a significant preventive effect, preventing possible complications and improving the quality of life. The use of Imudon and IRS 19 leads to positive clinical and immunological shifts and promotes the efficiency of rehabilitation and preventive measures.

Keywords: upper respiratory tract infections, microflora, microbiome, immunotherapy, preventive measures, Imudon

For citation: Shakhov A.V., Krasilnikova S.V. Efficiency of topical bacterial lysates in inflammatory diseases of the oral cavity and pharynx. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(7):20–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-114>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания полости рта и глотки, такие как острый фарингит, тонзиллит, ларингит и другие, являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями человека, которые ежегодно наносят значительный экономический ущерб. По данным Всемирной организации здравоохранения, инфекциями верхних дыхательных путей (ВДП) каждый год заболевают около 44% населения. У каждого четвертого пациента болезнь рецидивирует и (или) переходит в хроническую форму¹.

Инфекции ВДП могут быть вызваны широким спектром микроорганизмов. Первоначальная причина заболевания, как правило, вирусная и определяется инфицированием вирусами гриппа и парагриппа, риновирусами, аденовирусами, респираторно-синцитиальными вирусами и др. [1]. Вирусная инфекция облегчает колонизацию бактерий, изменяя местные защитные механизмы в дыхательных путях и способствуя изменениям в клеточных мембранах, что приводит к более легкой адгезии бактериальных клеток [2]. Кроме того, в последние эпидемические периоды (2021–2022 и 2022–2023 гг.) отмечается изменение традиционной структуры возбудителей и более длительный период активной циркуляции возбудителей острых респираторных инфекций² [3, 4]. Так, сохраняется тенденция к смещению периода максимальной активности респираторно-синцитиального вируса (РС-вируса) с осенне-зимнего на весенний период, отмеченная еще в прошлом сезоне 2021–2022 гг.³ Помимо этого, на большинстве территорий Российской Федерации в весенний период сезона 2022–2023 гг. отмечалась одновременная циркуляция вируса гриппа А и гриппа В. Среди острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) негриппозной этиологии в зимний и весенний сезон 2023 г. преобладают риновирус, РС-вирус, а также продолжает активно циркулировать коронавирус⁴. Нетипичное развитие последних эпидемических сезонов связано со снижением активности перечисленных возбудителей в период пандемии COVID-19, а также строгим соблюдением режимных противоэпидемических мероприятий. Например, в период появления SARS-CoV-2 (2019–2020) отмечалось снижение активности ранее ведущих возбудителей: вирусов парагриппа, адено-, рино- и метапневмовирусов. Кроме того, в сезоне 2020–2021 гг. SARS-CoV-2 практически полностью вытеснил из циркуляции вирусы гриппа [4]. В то же время отмечается снижение степени иммунизации населения, связанное с ограниченными мерами в период пандемии [5]. Следует подчеркнуть, что такая сложная эпидемическая ситуация требует

особого внимания со стороны специалистов здравоохранения и диктует необходимость поиска альтернативных подходов к лечению инфекционных заболеваний ВДП.

Особое внимание стоит обратить на рецидивирующие инфекции ВДП, которые могут быть вызваны различными бактериями, включая *Acinetobacter spp.*, *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Nocardia asteroides*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* [6]. Фактором, предрасполагающим к развитию воспалительных процессов в ВДП, практически всегда является снижение иммунитета, в особенности нарушение синтеза и секреции IgA. Постоянный рост резистентности возбудителей к этиотропным препаратам и относительная непредсказуемость развития эпидемической ситуации диктуют поиск альтернативных подходов к лечению воспалительных заболеваний полости рта и глотки [7–9].

РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ В ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ И ИММУНОТЕРАПИИ

Основной целью неспецифической профилактики респираторной патологии является снижение обсемененности слизистых оболочек различными патогенами и активация собственных защитных противоинфекционных механизмов. Наиболее действенным методом иммунопрофилактики инфекционных заболеваний является вакцинация [10]. Однако современный арсенал средств активной специфической иммунизации ограничен вакцинами против гриппа, пневмококковой и Hib-инфекции (*Haemophilus influenzae type B*), что определяет интерес к средствам неспецифической иммунопрофилактики [8, 11].

Одной из стратегий неспецифической иммунопрофилактики острых и рекуррентных респираторных инфекций является использование бактериальных лизатов (БЛ), которые впервые были представлены в 1970-х гг. в качестве пероральных вакцин [12–15]. За последние несколько десятилетий БЛ вновь привлекают внимание из-за их вклада в снижение частоты рецидивирующих инфекций ВДП [11, 16–18]. Исследования показали, что БЛ являются эффективными иммуностимуляторами, запускающими специфические и неспецифические реакции в локальных участках слизистой иммунной системы [15, 19, 20].

Несмотря на широкое клиническое использование БЛ, современные научные изыскания открывают все новую информацию о механизмах действия препаратов. БЛ представляют собой смесь антигенов и низкомолекулярных неантигенных структур, полученных из инактивированных бактерий – наиболее распространенных возбудителей инфекционных заболеваний дыхательных путей

¹ World Health Organization. Available at: <https://www.who.int>.

² Ibid.

³ Ежедневный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ. 2023. Режим доступа: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics.

⁴ Там же.

и ротоглотки. БЛ имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее) [21]. Данные большинства исследований свидетельствуют о том, что действие БЛ направлено на активацию факторов как врожденного, так и приобретенного (адаптивного) иммунитета. Содержащиеся в БЛ *антигены* стимулируют выработку антител против конкретных патогенов, входящих в состав препарата, активируя местный специфический иммунитет. Помимо этого, в состав БЛ входят неантигенные структуры: компоненты клеточной стенки бактерий (липолисахариды, протеогликианы). При попадании на слизистую оболочку дыхательных путей они запускают механизмы врожденного иммунитета, среди которых стимуляция фагоцитоза, повышение продукции лизоцима, интерферона [6, 15, 19, 22, 23]. В частности, было продемонстрировано, что фрагменты клеточной мембраны разрушенных бактерий являются патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, которые взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами на моноцитах, макрофагах, дендритных или эпителиальных клетках. Эти взаимодействия стимулируют дифференцировку моноцитов в макрофаги и активируют незрелые дендритные клетки, что приводит к продукции хемокинов и цитокинов (интерлейкина 2, интерлейкина 10, а также интерферона γ). С увеличением активности макрофагов может быть связано и увеличение содержания вырабатываемого ими бактерицидного фермента лизоцима в биологических жидкостях [24]. В целом эти ответы способствуют рекрутированию (перемещению) врожденных эффекторных клеток на участки слизистой оболочки и индуцируют активацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов. В дальнейшем В-лимфоциты, чьи рецепторы комплементарны к антигенам лизатов, трансформируются в плазмочиты, которые начинают синтезировать специфические IgA, IgG и IgM, дополнительно увеличивается количество естественных клеток-киллеров. Воздействие БЛ провоцирует транспорт специфических IgA, зрелых иммунных клеток и иммуноглобулинов из лимфатических узлов через кровяное русло в слизистую оболочку ВДП, в результате чего увеличивается секреция иммуноглобулина в слюне, что может помочь в защите от вторжения патогенов [12, 19, 22, 25]. Некоторые авторы предполагают, что эти реакции вызывают состояние предварительной готовности к инфекции [20].

В клинической практике применяются иммуностимулирующие лекарственные средства преимущественно с системным эффектом, а также топические БЛ, действующие непосредственно в локусе введения. В респираторной медицине используются лизаты бактерий, наиболее часто являющихся причиной развития воспалительных заболеваний дыхательных путей [26]. Существуют разные пути введения БЛ: назальный, рассасывание в полости рта, подъязычный, а также пероральный [13]. Специфический способ введения – рассасывание в полости рта – облегчает эффективную доставку БЛ к дендритным клеткам, которые в избытке присутствуют в слизистой оболочке полости рта. Препаратами выбора в данной ситуации могут быть иммуномодуляторы, к которым относятся топические БЛ ИРС® 19 и Имудон®. Основными компонентами этих препаратов являются антигенные

и неантигенные структуры лизированных бактерий (липолисахариды, протеогликианы и другие структуры бактериальной стенки) (таблица) [27].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТОПИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ В ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Многочисленные исследования демонстрируют высокий профиль безопасности и хорошую переносимость топических БЛ – препаратов Имудон® и ИРС® 19 со снижением частоты рецидивов респираторных инфекций у детей и взрослых. Так, в клиническом исследовании Л.А. Лучихина и др. установлена высокая эффективность препарата Имудон® в лечении пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки (острый фарингит, хронический катаральный и гипертрофический фарингит, хронический субатрофический фарингит). Было установлено уменьшение выраженности

● **Таблица.** Состав топических бактериальных лизатов ИРС® 19 и Имудон®

● **Table.** Composition of topical bacterial lysates-containing medicinal products IRS® 19 and Imudon®

Лизаты бактерий	ИРС® 19	Имудон®
<i>Streptococcus pneumoniae type I</i>	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae type II</i>	+	–
<i>Streptococcus pneumoniae type III</i>	+	–
<i>Streptococcus pneumoniae type V</i>	+	–
<i>Streptococcus pneumoniae type VIII</i>	+	–
<i>Streptococcus pneumoniae type XII</i>	+	–
<i>Haemophilus influenzae type B</i>	+	–
<i>Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae</i>	+	+
<i>Staphylococcus aureus ss aureus</i>	+	+
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	+	–
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	–
<i>Neisseria subflava</i>	+	–
<i>Neisseria perflava</i>	+	–
<i>Streptococcus pyogenes group A</i>	+	+
<i>Streptococcus dysgalactiae group C</i>	+	–
<i>Enterococcus faecium</i>	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	+
<i>Streptococcus group G</i>	+	–
<i>Candida albicans</i>	–	+
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	–	+
<i>Lactobacillus helveticus</i>	–	+
<i>Lactobacillus delbrueckii ss lacti</i>	–	+
<i>Lactobacillus fermentum</i>	–	+
<i>Staphylococcus gordonii</i>	–	+
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	–	+
<i>Fusobacterium nucleatum ss fusiforme</i>	–	+

болевого синдрома через 5 дней после начала терапии на 65,7%, в то время как в контрольной группе, которая получала традиционную терапию, – только на 20,3%, а на 10-й день соотношение составило 93,5 и 76,3% соответственно. Ощущение першения, сухости ротоглотки, дисфонии на 5-й и 10-й день лечения в основной группе было ниже на 57,5 и 84,5% от исходного, а в контрольной – всего на 22,2 и 61,7% соответственно [28].

Эффективность применения препарата Имудон® в исследовании Ю.В. Сергеева и А.В. Караулова составила 95%, при этом отмечено значительное улучшение и уменьшение рецидивов у пациентов с рецидивирующим орофарингеальным кандидозом и гингивитами различной этиологии. В то же время пациенты с хроническим тонзиллитом и фаринголарингитом требовали повторных курсов применения Имудона® (2–3 в год) для получения противорецидивного эффекта [29]. Кроме того, препарат показан к применению в комплексной схеме лечения компенсированной формы хронического тонзиллита, предоперационной подготовке к тонзиллэктомии, в послеоперационном периоде после тонзиллэктомии⁵.

Согласно исследованию Ю.Л. Солдатского и др., применение Имудона® в комплексном лечении пациентов детского возраста с острым ларингитом достоверно уменьшает длительность симптоматики заболевания и приводит к снижению частоты респираторных инфекций [30].

Анализируя особенности препарата Имудон®, О.В. Калюжин акцентирует внимание на том, что включение в его состав БЛ рода *Lactobacillus* потенцирует противовоспалительные эффекты [31].

Ряд проведенных исследований показал эффективность применения топического БЛ Имудон® у пациентов с тонзиллофарингитом [28, 32]. Так, в работе О.В. Кладовой и др. Имудон® при добавлении к базисной терапии способствовал максимальному снятию основных признаков воспаления – боли в горле и гиперемии слизистой оболочки уже на 2-й день терапии [32]. Терапия, включавшая Имудон®, в 3 раза быстрее по сравнению с традиционной терапией приводила к снижению выраженности боли в горле [28]. В другом исследовании клиническое выздоровление от острого фарингита по окончании курса терапии наблюдалось в 98% случаев, кроме того, было отмечено статистически значимое снижение вирусной (герпетической) нагрузки в ротовой полости на 60% [33].

Способность препарата активировать фагоцитоз, стимулировать продукцию специфических иммуноглобулинов плазмócитами определяет целевую профилактическую и терапевтическую направленность действия этого топического иммуномодулятора. Эффективность профилактики инфекций ВДП у детей дошкольного и школьного возраста была подтверждена в нескольких исследованиях, где продемонстрирована иммуномодулирующая активность Имудона®, характеризующаяся повышением уровня как секреторного, так и сывороточного IgA [34–36]. Важным результатом применения препаратов Имудон®

и ИРС® 19 является значительное снижение степени колонизации слизистой оболочки рото- и носоглотки патогенными микроорганизмами и восстановление представительства в этих биотопах симбионтов/комменсалов [37, 38]. По данным разных исследований, эрадикация возбудителей, снижение частоты носительства патогенной и условно-патогенной флоры наблюдалась у 48–73% пациентов, получавших данные препараты [32, 34, 35, 39]. Снижение колонизации при применении препарата ИРС® 19 достигается не только за счет стимуляции различных врожденных и адаптивных звеньев иммунного ответа, но и благодаря непосредственному действию на мерцательный эпителий, что обеспечивает более полное и быстрое восстановление нарушенного в результате инфекционного процесса мукоцилиарного клиренса [40, 41]. В связи с этим профилактические курсы лечения препаратом ИРС® 19 могут способствовать предупреждению рецидивов хронического риносинусита и уменьшению выраженности его симптомов. В исследовании М.Н. Тетеркиной и А.С. Лопатина показана целесообразность курсового назначения препарата ИРС® 19 больным хроническим и рецидивирующим риносинуситом для профилактики его обострений перед периодами осенних и весенних вспышек ОРВИ [42].

Профилактический прием ИРС® 19 сопровождается увеличением числа нейтрофилов в секрете со слизистой оболочки носа (с 21,5 до 38,6%) и усилением макрофагальной реакции (с 5,7 до 11,4%), что свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте БЛ с активацией местного противовоспалительного ответа [43]. На фоне терапии ИРС® 19 наблюдалась нормализация интерферонового статуса у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями [44].

В ряде исследований, проведенных в отношении препарата ИРС® 19, подтвержден высокий профиль безопасности и хорошая переносимость, что позволяет широко использовать его в педиатрической практике, начиная с трехмесячного возраста⁶ [39, 41, 44, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные в научной литературе результаты демонстрируют высокую клиническую и социально-экономическую эффективность топических БЛ у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями ВДП за счет снижения сроков и частоты обострения заболеваний. Топическая иммунотерапия обладает значительным лечебным и профилактическим действием, предотвращая возможные осложнения и улучшая качество жизни. Применение препаратов Имудон® и ИРС® 19 приводит к позитивным клинко-иммунологическим сдвигам и способствует повышению эффективности проводимых реабилитационных мероприятий, что приобретает особую актуальность в условиях текущих особенностей циркуляции респираторных возбудителей в постпандемический период. 

Поступила / Received 10.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2023

Принята в печать / Accepted 06.03.2023

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Имудон®. Номер регистрации П N014990/01, дата регистрации 08.05.2009. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=48ab481f-fcce-40e0-ac94-b6856425896d.

⁶ Государственный реестр лекарственных средств. ИРС® 19. Номер регистрации П N012103/01, дата регистрации: 21.06.2010. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ea641b3d-3e99-4ac9-8960-c2116db10094.

Список литературы / References

1. Луцевич С.И. Инфекции верхних дыхательных путей у детей: современные клинические рекомендации. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(1):46–50. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2018/ped2018_1/infektsii-verkhnykh-dykhatelnykh-putei-u-detey-sovremennye-klinicheskie-rekomendatsii/. Lutsevich S.I. Upper respiratory tract infection in children: current clinical recommendations. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(1):46–50. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2018/ped2018_1/infektsii-verkhnykh-dykhatelnykh-putei-u-detey-sovremennye-klinicheskie-rekomendatsii/.
2. Sender V., Hentrich K., Henriques-Normark B. Virus-Induced Changes of the Respiratory Tract Environment Promote Secondary Infections with *Streptococcus pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:643326. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.643326>.
3. Гирина А.А., Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Свиницкая В.И., Майкова И.Д., Дубовец Н.Ф. и др. Иммунопрофилактика гриппа, острых и рекуррентных респираторных инфекций в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(17):111–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-111-120>. Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Svintsitskaya V.I., Maykova I.D., Dubovets N.F. et al. Immunoprophylaxis of influenza, acute and recurrent respiratory infections during the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(17):111–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-111-120>.
4. Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Воронина О.Л., Игнатьева А.В., Мукашева Е.А., Панова А.Д. и др. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;21(4):16–26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26>. Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L., Ignatieva A.V., Mukasheva E.A., Panova A.D. et al. Features of the Circulation of ARVI Pathogens During of Emergence and Widespread of SARS-CoV-2 in the 2018–2021. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2022;21(4):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26>.
5. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И., Леписева И.В., Майкова И.Д., Свиницкая В.И. и др. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(1):50–59. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59>. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burtseva E.I., Lepiseva I.V., Maykova I.D., Svintsitskaya V.I. et al. Acute, recurrent and repeat respiratory infections in children: the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):50–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59>.
6. Kumpitsch C., Koskinen K., Schöpf V., Moissl-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biol*. 2019;17(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0703-z>.
7. Pallon J., Rööst M., Sundqvist M., Hedin K. The aetiology of pharyngotonsillitis in primary health care: a prospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):971. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06665-9>.
8. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Fiesko W., Jones M.H., Shen K.L., Schaad U.B. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198–209. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000433>.
9. Свистушкин В.М., Топоркова Л.А. Национальные рекомендации по лечению больных острыми респираторными инфекциями верхних отделов дыхательных путей: что важно знать терапевту? *Фарматека*. 2017;(52-17):15–21. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/34554>. Svistushkin V.M., Toporkova L.A. National guidelines for the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract: what is important to know for therapist? *Farmateka*. 2017;(52-17):15–21. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/34554>.
10. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А. *Иммунопрофилактика-2018*. 13-е изд. М.: Боргес; 2018. 272 с. Tatochenko V.K., Ozeretskovsky N.A. *Immunoprophylaxis-2018*. 13th ed. Moscow: Borges; 2018. 272 p. (In Russ.)
11. Карпова Е.П., Заплатников А.Л., Тулупов Д.А. Иммунопрофилактика инфекций верхнего отдела респираторного тракта у часто болеющих детей. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(5):80–84. <https://doi.org/10.17116/otorino201580580-84>. Karpova E.P., Zaplatnikov A.L., Tulupov D.A. Immunoprophylaxis of infections of the upper respiratory tract in the frequently ill children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(5):80–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580580-84>.
12. Hancock R.E., Nijnik A., Philpott D.J. Modulating immunity as a therapy for bacterial infections. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):243–254. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2745>.
13. Cazzola M., Anapuru S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):62–68. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.11.002>.
14. Lynn M., Tewari R.P., Solotorovsky M. Immunoprotective activity of ribosomes from *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun*. 1977;15(2):453–460. <https://doi.org/10.1128/iai.15.2.453-460.1977>.
15. Караулов А.В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Фарматека*. 2012;(1):43–47. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/en/archive/article/8334>. Karaulov A.V. Immunomodulators for prevention and treatment of respiratory infections in children. *Farmateka*. 2012;(1):43–47. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/en/archive/article/8334>.
16. Lynn M., Tewari R.P., Solotorovsky M. Immunoprotective activity of ribosomes from *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun*. 1977;15(2):453–460. <https://doi.org/10.1128/iai.15.2.453-460.1977>.
17. Carlone S., Minenna M., Morlino P., Mosca L., Pasqua F., Pela R. et al. Clinical efficacy and tolerability of an immune-stimulant(*) constituted by inactivated bacterial bodies in the prophylaxis of infectious episodes of airways: a double blind, placebo-controlled, randomized, multicentre study. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9(1):58. <https://doi.org/10.1186/2049-6958-9-58>.
18. Navarro S., Cossalter G., Chiavari C., Kanda A., Fleury S., Lazzari A. et al. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Mucosal Immunol*. 2011;4(1):53–65. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.51>.
19. Coviello S., Wimmenauer V., Polack F.P., Irueta P.M. Bacterial lysates improve the protective antibody response against respiratory viruses through Toll-like receptor 4. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(10):2896–2902. <https://doi.org/10.4161/hv.29784>.
20. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Fiesko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(5):364–369. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.02.008>.
21. Рязанцев С.В., Коноплев О.И., Сапова К.И. Бактериальные лизаты в лечении заболеваний дыхательных путей и лор-органов. *РМЖ*. 2015;(23):1387–1390. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Bakterialnye_lizaty_v_lechenii_zabolevaniydyhatelnykh_putei_i_lor-organov/. Ryzantsev S.V., Konoplev O.I., Sapova K.I. Bacterial lysates in the treatment of diseases of the respiratory tract and ENT organs. *RMJ*. 2015;(23):1387–1390. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Bakterialnye_lizaty_v_lechenii_zabolevaniydyhatelnykh_putei_i_lor-organov/.
22. Braid F., Schenone G., Pallestrini E., Reggiardo G., Cangemi G., Canonica G.W., Melioli G. The relationship between mucosal immunoresponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25(3):477–485. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22023774/>.
23. Triantafyllou V., Workman A.D., Patel N.N., Maina I.W., Tong C.C.L., Kuan E.C. et al. Broncho-Vaxom® (OM-85 BV) soluble components stimulate sinonasal innate immunity. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(4):370–377. <https://doi.org/10.1002/alar.22276>.
24. Schopohl P., Melzig M.F. The influence of toll-like receptor (TLR-) agonists on lysozyme activity, TNF-alpha secretion and intercellular adhesion in THP-1 cells. *Pharmazie*. 2014;69(8):602–609. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25158571/>.
25. Bartkowiak-Emeryk M., Emeryk A., Roliński J., Wawryk-Gawda E., Markut-Miota E. Impact of Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate on lymphocyte number and activity in asthmatic children: a randomized controlled trial. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00503-4>.
26. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Золотова А.В., Степанова В.А. Применение топических бактериальных лизатов в современной клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(6):49–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-49-56>. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Zolotova A.V., Stepanova V.A. Using of topical bacterial lysates in modern clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(6):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-49-56>.
27. Радциг Е.Ю., Радциг А.Н., Варавина М.А. Защитные свойства и способы активации слизистых оболочек верхних дыхательных путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(1):140–146. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-140-146>. Radtsig E.Yu., Radtsig A.N., Varavina M.A. Protective properties of the mucosa of the upper respiratory tract and methods of their activation. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(1):140–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-140-146>.
28. Лучихин Л.А., Мальченко О.В. Эффективность препарата Имудон в лечении больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки. *Вестник оториноларингологии*. 2001;(3):62–64. Режим доступа: [https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2001/3/](https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2001/3/Luchikhin_L.A.,Malchenko_O.V.The_effectiveness_of_Imudon_in_the_treatment_of_patients_with_acute_and_chronic_inflammatory_diseases_of_the_pharynx.Vestnik_Oto-Rino-Laringologii.2001;3:62-64.(In_Russ.)_Available_at:_https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2001/3/). Luchikhin L.A., Malchenko O.V. The effectiveness of Imudon in the treatment of patients with acute and chronic inflammatory diseases of the pharynx. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2001;(3):62–64. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2001/3/>.
29. Сергеев Ю.В., Караулов А.В. Иммунокорригирующая терапия при инфекционных поражениях полости рта. *Лечащий врач*. 2000;(4):54–55. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2000/04/4525954>.

- Sergeev Yu.V., Karaulov A.V. Immunocorrective therapy for infectious lesions of the oral cavity. *Lechaschi Vrach*. 2000;(4):54–55. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2000/04/4525954>.
30. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Гаспарян С.Ф., Погосова И.Е. Оценка эффективности местной иммунотерапии препаратом Имудон в комплексном лечении острых ларингитов у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2005;(5):70–72. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17791727>. Soldatsky Yu.L., Onufrieva E.K., Gasparyan S.F., Pogosova I.E. Effectiveness of Imudon topical immune therapy in complex treatment of acute laryngitis in children. *Current Pediatrics*. 2005;(5):70–72. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17791727>.
 31. Калюжин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций. *Практическая медицина*. 2016;(2-2):69–74. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25781196>. Kalyuzhin O.V. Topical bacterial lysates in the prevention and treatment of respiratory infections. *Practical Medicine*. 2016;(2-2):69–74. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25781196>.
 32. Кладова О.В., Корнюшин М.А., Легкова Т.П., Рыжова Е.А., Земскова Л.А., Бутакова Е.П. и др. Клиническая эффективность Имудона у больных с тонзиллофарингитом на фоне острых респираторных заболеваний. *Детские инфекции*. 2005;(4):53–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12849639>. Kladova O.V., Kornushin M.A., Legkova T.P., Ryzhova E.A., Zemskova L.A., Butakova E.P. et al. Clinical efficacy of Imudon in patients with tonsillopharyngitis on the background of acute respiratory diseases. *Children Infections*. 2005;(4):53–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12849639>.
 33. Дроздова М.В., Преображенская Ю.С., Рязанцев С.В., Павлова С.С. Воспалительные заболевания глотки у детей. *Медицинский совет*. 2022;(1):51–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-51-57>. Drozdova M.V., Preobrazhenskaya Yu.S., Ryzantsev S.V., Pavlova S.S. Inflammatory diseases of the pharynx in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(1):51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-51-57>.
 34. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б., Катосова Л.К., Рылеева И.В., Юхтина Н.В., Башилова Н.В. Применение топических иммуномодуляторов при интеркуррентных инфекциях у детей с аллергической патологией. *Педиатрическая фармакология*. 2006;3(4):56–62. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/582>. Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sentsova T.B., Katosova L.K., Ryleeva I.V., Yuktina N.V., Bashilova N.V. Topical immunotropic agents in treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2006;3(4):56–62. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/582>.
 35. Гаращенко Т.И., Гаращенко М.В., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. Клинико-иммунологическая эффективность Имудона у часто и длительно болеющих детей с патологией лимфоглоточного кольца. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2009;88(5):98–104. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/300/2009_5_2498.pdf. Garaschenko T.I., Garaschenko M.V., Ovechkin N.V., Kats T.G. Clinical and immunological efficacy of Imudon in frequently and long-term ill children with pathology of the lymphopharyngeal ring. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2009;88(5):98–104. (In Russ.) Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/300/2009_5_2498.pdf.
 36. Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Короткова Т.Н., Рылеева И.В. Клинико-иммунологическая эффективность Имудона при инфекционных стоматитах у детей с atopическими болезнями. *Вопросы современной педиатрии*. 2004;(3):69–72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17921561>. Sentsova T.B., Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Korotkova T.N., Ryleeva I.V. Clinical and immunological effectiveness of Imudon in infectious stomatitis in children with atop diseases. *Current Pediatrics*. 2004;(3):69–72. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17921561>.
 37. Алексеева А.А. Применение препарата на основе бактериальных лизатов в педиатрической практике. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(5):137–141. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i5.442>. Alekseeva A.A. The experience of preparation based on bacterial lysates usage in pediatrics. *Current Pediatrics*. 2012;11(5):137–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i5.442>.
 38. Фошина Е.П., Полищук В.Б., Костинов М.П., Краснопрошина Л.И. Коррекция нарушений микробиоценоза полости рта у детей с хроническим тонзиллитом с помощью топического бактериального лизата. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(2):107–109. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1059>. Foshina E.P., Polishchuk V.B., Kostinov M.P., Krasnoproshina L.I. Correction of the disorders of the mouth cavity biocenosis among the children with chronic tonsillitis, aided by the topical bacterial lysate. *Current Pediatrics*. 2007;6(2):107–109. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1059>.
 39. Привалова Т.Е., Шадрин С.А., Шабаетова Н.А. Опыт применения бактериального топического лизата в дошкольных образовательных учреждениях. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(3):31–37. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1268>. Privalova T.E., Shadrin S.A., Shabaeva N.A. Experience of bacterial topical lysate use in preschool educational establishments. *Pediatric Pharmacology*. 2011;8(3):31–37. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1268>.
 40. Лучихин Л.А., Тетцоева З.М., Богданец С.А. Иммуноотерапия препаратом ИРС-19 больных острым и хроническим синуситом. *Вестник оториноларингологии*. 2002;(3):44–46. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2002/3/>. Luchikhin L.A., Tetsoeva Z.M., Bogdanets S.A. Immunotherapy of patients with acute and chronic sinusitis with preparation IRS-19. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2002;(3):44–46. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2002/3/>.
 41. Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Демина Е.Д., Легкова Т.П., Корнюшин М.А. Местный иммуномодулятор ИРС-19 в комплексной терапии ОРЗ. *Детские инфекции*. 2006;5(4):51–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11790499>. Kladova O.V., Uchaikin V.F., Demina E.D., Legkova T.P., Kornushin M.A. Local immunomodulator IRS-19 in the complex therapy of acute respiratory infections. *Children Infections*. 2006;5(4):51–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11790499>.
 42. Тетеркина М.Н., Лопатин А.С. Клиническая оценка эффективности препарата ИРС 19 в профилактике обострений хронического / рецидивирующего ринусинусита. *Российская ринология*. 2007;(3):22–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9579615>. Teterkina M.N., Lopatin A.S. Clinical evaluation of the effectiveness of the drug IRS 19 in the prevention of exacerbations of chronic / recurrent rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2007;(3):22–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9579615>.
 43. Артемова С.Ю., Таранушенко Т.Е., Гончарук З.Н. Эффективность топических бактериальных лизатов в лечении острых респираторных инфекций у детей младшего школьного возраста в организованных коллективах. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(6):118–121. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1490>. Artemova S.Yu., Taranushenko T.E., Goncharuk Z.N. Effectiveness of topical bacterial lysates in treatment of acute respiratory infections in younger schoolchildren in organized groups. *Current Pediatrics*. 2008;7(6):118–121. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1490>.
 44. Коровина Н.А., Леписева И.В., Заплатникова Л.В., Иванова В.А. Лечебно-профилактическая эффективность топического иммуномодулятора ИРС®19 у часто болеющих детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2009;88(6):104–109. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/300/2009_5_2499.pdf. Korovina N.A., Lepiseva I.V., Zaplatnikova L.V., Ivanova V.A. Therapeutic and prophylactic efficacy of the topical immunomodulator IRS®19 in frequently ill children. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2009;88(6):104–109. (In Russ.) Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/300/2009_5_2499.pdf.
 45. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Леписева И.В., Свиницкая В.И. Топические бактериальные лизаты в педиатрической практике. *Фарматека*. 2020;(9):31–37. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.9.31-37>. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lepiseva I.V., Svintsitskaya V.I. Topical bacterial lysates in pediatric practice. *Pharmateka*. 2020;(9):31–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.9.31-37>.

Информация об авторах:

Шахов Андрей Владимирович, д.м.н., заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; shakhovav54@yandex.ru

Красильникова Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; mashkovasv@mail.ru

Information about the authors:

Andrei V. Shakhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; shakhovav54@yandex.ru

Svetlana V. Krasilnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Volga Research Medical University; Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; mashkovasv@mail.ru

Современные методы диагностики и лечения пациентов с ковидной и постковидной аносмией

Г.В. Лебедева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9697-2597>, gde12@yandex.ru

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

Л.В. Селезнева, <https://orcid.org/0000-0002-5296-0463>, lily.selezneva@gmail.com

М.В. Свиштушкин, <https://orcid.org/0000-0002-8552-1395>, swistushkin@yandex.ru

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

Резюме

С 2019 г. во всем мире возрос интерес к коронавирусной инфекции в связи с возникновением нескольких вспышек пандемии, ассоциированных с данной группой возбудителей. Всего в XXI в. было зарегистрировано 3 вспышки пандемий, причиной которых являлись новые штаммы коронавирусов: MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2. Среди них лидером по распространенности, возникновению тяжелых респираторных осложнений и летальности является SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 – это возбудитель коронавирусной болезни 2019 г., а именно COVID-19. COVID-19 – это заболевание, характеризующееся острым респираторным вирусным синдромом, передающееся воздушно-капельным путем. Клиническое течение COVID-19 существенно различается от пациента к пациенту и может варьировать от бессимптомного течения до тяжелого. Одним из распространенных симптомов проявления COVID-19 является расстройство обоняния. В данной статье рассмотрен патогенез и клиническое течение коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, для выявления причин, приводящих к расстройствам обоняния. Также проведен анализ существующих методов диагностики нарушений обоняния и их лечения. Рассмотрены актуальные гипотезы патогенеза возникновения вирусной аносмии при COVID-19 и новый взгляд на актуальность данной проблемы среди населения во всем мире. В статье проведен анализ научных данных по проблеме аносмии при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, исследованы современные методы диагностики, освещены принципы лечения пациентов с постковидной аносмией и представлены перспективы дальнейших исследований по данной проблеме.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, аносмия, диагностика аносмии, лечение аносмии, обонятельные тесты, обонятельные нарушения

Для цитирования: Лебедева Г.В., Морозова С.В., Селезнева Л.В., Свиштушкин М.В. Современные методы диагностики и лечения пациентов с ковидной и постковидной аносмией. *Медицинский совет.* 2023;17(7):26–32. <https://doi.org/10.21518/ms2023-048>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern methods of diagnosis and treatment of patients with COVID and post-COVID anosmia

Gaya V. Lebedeva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9697-2597>, gde12@yandex.ru

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

Liliya V. Selezneva, <https://orcid.org/0000-0002-5296-0463>, lily.selezneva@gmail.com

Mikhail V. Svistushkin, <https://orcid.org/0000-0002-8552-1395>, swistushkin@yandex.ru

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

Abstract

Since 2019, the interest in coronavirus infection has increased worldwide due to the emergence of several pandemic outbreaks associated with this group of pathogens. In total, 3 outbreaks of pandemics were registered in the 21st century, caused by new strains of coronaviruses: MERS-CoV, SARS-CoV and SARS-CoV-2. Among them the leader in prevalence, occurrence of severe respiratory complications and mortality is SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 is the causative agent of the coronavirus disease of 2019. COVID-19 is a disease characterized by acute respiratory viral syndrome, transmitted by airborne droplets. The clinical course of COVID-19 varies significantly from patient to patient and can range from asymptomatic to severe forms. One of the common symptoms of the manifestation of COVID-19 is a smell disorder. The pathogenesis and clinical course of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 were examined to identify the causes leading to olfactory disorders in the manuscript. The analysis of existing methods for the diagnosis of olfactory disorders and their treatment was also carried out. The content of the article includes current hypotheses of the pathogenesis of viral anosmia in COVID-19 and a new look at the relevance of this problem among the population around the world. The article analyzes scientific data on the problem of anosmia in coronavirus infection caused by SARS-CoV-2, investigates modern diagnostic methods, highlights the principles of treatment of patients with post-COVID anosmia and presents prospects for further research on this problem.

Keywords: coronavirus infection, anosmia, diagnosis of anosmia, anosmia treatment, olfactory test, olfactory disorders

For citation: Lebedeva G.V., Morozova S.V., Selezneva L.V., Svistushkin M.V. Modern methods of diagnosis and treatment of patients with COVID and post-COVID anosmia. *Meditinskii Sovet*. 2023;17(7):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-048>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые инфекции дыхательных путей являются самой распространенной группой заболеваний среди людей обоего пола и разного возраста [1]. Причиной возникновения данной группы инфекций могут являться различные бактерии и вирусы: *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, адено-, энтеро-, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа А и В, коронавирусы и др. [2]. Однако не все группы перечисленных микроорганизмов обладают достаточной контагиозностью, чтобы стать причиной возникновения эпидемий и пандемий. К наиболее опасным вирусам, вызывающим высокую смертность и тяжелые респираторные осложнения, относят вирусы гриппа, респираторно-синцитиальный вирус и коронавирусы.

По последним данным в XXI в. было зафиксировано 3 смертельных пандемии, которые были ассоциированы с семейством коронавирусов. Причиной их возникновения послужили новые штаммы коронавирусов – MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2 [1]. Среди них SARS-CoV-2 является лидером по распространенности, возникновению тяжелых респираторных осложнений и летальности.

30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила чрезвычайную ситуацию в связи с выявленной вспышкой новой коронавирусной инфекции, а именно вирусом SARS-CoV-2 в городе Ухань (Китай) [3, 4].

По статистическим данным от 22 ноября 2020 г. SARS-CoV-2 охватил более 200 стран, был выявлен 57 639 631 случай, а 1 373 294 завершились летальным исходом [5]. В связи с тем что число заболевших неуклонно росло

по всему миру, а вакцина от коронавирусной инфекции отсутствовала, в каждой стране были предприняты меры по сдерживанию распространения SARS-CoV-2: введение ограничений на передвижение, отслеживание контактов людей с уже инфицированными, социальное дистанцирование, раннее выявление случаев заболевания с помощью тестирования, соблюдение необходимых правил гигиены [6]. Но, несмотря на предпринятые меры по ликвидации заболевания, вирусная инфекция продолжает распространяться по всем миру и проявляться разной степенью клинического течения. Именно поэтому важен комплексный подход к изучению особенностей клинического течения, диагностике и лечению данного заболевания для решения указанной проблемы [7].

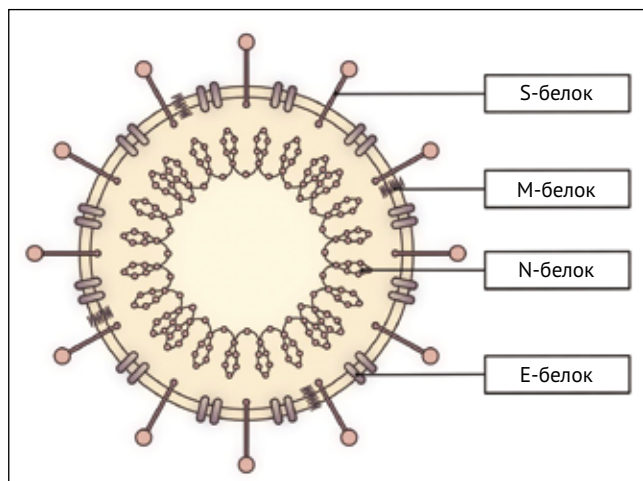
ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ АНОСМИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

COVID-19 – это заболевание, характеризующееся острым тяжелым респираторным вирусным синдромом, который обусловлен наличием в организме вируса SARS-CoV-2 [8]. Исследования SARS-CoV-2 были начаты еще в самые первые дни возникновения инфекции в Китае. Вирус имеет округлую форму, а его структура сопоставима с вирусами семейства Coronaviridae.

Коронавирусы представляют собой большое семейство одноцепочных РНК-вирусов, которые включают роды альфа, бета, гамма и дельта с различной степенью патогенности и иммуногенности. SARS-CoV-2 принадлежит к роду бета-коронавирусов и в отличие от других не только поражает дыхательные пути, но и вызывает внелегочные патологии. К ним относится диарея, почечная и печеночная недостаточность, полиорганная дисфункция и др. [9]. В своей структуре он содержит 4 ключевых белка: спайковый белок (S-белок), белок малой оболочки (Е-белок), матричный белок (М-белок) и белок нуклеокапсида (N-белок). Среди них ведущим и отвечающим за проникновение вируса в соматическую клетку является S-белок. Он включает две субъединицы – S1 и S2. S1-субъединица отвечает за первичный контакт вируса с клеткой и обуславливает способность вируса взаимодействовать с определенным типом соматических клеток. S2-субъединица отвечает за проникновение вируса в клетку путем слияния с клеточной мембраной и высвобождения нуклеокапсида в цитоплазму (рисунок) [10].

Основным путем передачи коронавирусной инфекции является воздушно-капельный. Вирус передается через дыхательные капли, которые вырабатываются и выделяются инфицированными людьми при чихании и кашле. Обнаружение SARS-CoV-2 в фекалиях пациентов

● **Рисунок.** Структурная организация белков SARS-CoV-2
● **Figure.** Structural organization of SARS-CoV-2 proteins



также не исключает наличия фекально-орального способа передачи инфекции [11]. Вирус SARS-CoV-2 имеет инкубационный период, вероятно, от 2 до 14 дней и передается от инфицированного человека к здоровому предположительно на 5-й день заболевания [12]. Клиническое течение COVID-19 существенно различается от пациента к пациенту и может варьировать от бессимптомного до тяжелого течения.

Все симптомы, выявленные у пациентов с COVID-19, можно разделить на две группы – распространенные и нераспространенные. К распространенным относятся расстройства обоняния, лихорадка, кашель, усталость, одышка; к нераспространенным – тошнота, рвота, диарея, желудочно-кишечные осложнения [13]. При самообращении около 47% пациентов с COVID-19 предъявляли жалобы на наличие расстройств обоняния [14], среди которых у пациентов чаще всего наблюдаются гипосмия, паросмия, фантосмия и аносмия [15]. Гипосмия – это снижение обонятельной функции [16], паросмия – это искаженное восприятие аромата [17], фантосмия – это обонятельная галлюцинация, когда человек чувствует запах, которого на самом деле нет [18], аносмия – полное отсутствие обонятельной функции [16]. При этом доля наличия аносмии у пациентов с COVID-19 варьирует от 22 до 68% [19]. В большинстве клинических исследований также сообщается, что аносмия сопровождается дисгевзией – нарушением вкусового восприятия [20, 21].

Аносмия при SARS-CoV-2 имеет несколько уникальных особенностей. К ним относят высокую распространенность, короткую продолжительность, внезапное появление без сопутствующих симптомов заложенности носа и ринореи. Часто аносмия является единственным признаком наличия данной инфекции у пациента. Расстройство обоняния длится от нескольких дней до 2 нед., в большинстве случаев самостоятельно разрешается на 7–10-й день болезни [22].

На данный момент существует множество различных гипотез, обуславливающих возникновение аносмии при COVID-19. Одной из них является участие рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) обонятельного эпителия, который играет важную роль в проникновении вируса в клетки. Предполагается, что вирус SARS-CoV-2 вызывает аносмию путем связывания с рецептором ACE2 на sustentacularных клетках и железах Боумена, что приводит к их повреждению. Sustentacularные клетки являются поддерживающими клетками обонятельного эпителия, которые обеспечивают его питание. При повреждении sustentacularных клеток разрушается структурная организация обонятельного эпителия, что приводит к расстройству обоняния [23]. Из-за наличия этих рецепторов на клетках, расположенных не только в полости носа, но и в легких, сердце, почках, центральной нервной системе, эта гипотеза также подтверждает вероятность мульти-системного поражения при COVID-19 [24].

Другим возможным механизмом возникновения аносмии является высвобождение цитокинов во время воспалительного ответа организма на вирусную инфекцию. Одним из ведущих цитокинов является фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). TNF- α приводит к повреждению

обонятельного эпителия, что приводит к дисфункции сенсорных одорантных нейронов, участвующих в пути передачи информации об одоранте к обонятельному центру головного мозга. Но данная гипотеза является сомнительной, поскольку на полное восстановление сенсорных обонятельных нейронов требуется около 15 дней, а симптомы проявления аносмии у большинства пациентов исчезают значительно быстрее [23].

Следующей из возможных гипотез является физическая обструкция обонятельной расщелины, которая может препятствовать доступу одоранта к обонятельному эпителию. Однако после проведения клинических исследований в Германии были получены неоднозначные результаты [25]. В исследовании приняли участие 16 пациентов, оценка была произведена с помощью компьютерной томографии околоносовых пазух. Было обнаружено, что у 7 пациентов путь к обонятельной расщелине не нарушен, в то время как у 9 пациентов имелись признаки полной или частичной обструкции. Все вышесказанное свидетельствует о том, что обструкция обонятельной расщелины может послужить причиной возникновения аносмии, но не является полным подтверждением данной этиологии для всех пациентов [25].

Также в Китае было выдвинуто предположение о том, что причиной аносмии могут являться изменения в обонятельных ресничках нейросенсорной обонятельной клетки. После проведенных исследований была отмечена экспрессия вируса COVID-19 в мерцательных эпителиальных клетках носа, обнаружен белок Nsp13, который конкурирует с эндогенными партнерами по связыванию белков centrosомы и повреждает физиологические взаимодействия в структуре ресничек [26].

Еще одним исследованием, направленным на изучение патогенеза, была оценка влияния инфекции на обонятельную луковицу. Исследование было проведено в Бразилии в 2020 г., в котором приняли участие 5 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Всем пациентам была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и дана оценка состояния обонятельной луковицы. У всех пациентов была обнаружена гиперинтенсивность обонятельной луковицы, что предположительно является микрокровоизлиянием. Итоги исследования дают потенциал к дальнейшему изучению с более расширенной выборкой и оценкой значимости выполнения МРТ головного мозга в качестве диагностического исследования у пациентов с COVID-19 [27].

В настоящее время причина возникновения аносмии у пациентов с COVID-19 до конца не изучена. Существует множество различных гипотез: участие ACE2, интерлейкина 6, местное воспаление в эпителии носа, ранний апоптоз обонятельных клеток, внутриклеточные изменения в ресничках обонятельного эпителия и др. Также нельзя полностью исключить обструкцию обонятельной расщелины вследствие отека слизистой оболочки полости носа.

В связи с тем что единого подтвержденного механизма возникновения аносмии на данный момент не существует, лечение и диагностика воздействуют на разные звенья возможной патологической цепочки.

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ АНОСМИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

В настоящее время существует множество различных способов диагностики anosмии у пациентов с COVID-19. Диагностика anosмии проводится в несколько этапов.

Для начала у каждого пациента необходимо верифицировать наличие инфекции, а именно вируса SARS-CoV-2. Золотым стандартом диагностики является молекулярный тест полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [28, 29]. Этот тест направлен на обнаружение РНК вируса в мазках из носоглотки, мокроте и бронхиальном аспирате. При проведении теста необходимо учитывать, что он может быть ложноотрицательным, если количество вирусного генома недостаточно или этап репликации вирусного генома пропущен [30]. К более быстрым, простым и точным методам диагностики относится серологическое тестирование продукции IgM и IgG в ответ на вирусную инфекцию. С помощью этого диагностического метода можно не только подтвердить результаты ОТ-ПЦР, но и выявить наличие вирусной инфекции у пациента с ложноотрицательными результатами [31]. После подтверждения у пациента наличия вирусной инфекции SARS-CoV-2 необходимо приступить ко второму диагностическому этапу, а именно выявлению и подтверждению anosмии.

Для проведения второго этапа существует множество различных тестов. По последним данным, руководствуясь уже проведенными клиническими исследованиями, в диагностике anosмии при коронавирусной инфекции используют психофизические диагностические тесты расстройств обоняния [32]. Во время психофизического теста пациенту представляют сенсорный стимул (запах), который оценивается им субъективно, исходя из аспекта собственного восприятия. Этот вид диагностики способен оценить несколько типов функций обонятельного анализатора. К ним относят порог, идентификацию и дискриминацию. Порогом является способность человека почувствовать минимальную концентрацию запаха, идентификацией – способность человека идентифицировать запах, дискриминацией – способность человека отличить один запах от другого [33]. Психофизическим тестом можно оценить одну или сразу несколько функций.

Лидером среди психофизических тестов, которые были использованы в диагностике у пациентов с COVID-19, является Sniffin' Sticks test. Этот немецкий обонятельный тест представлен набором маркеров, в каждом из которых находится определенный запах. С его помощью можно оценить все 3 типа функций обонятельного анализатора, поэтому тест включает в себя 3 этапа. На 1-м этапе проводится оценка порога обоняния с помощью вещества n-бутанол, который представлен в разных разведениях, начиная с концентрации 4%. Всего этап включает 48 маркеров или 16 триплетов. Каждый триплет представлен тремя маркерами: в двух вещество отсутствует, а в третьем – n-бутанол. Пациенту необходимо распознать маркер с веществом. На 2-м этапе проводится оценка способности дифференцировать аромат. Этап содержит также 16 триплетов, в каждом триплете по три маркера. В двух маркерах

одинаковое вещество, а в третьем маркере вещество отличается. Задача – дифференцировать отличающийся аромат. С помощью 3-го этапа проводится оценка способности идентифицировать аромат, которая включает всего 16 маркеров, не разделенных на триплеты. В каждом маркере содержится определенный аромат. К каждому маркеру пациенту предлагается список из 4 вариантов ответа, необходимо выбрать правильный, а именно название аромата, который находится в маркере. С помощью Sniffin' Sticks test можно не только выявить у пациента наличие anosмии, но и оценить в динамике результаты лечения [34].

В диагностике обонятельных расстройств у пациентов с COVID-19 также используется не менее популярный психофизический обонятельный тест UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test, Университет Пенсильвании, США). С помощью UPSIT можно оценить только одну способность – идентифицировать запах. Тест представлен в виде 4 буклетов, на каждой странице которого содержится аромат. Всего в тесте 40 запахов. К каждому запаху также предложено 4 варианта ответа, из которых пациенту необходимо выбрать правильный. В связи с тем что для диагностики anosмии необходима обязательная оценка пороговой способности обонятельного анализатора, UPSIT больше подходит для диагностики других расстройств обоняния при COVID-19, к примеру, паросмий (искажения запахов) [35].

Из психофизических тестов, которые включают оценку пороговой способности обонятельного анализатора, можно выделить Connecticut Olfactory Test (CCCRC – Connecticut Chemosensory Clinical Research Center) [36]. Этот тест состоит из двух этапов. На первом этапе пациенту предлагаются две стеклянные бутылочки: одна содержит n-бутанол, другая без запаха. N-бутанол, также как и в немецком аналоге Sniffin' Sticks test, представлен в разных разведениях. На втором этапе пациенту также предлагаются запахи для оценки способности идентифицировать аромат и список возможных вариантов ответов. Connecticut Olfactory Test (CCCRC) также можно использовать для диагностики anosмий у пациентов с COVID-19 [37].

Для оценки обонятельных расстройств применялись и другие психофизические тесты, в основном это сокращенные версии тестов UPSIT и Sniffin' Sticks test: Brief Smell Identification Test (BSIT), 16 items Sniffin' Sticks test (16 маркеров этапа идентификации). Однако для полной оценки функций обонятельного анализатора, наличия или отсутствия у пациента anosмии необходимо использовать психофизические тесты, которые оценивают и пороговую способность, и способность идентифицировать запах [32].

ЛЕЧЕНИЕ КОВИДНОЙ И ПОСТКОВИДНОЙ АНОСМИИ У ПАЦИЕНТОВ

Одним из предложенных вариантов лечения ковидной и постковидной anosмии являются пероральные и интраназальные глюкокортикоиды. В основном для лечения использовались мометазона фураат, бетаметазон, преднизолон.

После проведения клинических исследований в Ираке результаты получились двоякими, а доказательства по применению глюкокортикоидов – низкими. При проведении в 2021 г. плацебо-контролируемых исследований было обнаружено, что интраназальные глюкокортикоиды не только не оказывают улучшающего эффекта, но и, возможно, замедляют регенерацию обонятельного эпителия [38]. В то же время в Индии были получены обратные результаты. В клиническом исследовании приняли участие 120 чел., в качестве лекарственного препарата был использован флутиказон. По результатам проведенного исследования после введения интраназально указанного препарата на 5-й день отмечалось улучшение функции обонятельного анализатора [39].

К потенциальным фармакологическим методам лечения были отнесены еще несколько препаратов. К их числу относится интраназальный инсулин, который обладает нейропротекторным действием и ускоряет регенерацию слизистой оболочки. В Египте были разработаны специальные инсулиновые пленки и проведены клинические исследования по оценке их эффективности при лечении anosмии. В исследовании приняли участие 40 чел. с расстройством обоняния, 20 из которых получали лечение в виде интраназальных инсулиновых пленок. Быстрорастворимые пленки инсулина были нанесены в область обонятельной щели при помощи эндоскопа 30°. По результатам проведенного исследования было отмечено улучшение по сравнению с контрольной группой [40].

Также изучалось влияние таких препаратов, как кофеин, цинк, интраназальный витамин А, пентоксифиллин, миноциклин, статины и др., на anosмию у пациентов с COVID-19. В результате исследования ученые пришли к выводу, что вышеуказанные препараты либо показали низкий уровень эффективности в лечении anosмии, либо обладали низкой доказательной базой для использования в клинической практике [41].

К многообещающим методам лечения постковидной anosмии относится обонятельная тренировка [42, 43], во время которой пациенту проводится ежедневное воздействие на обонятельный анализатор рядом различных

запахов. К примеру, в Канаде было проведено пилотное исследование влияния обонятельных тренировок на постковидные расстройства обоняния. В обонятельную тренировку были включены 4 аромата: роза, апельсин, гвоздика и эвкалипт. Пациенту необходимо было вдыхать каждый из ароматов по 5 мин 2 раза в день. Результаты проведенной тренировки оценивались с помощью психофизического обонятельного теста UPSIT. По итогам проведенного исследования после проведенного курса тренировок у пациентов отмечалось субъективное улучшение обонятельной функции по сравнению с контрольной группой [44].

В Германии было проведено исследование сочетания пероральных глюкокортикоидов и обонятельной тренировки. В исследовании приняли участие 27 пациентов, из которых 9 получали пероральные глюкокортикоиды и выполняли обонятельную тренировку, а 18 выполняли только обонятельную тренировку. По результатам проведенного исследования улучшение отметили пациенты, получавшие сочетанную терапию. Небольшая выборка пациентов для сочетанной терапии была обусловлена опасениями по поводу возникновения осложнений в связи с приемом пероральных глюкокортикоидов [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с низкой доказательной базой, неоднозначностью результатов, малым количеством проведенных исследований ни один из методов лечения ковидной и постковидной anosмии у пациентов с COVID-19 не является золотым стандартом лечения [46]. Среди диагностических методов также возникает ряд нерешенных проблем в связи с отсутствием ясности в этиологии anosмии при коронавирусной инфекции [47]. Для решения данной проблемы необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов возникновения поствирусного нарушения обоняния и проведение новых клинических исследований.



Поступила / Received 13.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2023

Принята в печать / Accepted 06.03.2023

Список литературы / References

- Khan M., Adil S.F., Alkhatlan H.Z., Tahir M.N., Saif S., Khan M., Khan S.T. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 2020;26(1):39. <https://doi.org/10.3390/molecules26010039>.
- Salazar F., Bignell E., Brown G.D., Cook P.C., Warris A. Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(1):e0009421. <https://doi.org/10.1128/CMR.00094-21>.
- Ilkhani H., Hedayat N., Farhad S. Novel approaches for rapid detection of COVID-19 during the pandemic: A review. *Anal Biochem*. 2021;634:114362. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2021.114362>.
- Sharma A., Ahmad Farouk I., Lal S.K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021;13(2):202. <https://doi.org/10.3390/v13020202>.
- Pradhan M., Shah K., Alexander A., Ajazuddin, Minz S., Singh M.R., Singh D. et al. COVID-19: clinical presentation and detection methods. *J Immunoassay Immunochem*. 2022;43(1):1951291. <https://doi.org/10.1080/15321819.2021.1951291>.
- Db S., Undi M., Annadani R., Siddique A. Comparison of Measures adopted to combat COVID 19 Pandemic by different countries in WHO regions. *Indian J Community Health*. 2020;32(Suppl. 2):288–299. <https://doi.org/10.47203/IJCH.2020.v32i02SUPP.023>.
- Rai P., Kumar B.K., Deekshit V.K., Karunasagar I., Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021;105(2):441–455. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-11061-5>.
- Brosnahan S.B., Jonkman A.H., Kugler M.C., Munger J.S., Kaufman D.A. COVID-19 and Respiratory System Disorders: Current Knowledge, Future Clinical and Translational Research Questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(11):2586–2597. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314515>.
- Li C., He Q., Qian H., Liu J. Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(3):1011. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10444>.
- Ahirwar R., Gandhi S., Komal K., Dhaniya G., Tripathi P.P., Shingatgeri V.M. et al. Biochemical composition, transmission and diagnosis of SARS-CoV-2. *Biosci Rep*. 2021;41(8):BSR20211238. <https://doi.org/10.1042/BSR20211238>.
- Mungroo M.R., Khan N.A., Siddiqui R. The increasing importance of the novel Coronavirus. *Hosp Pract (1995)*. 2021;49(1):1–11. <https://doi.org/10.1080/21548331.2020.1828888>.

12. Yesudhas D., Srivastava A., Gromiha M.M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49(2):199–213. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>.
13. Majumder J., Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021;23(1):14. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00532-2>.
14. Kanaganayagam E., Lloyd G., Travers L., Morris J., Chang A. COVID-19-related anosmia. *Aust J Gen Pract.* 2022;51. <https://doi.org/10.31128/AJGP-COVID-51-3>.
15. Burges Watson D.L., Campbell M., Hopkins C., Smith B., Kelly C., Deary V. Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long COVID-19. *PLoS ONE*. 2021;16(9):e0256998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256998>.
16. Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Лавренова Г.В., Скрипченко Н.В., Бедова М.А., Комазов А.А. Ведение и реабилитация пациентов со стойким нарушением обоняния (гипо- и anosmией) (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни*. 2021;11(2):12–16. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-2-12-16>.
17. Voitenkov V.B., Ekusheva E.V., Lavrenova G.V., Skripchenko N.V., Bedova M.A., Komazov A.A. Management and rehabilitation of patients with persistent olfactory disorders (hypo- and anosmia) (literature review). *Neuromuscular Diseases*. 2021;11(2):12–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-2-12-16>.
18. Liu D.T., Sabha M., Damm M., Philpott C., Oleszkiewicz A., Hähner A., Hummel T. Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training. *Laryngoscope*. 2021;131(3):618–623. <https://doi.org/10.1002/lary.29277>.
19. İşlek A., Balci M.K. Phantosmia with COVID-19 Related Olfactory Dysfunction: Report of Nine Case. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(Suppl. 2):2891–2893. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02505-z>.
20. Carrillo-Larco R.M., Altez-Fernandez C. Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review. *Wellcome Open Res.* 2020;5:94. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15917.1>.
21. Lee Y., Min P., Lee S., Kim S.W. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(18):e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>.
22. Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope*. 2020;130(7):1787. <https://doi.org/10.1002/lary.28692>.
23. Butowt R., von Bartheld C.S. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist*. 2021;27(6):582–603. <https://doi.org/10.1177/1073858420956905>.
24. Ahmed A.K., Sayad R., Mahmoud I.A., El-Monem A.M.A., Badry S.H., Ibrahim I.H. et al. "Anosmia" the mysterious collateral damage of COVID-19. *J Neurovirol.* 2022;28(2):189–200. <https://doi.org/10.1007/s13365-022-01060-9>.
25. Najafloo R., Majidi J., Asghari A., Aleemardani M., Kamrava S.K., Simorgh S. et al. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(20):3795–3805. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.1c00477>.
26. Saussez S., Lechien J.R., Hopkins C. Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(7):2187–2191. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06285-0>.
27. Li W., Li M., Ou G. COVID-19, cilia, and smell. *FEBS J.* 2020;287(17):3672–3676. <https://doi.org/10.1111/febs.15491>.
28. Aragão M.F.V.V., Leal M.C., Cartaxo Filho O.Q., Fonseca T.M., Valença M.M. Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI. *AINR Am J Neuroradiol.* 2020;41(9):1703–1706. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6675>.
29. Teymouri M., Mollazadeh S., Mortazavi H., Naderi Ghale-Noie Z., Keyvani V., Aghababaei F. et al. Recent advances and challenges of RT-PCR tests for the diagnosis of COVID-19. *Pathol Res Pract.* 2021;221:153443. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153443>.
30. Yüce M., Filiztekin E., Özkaya K.G. COVID-19 diagnosis – A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021;172:112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>.
31. Mouliou D.S., Gourgoulis K.I. False-positive and false-negative COVID-19 cases: respiratory prevention and management strategies, vaccination, and further perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(8):993–1002. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1917389>.
32. Böger B., Fachi M.M., Vilhena R.O., Cobre A.F., Tonin F.S., Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control.* 2021;49(1):21–29. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.011>.
33. Trecca E.M.C., Cassano M., Longo F., Petrone P., Miani C., Hummel T., Gelardi M. Results from psychophysical tests of smell and taste during the course of SARS-CoV-2 infection: a review. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2022;42(Suppl. 1):S20–S35. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-42-2022-03>.
34. Fahmy M., Whitcroft K. Psychophysical Testing in Chemosensory Disorders. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2022;10(4):393–404. <https://doi.org/10.1007/s40136-022-00429-y>.
35. Trentin S., Oliveira B.S.F., Borges Y.F.F., Rieder C.R.M. Evaluation of the complete Sniffin Sticks Test versus its subtests in differentiating Parkinson's disease patients from healthy controls. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80(9):908–913. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1755268>.
36. Joseph T., Auger S.D., Peress L., Rack D., Cuzick J., Giovannoni G. et al. Screening performance of abbreviated versions of the UPSIT smell test. *J Neurol.* 2019;266(8):1897–1906. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09340-x>.
37. Amadu A.M., Vaira L.A., Lechien J.R., Scaglione M., Saba L., Lampus M.L. et al. Analysis of the correlations between the severity of lung involvement and olfactory psychophysical scores in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022;12(1):103–107. <https://doi.org/10.1002/alr.22869>.
38. Vaira L.A., Deiana G., Fois A.G., Pirina P., Madeddu G., De Vito A. et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck.* 2020;42(6):1252–1258. <https://doi.org/10.1002/hed.26204>.
39. Rashid R.A., Zgair A., Al-Ani R.M. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: A randomised double-blind placebo-controlled study. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(5):103033. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103033>.
40. Singh C.V., Jain S., Parveen S. The outcome of fluticasone nasal spray on anosmia and triamcinolone oral paste in dysgeusia in COVID-19 patients. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(3):102892. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102892>.
41. Mohamad S.A., Badawi A.M., Mansour H.F. Insulin fast-dissolving film for intranasal delivery via olfactory region, a promising approach for the treatment of anosmia in COVID-19 patients: Design, in-vitro characterization and clinical evaluation. *Int J Pharm.* 2021;601:120600. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120600>.
42. Khani E., Khiali S., Beheshtirouy S., Entezari-Maleki T. Potential pharmacologic treatments for COVID-19 smell and taste loss: A comprehensive review. *Eur J Pharmacol.* 2021;912:174582. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174582>.
43. Vandersteen C., Payne M., Dumas L.E., Cancian É., Plonka A., D'Andréa G. et al. Olfactory Training in Post-COVID-19 Persistent Olfactory Disorders: Value Normalization for Threshold but Not Identification. *J Clin Med.* 2022;11(12):3275. <https://doi.org/10.3390/jcm11123275>.
44. Wu T.J., Yu A.C., Lee J.T. Management of post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Curr Treat Options Allergy.* 2022;9(1):1–18. <https://doi.org/10.1007/s40521-021-00297-9>.
45. Bérubé S., Demers C., Bussièrre N., Cloutier F., Pek V., Chen A. et al. Olfactory Training Impacts Olfactory Dysfunction Induced by COVID-19: A Pilot Study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2022;85(2):1–10. <https://doi.org/10.1159/000528188>.
46. Le Bon S.D., Konopnicki D., Pisarski N., Prunier L., Lechien J.R., Horoi M. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(8):3113–3117. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06520-8>.
47. O'Byrne L., Webster K.E., MacKeith S., Philpott C., Hopkins C., Burton M.J. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7(7):CD013876. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013876.pub2>.
48. Морозова С.В., Савватеева Д.М., Тимурзиева А.Б. Обонятельные расстройства у пациентов с психическими заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(7):7378. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22296542>.
49. Морозова С.В., Савватеева Д.М., Тимурзиева А.Б. Оlfactory disorders in patients with psychiatric diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(7):7378. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22296542>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Морозова С.В.

Концепция и дизайн исследования – Морозова С.В.

Написание текста – Лебедева Г.В.

Сбор и обработка материала – Лебедева Г.В.

Обзор литературы – Свистушкин М.В.

Перевод на английский язык – Свистушкин М.В.

Анализ материала – Селезнева Л.В.

Статистическая обработка – Селезнева Л.В.

Редактирование – Морозова С.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Морозова С.В.

Contribution of authors:*Concept of the article* – **Svetlana V. Morozova***Study concept and design* – **Svetlana V. Morozova***Text development* – **Gaya V. Lebedeva***Collection and processing of material* – **Gaya V. Lebedeva***Literature review* – **Mikhail V. Svistushkin***Translation into English* – **Mikhail V. Svistushkin***Material analysis* – **Liliya V. Selezneva***Statistical processing* – **Liliya V. Selezneva***Editing* – **Svetlana V. Morozova***Approval of the final version of the article* – **Svetlana V. Morozova****Информация об авторах:****Лебедева Гая Валерьевна**, аспирант, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; gde12@yandex.ru**Морозова Светлана Вячеславовна**, 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; doctormorozova@mail.ru**Селезнева Лилия Валерьевна**, 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; lily.selezneva@gmail.com**Свистушкин Михаил Валерьевич**, 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; swistushkin@yandex.ru**Information about the authors:****Gaya V. Lebedeva**, Postgraduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; gde12@yandex.ru**Svetlana V. Morozova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; doctormorozova@mail.ru**Liliya V. Selezneva**, Assistant of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; lily.selezneva@gmail.com**Mikhail V. Svistushkin**, Assistant of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; swistushkin@yandex.ru

Эффективность эфирных масел в лечении острого вирусного риносинусита

А.Б. Киселев[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0319-8222>, kislor@list.ru

В.А. Чаукина, <https://orcid.org/0000-0001-8944-8546>, vict.chau@mail.ru

О.В. Андамова, <https://orcid.org/0000-0002-4810-4760>, andamova@mail.ru

А.С. Автушко, <https://orcid.org/0000-0002-9855-4276>, dr.avtushko@mail.ru

Е.В. Гаршина, <https://orcid.org/0000-0003-0861-5731>, evgarshina77@yandex.ru

Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Резюме

Введение. Острые респираторные вирусные инфекции – наиболее массовые заболевания, на долю которых приходится до 90% всей инфекционной патологии, что поддерживает актуальность оптимизации лечения острого вирусного риносинусита.

Цель. Оценить динамику клинических симптомов острого вирусного риносинусита, возникшего как часть острой респираторной инфекции, при дополнении терапии лекарственным средством Респеро Миртол (G. Pohl-Boskamp GmbH & Co., Германия), действующим веществом которого является миртол стандартизированный 120 мг в одной капсуле.

Материалы и методы. Проведен анализ динамики клинических симптомов 20 случаев заболевания острого вирусного риносинусита в группах сравнения. Традиционное лечение пациентов включало в себя прием производных пропионовой кислоты, аскорбиновую кислоту, интраназальное использование деконгестантов и ирригацию полости носа изотоническими солевыми растворами. Получившие традиционное лечение пациенты определены как «группа стандарт-терапии». Для оценки эффективности терапии с применением стандартизированного миртола проанализированы 20 случаев острого вирусного риносинусита на фоне ОРВИ с аналогичной степенью тяжести, при котором пациенты амбулаторно получили дополнительно к вышеуказанному лечению терапию препаратом Респеро Миртол по две капсулы три раза в день в течение семи дней (группа «миртол-терапии»). В динамике заболевания оценены: количество дней нетрудоспособности до выздоровления, срок нормализации температуры тела у лихорадящих пациентов, потребность в сосудосуживающих интраназальных средствах после седьмого дня терапии, срок полного купирования болевого синдрома, срок нормализации ночного сна, количество случаев развития бактериальной суперинфекции и появление необходимости системной антибактериальной терапии.

Результаты. У наблюдавшихся пациентов быстрее восстановилось качество сна, раньше был купирован болевой синдром, реже возникла необходимость в системных антибиотиках и длительном использовании интраназальных деконгестантов. Заболевание протекало с меньшим количеством дней нетрудоспособности.

Выводы. Результаты проведенного исследования подтверждают клиническую эффективность эфирных масел препарата Респеро Миртол при амбулаторном лечении больных острым риносинуситом.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, оптимизация лечения, миртол стандартизированный, динамика симптомов, болевой синдром

Для цитирования: Киселев А.Б., Чаукина В.А., Андамова О.В., Автушко А.С., Гаршина Е.В. Эффективность эфирных масел в лечении острого вирусного риносинусита. *Медицинский совет.* 2023;17(7):33–38. <https://doi.org/10.21518/ms2023-116>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of essential oils in the treatment of acute viral rhinosinusitis

Alexey B. Kiselev[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0319-8222>, kislor@list.ru

Victoria A. Chaukina, <https://orcid.org/0000-0001-8944-8546>, vict.chau@mail.ru

Olga V. Andamova, <https://orcid.org/0000-0002-4810-4760>, andamova@mail.ru

Alexander S. Avtushko, <https://orcid.org/0000-0002-9855-4276>, dr.avtushko@mail.ru

Evgeniya V. Garshina, <https://orcid.org/0000-0003-0861-5731>, evgarshina77@yandex.ru

Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Introduction. Acute respiratory viral infections are the most widespread diseases, accounting for up to 90% of all infectious pathology, which supports the relevance of optimizing the treatment of acute viral rhinosinusitis.

Aim. Evaluate the dynamics of clinical symptoms of acute viral rhinosinusitis, which arose as part of an acute respiratory infection, when supplementing therapy with the drug Respero Myrtol (Pol-Boskamp GmbH and Co.KG, Germany), the active ingredient of which is myrtol standardized 120 mg in 1 capsule.

Materials and methods. The dynamics of clinical symptoms of 20 cases of acute viral rhinosinusitis in comparison groups was analyzed. Traditional treatment of patients included taking propionic acid derivatives, ascorbic acid, intranasal use of decon-

gestants and irrigation of the nasal cavity with isotonic saline solutions. Patients who have received traditional treatment are defined as a "standard therapy group". To assess the effectiveness of therapy using standardized myrtol, 20 cases of acute viral rhinosinusitis against the background of acute respiratory viral infections with a similar severity were analyzed, in which patients received outpatient therapy with Respero Myrtol 2 capsules 3 times a day for 7 days in addition to the above treatment (the "myrtol therapy" group). The dynamics of the disease assessed: the number of days of disability before recovery, the period of normalization of body temperature in feverish patients, the need for vasoconstrictive intranasal agents after the seventh day of therapy, the period of complete relief of pain syndrome, the period of normalization of night sleep, the number of cases of bacterial superinfection and the need for systemic antibacterial therapy.

The results. In the observed patients, the quality of sleep was restored faster, the pain syndrome was stopped earlier, less often there was a need for systemic antibiotics and prolonged use of intranasal decongestants. The disease proceeded with fewer days of disability.

Conclusion. The study results have been shown to report the clinical efficacy of Respero Myrtol essential oils in the outpatient treatment of patients with acute rhinosinusitis.

Keywords: acute respiratory viral infections, treatment optimization, standardized myrtol, dynamics of symptoms, pain syndrome

For citation: Kiselev A.B., Chaukina V.A., Andamova O.V., Avtushko A.S., Garshina E.V. The effectiveness of essential oils in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):33–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-116>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – наиболее массовые заболевания, на долю которых приходится до 90% всей инфекционной патологии. ОРВИ ежегодно болеют более 20–40 млн человек, во время пандемий это число увеличивается многократно. Согласно Государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году» ОРВИ в течение многих лет занимают верхнюю строчку рейтинга заболеваемости инфекционными болезнями, а экономический ущерб, нанесенный Российской Федерации инфекционной патологией «Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации», в 2020 г. составил 606 505 442,0 руб., что равнялось 87% от абсолютных стоимостных показателей экономического ущерба, нанесенного инфекционной патологией в целом. По этой причине ОРВИ относят к заболеваниям с большой экономической значимостью для страны. Однако следует отметить, что болезни органов дыхания, а также болезни уха и сосцевидного отростка сопровождаются самыми низкими показателями средней длительности случая нетрудоспособности, что в 2020 г. составило 8,8 и 10,3 дня соответственно¹. Острые вирусные заболевания лор-органов – болезни, склонные к саморазрешению, в большинстве случаев протекают в легкой форме или соответствуют средней степени тяжести. Подавляющее число пациентов с вирусным поражением лор-органов получают лечение амбулаторно. Существует негласное всеобщее правило в терапевтической практике – лечение не должно быть тяжелее самой болезни. По этой причине амбулаторное лечение острых вирусных риносинуситов происходит без массивной фармакотерапии и не включает в себя

антибактериальные препараты. Учитывая резко возросшую нагрузку на терапевтов амбулаторного звена в условиях пандемии COVID-19, выросла обращаемость к оториноларингологу по поводу острого вирусного риносинусита, возникшего как часть ОРВИ. Появление достаточно многочисленной, но нетипичной для приема оториноларинголога категории пациентов с острым риносинуситом на фоне ОРВИ расширило возможности наблюдения и оценки эффективности фитотерапии острого вирусного риносинусита стандартизированными лекарственными средствами растительного происхождения, демонстрирующими секретомоторное (муколитическое) действие.

Цель. Оценить динамику клинических симптомов острого вирусного риносинусита, возникшего как часть острой респираторной инфекции, при дополнении терапии лекарственным средством Респеро Миртол (G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.), действующим веществом которого является миртол стандартизированный 120 мг в одной капсуле.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ динамики клинических симптомов 20 случаев заболевания острого вирусного риносинусита, возникшего как часть ОРВИ, при которых пациенты получали амбулаторное лечение под наблюдением лор-врача. Каждый автор представил 8 случайно отобранных амбулаторных карт из своей консультативной работы. Традиционное лечение пациентов включало в себя прием производных пропионовой кислоты, аскорбиновую кислоту, интраназальное использование деконгестантов и ирригацию полости носа изотоническими солевыми растворами. Получившие традиционное лечение пациенты определены как «группа стандарт-терапии». Для оценки эффективности терапии с применением стандартизированного миртола проанализированы 20 случаев острого вирусного риносинусита на фоне ОРВИ с аналогичной степенью тяжести, при котором пациенты амбулаторно

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 256 с. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-s-podpisyu_.pdf.

получили дополнительно к вышеуказанному лечению терапию препаратом Респиро Миртол по две капсулы три раза в день в течение семи дней (группа миртол-терапии). Патогенетическим обоснованием усиления стандартной терапии респираторной ОРВИ препаратом Респиро Миртол является доказанный факт, что для нормального функционирования дыхательной системы необходимо поддержание хрупкого баланса между объемом поступающего воздуха и объемом вырабатываемой мерцательным эпителием слизи. Минимальные изменения этого равновесия мгновенно приводят к развитию патологической симптоматики. Воспалительные изменения различной этиологии на поверхности респираторного эпителия обусловлены повреждением структуры мерцательного эпителия и нарушением мукоцилиарного клиренса, в связи с чем снижается скорость эвакуации секрета, увеличивается его продукция, изменяются реологические свойства муцина. Значительное скопление густой слизи – мукостаз – является клинической особенностью многих респираторных заболеваний, в т. ч. острого риносинусита вирусной этиологии [1–6].

Миртол стандартизированный представляет собой паровой дистиллят эфирных масел лекарственных растений – эвкалипта, мирта, сладкого апельсина и лимона, является активным компонентом препарата Респиро Миртол. Такой способ получения эфирных масел позволяет сохранять все ценные биологические вещества и обеспечивать комбинированное действие на дыхательную систему. В основе терапевтического действия стандартизированного миртола лежит сочетание двух механизмов – разжижения густого секрета и стимуляции работы мерцательного эпителия. В результате такой комбинации скорость выведения слизи из дыхательных путей повышается на 46%, прирост секретолита составляет 32%. Кроме того, вышеуказанные препараты обладают противовоспалительным и антибактериальными свойствами [7–11]. Противовоспалительный эффект способствует снижению отека дыхательных путей, в то время как антимикробные компоненты препятствуют активизации бактериальных возбудителей болезни, что чрезвычайно важно для предотвращения бактериальной колонизации и клинической манифестации бактериальной инфекции. Противовоспалительное и антиоксидантное действие миртола стандартизированного обусловлено нейтрализацией активных форм кислорода, подавлением синтеза этилена и снижением уровня гистамина [12, 13, pp. 1–26], также миртол стандартизированный снижает концентрацию лейкотриенов и простагландина E2 [14]. Таким образом, осуществляется одновременное влияние на несколько звеньев этиопатогенеза, что положительно влияет на результаты лечения пациентов. Благодаря капсульной лекарственной форме препарата активное вещество беспрепятственно проходит желудок, не раздражая его стенки, и начинает свою работу только в кишечнике, где практически полностью усваивается, не теряя своих ценных свойств. Высвобождение активного вещества в кишечнике значительно увеличивает его биодоступность, приближая ее к 100% [15]. Проникая в кровоток,

миртол распространяется по всему организму, быстро достигая структур респираторного тракта, где оказывает свое лечебное воздействие, выделяясь в просвет анатомических структур дыхательной системы, включая полость носа и околоносовые пазухи [11].

Безопасность и эффективность применения миртола стандартизированного в клинической практике продемонстрирована результатами ряда клинических исследований [16–20].

В группе миртол-терапии возраст пациентов находился в пределах 21–54 лет, в среднем составил $38 \pm 4,21$ лет; в группе стандарт-терапии возраст пациентов определен в пределах 18–56 лет, в среднем $40 \pm 3,72$ лет. Гендерное распределение также определено без значимых отличий. Количество женщин и мужчин в группе миртол-терапии составило, соответственно, 11 (55%) и 9 (45%) пациентов. В группе стандарт-терапии количество женщин и мужчин, соответственно, 10 (50%) и 10 (50%) пациентов. Лица с соматической сопутствующей патологией определены в группе миртол-терапии – в 15% случаев, в группе стандарт-терапии – в 20% случаев. Выявленная патология представлена артериальной гипертензией 1–2-й степени тяжести, пациенты получали базовую терапию под наблюдением терапевта, в коррекции терапии не нуждались.

Длительность заболевания ОРВИ до обращения к оториноларингологу в обеих группах составила от 3 до 5 дней, в среднем 3,14 дня. Исходно у пациентов лихорадка определена в 50% случаев в группе миртол-терапии и в 40% случаев в группе стандарт-терапии. Лихорадка не превышала 38°C . У всех пациентов при первичном обращении объективно определен насморк, характерные риноскопические и фарингоскопические изменения, выявлены жалобы на ухудшение самочувствия и сна, на заложенность носа и выделения из носа, головную боль и/или тяжесть в области лица в проекции носовых пазух.

В динамике заболевания оценены: количество дней нетрудоспособности до выздоровления, срок нормализации температуры тела у лихорадящих пациентов, потребность в сосудосуживающих интраназальных средствах после седьмого дня терапии, срок полного купирования болевого синдрома, срок нормализации ночного сна, количество случаев развития бактериальной суперинфекции и появление необходимости системной антибактериальной терапии.

Для оценки значимости отличий использована статистика χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе миртол-терапии количество дней нетрудоспособности пациентов составило от 5 до 12, в среднем 7,75 дня; в группе стандарт-терапии – от 5 до 18 дней, в среднем – 9,2 дня. Количество дней нетрудоспособности включило в себя и дни больничного листа до обращения к оториноларингологу начиная с первичного обращения за медицинской помощью. В группе стандарт-терапии выявлено 4 случая (20%) длительности нетрудоспособности 12 и более дней, в группе

миртол-терапии – 1 случай (5%). Отличие между группами по срокам выздоровления к 12 сут. определено как достоверное при $\chi^2 = 2,057$; $\alpha = 0,05$; $df = 1$, $p < 0,05$, т. е. в группе миртол-терапии выздоровление наступало достоверно раньше, препарат Респиро Миртол способствовал сокращению срока заболевания.

У исходно лихорадящих пациентов длительность лихорадки определена от 4 до 6 дней в группе миртол-терапии, в среднем длительность лихорадки продолжалась 4,5 дня. В группе стандарт-терапии среди лихорадящих пациентов лихорадка продолжалась от 4 до 9 дней, в среднем 5,6 дня. Статистическая разница между группами по показателю длительности лихорадки 5 и более дней незначима $\chi^2 = 5,95$; $\alpha = 0,05$; $df = 1$, $p > 0,05$, т. е. усиление терапии препаратом Респиро Миртол не способствует сокращению дней лихорадки при ее наличии у пациентов с острым риносинуситом, развившимся как часть ОРВИ.

Развитие клинических признаков острого синусита бактериального генеза и назначение системной антибактериальной терапии выявлено в одном случае у пациента, получившего стандарт-терапию. Различие между группами по этому признаку составило $\chi^2 = 1,025$; $\alpha = 0,05$; $df = 1$, $p < 0,05$, следовательно, назначение препарата Респиро Миртол способствует сокращению риска развития бактериальной суперинфекции и снижает вероятность в необходимости дальнейшей антибактериальной терапии.

Потребность в интраназальных сосудосуживающих препаратах на 8-й день и далее определена в группе миртол-терапии у 2 пациентов (10%), при этом длительность курса лечения деконгестантом составила 9 и 10 дней. В группе стандарт-терапии 8 пациентов (40%) использовали деконгестанты более 7 дней, при этом курсы лечения деконгестантами длились от 8 до 15 дней. Различие между группами наблюдения по потребности в деконгестантах более одной недели достоверно в пользу пациентов, получивших миртол-терапию при $\chi^2 = 3,584$; $\alpha = 0,05$; $df = 1$, $p < 0,05$.

Головную боль, лицевые боли или ощущение давления в области проекции околоносовых пазух при обращении отметили все пациенты. Обратная динамика заболевания сопровождалась уменьшением болевого синдрома, сокращалось и количество пациентов с жалобами на различные болевые ощущения. У пациентов при миртол-терапии длительность болевого синдрома определена от 2 до 5 дней, в среднем $2,95 \pm 1,05$ дня. У пациентов при стандарт-терапии длительность болевого синдрома определена в пределах 2–13 дней, в среднем $5,25 \pm 2,61$ дня. На 3-й день лечения в группе миртол-терапии 11 пациентов испытывали болевой синдром, в группе стандарт-терапии 18 пациентов отметили те или иные болевые ощущения. По количеству пациентов с болевым синдромом на 3-й день лечения выявлено статистически достоверное отличие между наблюдаемыми группами при $\chi^2 = 6,144$; $\alpha = 0,05$; $df = 1$, $p < 0,01$. Дальнейшее наблюдение до 13-го дня демонстрировало увеличение статистической разницы между группами.

При ОРВИ интоксикация, заложенность носа и болевой синдром нарушают привычное качество жизни, в т. ч. имеют место различные нарушения сна. На нарушенный

сон (трудность заснуть, поверхностный сон, пробуждения в течение ночи, отсутствие ощущения восстановления после сна) изначально отмечены жалобы у всех пациентов. Сон восстанавливался достаточно быстро. В группе миртол-терапии нарушения сна наблюдались от 2 до 5 дней, в среднем $3,65 \pm 0,99$ дня. В группе стандарт-терапии выявлена продолжительность нарушений сна от 2 до 8 дней, в среднем $4,7 \pm 1,69$ дня. Статистические отличия между группами по количеству пациентов с нарушениями сна определены начиная с 5-го дня лечения, когда в группе миртол-терапии осталось 4 пациента с нарушениями сна, а в группе стандарт-терапии 9 пациентов еще отмечали те или иные нарушения сна ($\chi^2 = 2,857$; $\alpha = 0,05$; $df = 1$, $p < 0,05$).

В наблюдаемых случаях нежелательных побочных явлений терапии не было. Необходимости отмены какого-либо лекарственного средства не возникло.

Наше наблюдение демонстрирует, что усиление препаратом Респиро Миртол стандартной терапии ОРВИ, при которой имеет место клиническая симптоматика острого риносинусита, целесообразно. У наблюдавшихся пациентов быстрее восстановилось качество сна, раньше был купирован болевой синдром, реже возникла необходимость в системных антибиотиках и длительном использовании интраназальных деконгестантов. Заболевание протекало с меньшим количеством дней нетрудоспособности. Наши данные согласуются с опубликованными результатами других исследователей. Так, применение стандартизированного миртола в терапии острого гнойного риносинусита и при обострении хронического гнойного синусита сократило срок стационарного лечения [17], способствовало сокращению длительности симптоматики острого и хронического риносинусита, хронической обструктивной болезни легких, позволило отказаться от проведения дополнительного лечения, включая антибактериальную терапию, у 77% пациентов с острым риносинуситом и при обострении хронического гнойного синусита [18, 21–29].

ВЫВОДЫ

Препарат Респиро Миртол целесообразно использовать в комплексной терапии острого риносинусита, возникшего как часть острой респираторной вирусной инфекции.

Лечение препаратом Респиро Миртол не вызвало нежелательных явлений.

Результаты проведенного исследования подтверждают клиническую эффективность эфирных масел препарата Респиро Миртол при амбулаторном лечении больных острым риносинуситом, что выражается в сокращении дней нетрудоспособности, снижении потребности в интраназальных деконгестантах, уменьшении необходимости антибактериальной терапии по причине развития бактериального риносинусита, более быстром купировании болевого синдрома и восстановлении качества сна. 

Поступила / Received 18.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 13.03.2023
Принята в печать / Accepted 20.03.2023

Список литературы / References

- Пискунов Г.З., Пискунов С.З. *Воспаление слизистой оболочки*. М.: Колос; 2008. 34 с.
Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. *Inflammation of the mucous membrane*. Moscow: Kolos; 2008. 34 p. (In Russ.)
- Артюшкин С.А., Рязанцев С.В., Еремина Н.В., Еремин С.А. Современные фитосекретолитики в лечении острого риносинусита. *Медицинский совет*. 2018;(8):98–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-98-102>.
Artushkin S.A., Ryzantsev S.V., Eremina N.V., Eremin S.A. Modern herbal medicines in the treatment of acute rhinosinusitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;8:98–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-98-102>.
- Безшапочный С.Б., Гришина И.С. Лечение острых риносинуситов с применением современного секретолитики с оказанной клинической эффективностью. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2016;(4):614–619. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=34336535>.
Bezshapochny S.B., Grishina I.S. Treatment of acute rhinosinusitis with the use of modern secretolytics with proven clinical efficacy. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2016;(4):614–619. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=34336535>.
- Рязанцев С.В., Коноплев О.И., Сапова К.И. Муколитическая терапия синуситов. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(6):61–63. <https://doi.org/10.17116/otorino2014661-63>.
Ryzantsev S.V., Konoplev O.I., Sapova K.I. Mucolytic therapy of sinusitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(6):61–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino2014661-63>.
- Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Возможности фитотерапевтических лекарственных средств на основе миртола стандартизированного в терапии риносинусита. *PMJ*. 2014;22(26):1912–1915. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_fitoterapevticheskikh_lekarstvennykh_sredstv_na_osnove_mirtola_standartizirovannogo_v_terapii_rinosinusita.
Karpova E.P., Tulupov D.A. The possibilities of phytotherapeutic drugs based on myrtol standardized in the treatment of rhinosinusitis. *PMJ*. 2014;22(26):1912–1915. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_fitoterapevticheskikh_lekarstvennykh_sredstv_na_osnove_mirtola_standartizirovannogo_v_terapii_rinosinusita.
- Лопатин А.С. Фармакотерапия воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *PMJ*. 2000;(5):223. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Farmakoterapiya_vospalitelnykh_zabolevaniy_okolonosovykh_pazuh.
Lopatin A.S. Pharmacotherapy of inflammatory diseases of the paranasal sinuses. *PMJ*. 2000;(5):223. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Farmakoterapiya_vospalitelnykh_zabolevaniy_okolonosovykh_pazuh.
- Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Меркушина А.В., Дедова М.Г. Использование фитопрепаратов в профилактике и лечении патологии дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2019;(12):64–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-64-69>.
Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Merkusheva A.V., Dedova M.G. The use of herbal remedies in the prevention and treatment of pathology of the respiratory tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(12):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-64-69>.
- Рождественский Д.А. Клиническая фармакология лекарственных средств на основе эфирных масел. *Медицинские новости*. 2015;(10):16–18. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=7220>.
Rozhdestvensky D.A. Clinical pharmacology of medicines based on essential oils. *Meditsinskie Novosti*. 2015;(10):16–18. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=7220>.
- Lai Y., Dilidauer D., Chen B., Xu G., Shi J., Lee R.J. et al. In vitro studies of a distillate of rectified essential oils on sinonasal components of mucociliary clearance. *Am J Rhinol*. 2014;28(3):244–248. <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4036>.
- Шаллер М. Препарат ГелоМиртол® форте. *Рецензент*. 2008;(1):107–108. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19549334>.
Schaller M. Preparation GeloMirtol® forte. *Recipe*. 2008;(1):107–108. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19549334>.
- Han D., Wang N., Zhang L. The effect of myrtol standardized on human nasal ciliary beat frequency and mucociliary transport time. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(6):610–614. <https://doi.org/10.2500/ajra.2009.23.3401>.
- Grassmann J., Hippeli S., Dornisch K., Rohnert U., Beuscher N., Elstner E.F. Antioxidant properties of essential oils. Possible explanations for their anti-inflammatory effects. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(2):135–139. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10719616>.
- Hippeli S., Grassman J., Dornisch K., Rohnert U., Elstner E.F. Freie Radikale in Pathogenese und Therapie von entzündlichen Erkrankungen des Bronchialsystems. In: Meister R. (ed.) *Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2000. https://doi.org/10.1007/978-3-642-59770-1_1.
- Beuscher N., Kietzmann M., Bien E., Champeroux P. Interference of myrtol standardized with inflammatory and allergic mediators. *Arzneimittelforschung*. 1998;48(10):985–989. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9825115>.
- Zimmermann T., Seiberling M., Thomann P., Karabelnik D. The relative bioavailability and pharmacokinetics of standardized myrtol. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(11):1198–1201. (In German.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8929239>.
- Щеникова Е.Ю. Возможности препарата геломиртол в лечении острых и хронических воспалений дыхательных путей. *Российская оториноларингология*. 2006;(3):86–89. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9215353>.
Shchenikova E.Y. The possibilities of Gelomirtol in the treatment of acute and chronic inflammation of the respiratory system. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2006;(3):86–89. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9215353>.
- Рыбак Р.Ф. Опыт применения Геломиртола в комплексной терапии острых и хронических синуситов. *Рецензент*. 2009;(3):47–50. Режим доступа: <https://www.plaintest.com/pharmaceutical/gelomirtol>.
Rybak R.F. Experience in the use of Gelomirtol in the complex therapy of acute and chronic sinusitis. *Recipe*. 2009;(3):47–50. (In Russ.) Available at: <https://www.plaintest.com/pharmaceutical/gelomirtol>.
- Карпова Е.П., Емельянова М.П., Тулупов Д.А. Стандартизированные фитопрепараты в терапии острых риносинуситов у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016;95(1):97–102. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=350§ion=4535>.
Karpova E.P., Emelyanova M.P., Tulupov D.A. Standardized phytopreparations in the treatment of acute rhinosinusitis in children. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2016;95(1):97–102. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=350§ion=4535>.
- Бахерт К. Обзор опыта применения растительных препаратов для лечения острого риносинусита с позиции доказательной медицины. *Consilium Medicum*. 2021;23(9):430–440. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-opyta-primeneniya-rastitelynyh-preparatov-dlya-lecheniya-ostrogo-rinosinusita-s-pozitsii-dokazatelnoy-medsiny>.
Bakhter K. Review of the experience of using herbal preparations for the treatment of acute rhinosinusitis from the standpoint of evidence-based medicine. *Consilium Medicum*. 2021;23(9):430–440. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-opyta-primeneniya-rastitelynyh-preparatov-dlya-lecheniya-ostrogo-rinosinusita-s-pozitsii-dokazatelnoy-medsiny>.
- Federspil P., Wulkow R., Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis—results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngorhinootologie*. 1997;76(1):23–27. (In German.) <https://doi.org/10.1055/s-2007-997381>.
- Овчинников А.Ю., Панякина М.А., Протченко Е.О., Коростелев С.А. Эффективность Геломиртола Форте в лечении больных острым риносинуситом. *Фарматека*. 2014;(15):35–39. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/30187>.
Ovchinnikov A.Yu., Panyakina M.A., Protchenko E.O., Korostelev S.A. The effectiveness of Gelomirtol Forte in the treatment of patients with acute rhinosinusitis. *Farmateka*. 2014;(15):35–39. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/30187>.
- Грищенко Е.Б. ГелоМиртол форте – натуральный мукосекретолитик с доказанной клинической эффективностью. *Consilium Medicum. Пульмонология*. 2010;(1):37–41. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2010/pulmo2010_pri/gelomirtol-forte-naturalnyy-mukosekretolitik-s-dokazannoy-klinicheskoy-effektivnostyu.
Grishchenko E.B. Gelomirtol forte is a natural mucosecretolytic with proven clinical efficacy. *Consilium Medicum. Pulmonologiya*. 2010;(1):37–41. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2010/pulmo2010_pri/gelomirtol-forte-naturalnyy-mukosekretolitik-s-dokazannoy-klinicheskoy-effektivnostyu.
- Магомедов А.З., Кудяев М.Т., Ахмедова Д.А., Атаева З.Н., Османова А.В., Гусейнова Р.К., Каллаева А.Н. Эффективность терапии геломиртолом форте при обострении хронической обструктивной болезни легких. В: Чучалин А.Г. (ред.) *Тезисы докладов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. Москва, 11–14 апреля 2016 года. М.: Видокс; 2016. С. 147–154. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41539601&pf=1>.
Magomedov A.Z., Kudaev M.T., Akhmedova D.A., Ataeva Z.N., Osmanova A.V., Huseynova R.K., Kallaeva A.N. Efficacy of gelomirtol forte therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Chuchalin A.G. (ed.) *Man and Medicine. Abstracts of the XXIII Russian National Congress. Ser. "Library of the Russian National Congress "Man and Medicine". Moscow, April 11–14, 2016*. Moscow; 2016, pp. 147–154. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41539601&pf=1>.
- Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Хон Е.М., Коростелев С.А. Острый риносинусит: основные заблуждения и возможности стандартизированной фитотерапии. *Медицинский совет*. 2016;(6):28–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-28-31>.
Ovchinnikov A.Yu., Eje M.A., Khon E.M., Korostelev S.A. Acute rhinosinusitis: basic misconceptions and possibilities of standardized phytotherapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(6):28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-28-31>.
- Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Царапкин Г.Ю., Колбанова И.Г., Изотова Г.Н. Муколитическая терапия острых и хронических риносинуситов.

- Медицинский совет. 2015;(3):12–17. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/129/129>.
Kunelskaya N.L., Turovsky A.B., Zarpapkin G.Yu., Kolbanova I.G., Izotova G.N. Mucolytic therapy of acute and chronic rhinosinusitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(3):12–17. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/129/129>.
26. Шостак Н.А., Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б. Муколитическая терапия при заболеваниях дыхательных путей: исследования продолжаются. *Медицинский совет*. 2013;(11):88–92. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1153/1133>.
Shostak N.A., Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Turovsky A.B. Mucolytic therapy for respiratory diseases: research continues. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(11):88–92. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1153/1133>.
27. Рязанцев С.В. Мукоактивная терапия в комплексном лечении острых и хронических синуситов. *Рецепт*. 2007;(3):138–142. Режим доступа: <https://elibrary.ru/qurppor>.
Ryazantsev S.V. Mucoactive therapy in the complex treatment of acute and chronic sinusitis. *Recipe*. 2007;(3):138–142. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/qurppor>.
28. Захарова Г.П. Эффективность использования сочетания мукоактивной терапии и местных кортикостероидов в комплексном лечении больных хроническим риносинуситом. *Российская оториноларингология*. 2006;(6):72–76. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9298478>.
Zakharova G.P. The effectiveness of using a combination of mucoactive therapy and local corticosteroids in the complex treatment of patients with chronic rhinosinusitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2006;(6):72–76. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9298478>.
29. Лавренова Г.В., Глухова Е.Ю., Монгуш С.Л., Шишкунова Т.М., Митина А.О., Тарасова М.А. Фитотерапия в комплексном лечении вирусного воспаления ЛОР-органов. В: Блоцкий А.А. (ред.). *Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии»*. Благовещенск, 30 июня 2016 года. Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия; 2016. С. 5–11. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26282401>.
Lavrenova G.V., Glukhova E.Yu., Mongush S.L., Shishkunova T.M., Mitina A.O., Tarasova M.A. Phytotherapy in the complex treatment of viral inflammation of ENT organs. In: Blotsky A.A. (ed.). *Materials of the interregional scientific and practical conference of otorhinolaryngologists of Siberia and the Far East with international participation "Topical issues of otorhinolaryngology"*. Blagoveshchensk, June 30, 2016. Blagoveshchensk; 2016, pp. 5–11. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26282401>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Киселев А.Б., Чаукина В.А.

Концепция и дизайн исследования – Киселев А.Б., Чаукина В.А., Андамова О.В., Автушко А.С., Гаршина Е.В.

Написание текста – Киселев А.Б., Чаукина В.А., Андамова О.В., Автушко А.С., Гаршина Е.В.

Сбор и обработка материала – Киселев А.Б., Чаукина В.А., Андамова О.В., Автушко А.С., Гаршина Е.В.

Обзор литературы – Чаукина В.А., Андамова О.В., Автушко А.С., Гаршина Е.В.

Перевод на английский язык – Чаукина В.А.

Анализ материала – Киселев А.Б., Чаукина В.А., Андамова О.В., Автушко А.С., Гаршина Е.В.

Статистическая обработка – Киселев А.Б., Чаукина В.А., Андамова О.В.

Редактирование – Киселев А.Б.

Утверждение окончательного варианта статьи – Киселев А.Б.

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexey B. Kiselev, Victoria A. Chaukina

Study concept and design – Alexey B. Kiselev, Victoria A. Chaukina, Olga V. Andamova, Alexander S. Avtushko, Evgeniya V. Garshina

Text development – Alexey B. Kiselev, Victoria A. Chaukina, Olga V. Andamova, Alexander S. Avtushko, Evgeniya V. Garshina

Collection and processing of material – Alexey B. Kiselev, Victoria A. Chaukina, Olga V. Andamova, Alexander S. Avtushko, Evgeniya V. Garshina

Literature review – Victoria A. Chaukina, Olga V. Andamova, Alexander S. Avtushko, Evgeniya V. Garshina

Translation into English – Victoria A. Chaukina

Material analysis – Alexey B. Kiselev, Victoria A. Chaukina, Olga V. Andamova, Alexander S. Avtushko, Evgeniya V. Garshina

Statistical processing – Alexey B. Kiselev, Victoria A. Chaukina, Olga V. Andamova

Editing – Alexey B. Kiselev

Approval of the final version of the article – Alexey B. Kiselev

Информация об авторах:

Киселев Алексей Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; kislor@list.ru

Чаукина Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; vict.chau@mail.ru

Андамова Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; andamova@mail.ru

Автушко Александр Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; dr.avtushko@mail.ru

Гаршина Евгения Владимировна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; evgarshina77@yandex.ru

Information about the authors:

Alexey B. Kiselev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; kislor@list.ru

Victoria A. Chaukina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; vict.chau@mail.ru

Olga V. Andamova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; andamova@mail.ru

Alexander S. Avtushko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; dr.avtushko@mail.ru

Evgeniya V. Garshina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; evgarshina77@yandex.ru

Современные аспекты ведения пациентов с воспалительными заболеваниями наружного и среднего уха

Т.Ю. Владимирова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1221-5589>, t.yu.vladimirovalor@samsmu.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. Рассмотрены методы ведения пациентов с воспалительными заболеваниями среднего уха на амбулаторном и стационарном этапе.

Цель. Обосновать с позиции наибольшей клинической эффективности рекомендации по эндауральному лечению ушными каплями Анауран® воспалительных заболеваний уха.

Материалы и методы. Обследовано 53 пациента (106 ушей), из которых 21 пациент с наружным диффузным отитом (24 уха), 23 человека (25 ушей) с острым катаральным средним отитом и 9 пациентов (9 ушей) с эпитимпанитом в стадии ремиссии, которым была выполнена тимпаноластика по первому типу. Сравнивали эффективность препарата Анауран® в комплексном лечении в возрастных группах: у обследованных старше 18 лет (средний возраст $39,2 \pm 11,1$ года) и у детей (средний возраст $9,8 \pm 6,5$ года).

Результаты и обсуждение. Абсолютные показатели баллов при оценке ушной боли определены в пределах от 3 до 9 баллов в группе пациентов с острым наружным диффузным отитом; в группе пациентов с острым катаральным средним отитом – в пределах от 3 до 8 баллов, у пациентов после тимпаноластики – от 2 до 8. Отмечалось различие в оценке выраженности ушной боли детьми и пациентами старше 18 лет. Наиболее быстрая динамика в отношении боли в ухе проявилась у детей при остром наружном диффузном отите и остром катаральном среднем отите. В результате на 7-й день лечения у подавляющего большинства больных наблюдался клинический эффект, заключающийся в нормализации отоскопической картины, уменьшении жалоб до 96,3% у взрослых и до 96,1% у детей. Применение ушных капель Анауран® в комплексном ведении пациентов с воспалительными заболеваниями среднего уха сокращает продолжительность лечения, в послеоперационном периоде позволяет избежать присоединения вторичной инфекции.

Выводы. Полученные данные подтверждают высокую эффективность Анаурана® в комплексном терапевтическом лечении при воспалительных процессах наружного и среднего уха.

Ключевые слова: острый отит, хронический отит, тимпаноластика, эндауральное лечение, Анауран®

Для цитирования: Владимирова Т.Ю., Мартынова А.Б. Современные аспекты ведения пациентов с воспалительными заболеваниями наружного и среднего уха. *Медицинский совет.* 2023;17(7):39–44. <https://doi.org/10.21518/ms2023-075>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании ООО «Замбон Фарма». Это никак не повлияло на результаты исследования, выводы и мнение авторов.

Modern aspects of managing patients with inflammatory diseases of the external and middle ear

Tatyana Yu. Vladimirova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1221-5589>, t.yu.vladimirovalor@samsmu.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 considers approaches to the management of patients with inflammatory diseases of the middle ear at the outpatient and hospital stages.

Aim. To substantiate the guidelines for endaural treatment of inflammatory ear diseases with Anauran® ear drops from the perspective of the best clinical efficiency.

Materials and methods. A total of 53 patients (106 ears) were examined, of which 21 patients were diagnosed with otitis externa diffusa (24 ears), 23 patients (25 ears) with acute catarrhal otitis media and 9 patients (9 ears) with epitympanitis in remission, who underwent type 1 tympanoplasty. The efficacy of Anauran® as part of combination treatment was compared in the following age groups: in patients over 18 years old (mean age 39.2 ± 11.1 years) and in children (mean age 9.8 ± 6.5 years).

Results and discussion. Absolute scores determined in assessing ear pain in the group of patients with acute otitis externa diffusa ranged from 3 to 9 scores; in the group with acute catarrhal otitis media – from 3 to 8 scores, in patients after tympanoplasty – from 2 to 8 scores. There was some difference in the assessment of the ear pain severity between children and patients over 18 years of age. The most short-term changes in ear pain occurred in children with acute otitis externa diffusa and acute catarrhal otitis media. As a result, the vast majority of patients showed a clinical effect on Day 7, which consisted in the recovery of the otoscopic status, a decrease in complaints by up to 96.3% in adults and up to 96.1% in children. The use of Anauran® ear drops in the complex management of patients with inflammatory diseases of the middle ear reduces the duration of treatment and eliminates problems with secondary bacterial infections in the postoperative period.

Conclusions. The findings support the high efficiency of Anauran® in the combination therapeutic treatment of inflammatory processes of the outer and middle ear.

Keywords: acute otitis media, chronic otitis media, tympanoplasty, endaural treatment, Anauran®

For citation: Vladimirova T.Yu., Martynova A.B. Modern aspects of managing patients with inflammatory diseases of the external and middle ear. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-075>.

Conflict of interest: The article was prepared with the support of Zambon Pharma LLC. This did not affect the results of the study, the conclusions and the opinion of the authors.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы воспалительных заболеваний уха обусловлена их высокой распространенностью у населения различных возрастных групп, достигающей, по данным ряда авторов, 25–38% среди отоларингологической патологии. Наибольшая распространенность наружного и среднего отита отмечается в старшем детском и молодом возрасте, у пациентов с воздействием неблагоприятных экологических, производственных факторов, при нерациональном использовании антибиотиков, кортикостероидов, а также наличии травмы, аллергии, сахарного диабета, нарушений иммунного статуса [1–5].

Спектр основных возбудителей острого наружного и среднего отита представлен в основном бактериальными возбудителями, среди которых доминируют *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, реже высеваются *Staphylococcus epidermidis* и β-гемолитические стрептококки. В то же время на фоне растущей антибиотикорезистентности в патогенезе отита возросла роль бактериально-грибковых ассоциаций, микотическая флора высевается реже в 5–10% и чаще всего представлена грибами родов *Candida* и *Aspergillus* [6, 7]. При хроническом гнойном среднем отите как во взрослой, так и в педиатрической возрастных группах преобладающими изолятами являются грамотрицательные бактерии по сравнению с грамположительными бактериями, что во многом требует тщательного подбора топической медикаментозной терапии, включая этап послеоперационного ведения пациентов [8].

Современные клинические рекомендации по лечению острого и хронического наружного отита определяют необходимость комплексной терапии, включающей непосредственное воздействие как на этиологический фактор, так и на звенья патогенеза воспаления [9, 10]. Выраженная стадийность острого среднего отита предполагает индивидуальный подход к лечению в каждой из этих стадий. В случае неосложненного течения заболеваний наружного и среднего уха оптимальным является назначение топических препаратов, обеспечивающих помимо оптимальной концентрации препарата в очаге меньший риск селекции резистентных штаммов и проявлений системного метаболизма лекарственного средства за счет низкой абсорбции препарата. Комбинированный состав препаратов позволяет обеспечить быстрое и эффективное купирование основных клинических проявлений заболевания [10]. Так, в отношении антимикробного компонента предпочтение в выборе ориентировано на препарат с широким спектром действия, эффективный в отношении наиболее часто

определяемых причинных возбудителей, наличие в составе препарата компонента с анальгезирующим воздействием позволяет быстро и безопасно справиться с болевыми ощущениями, сопровождающими большинство воспалительных заболеваний уха, облегчая состояние пациента в максимально короткие сроки.

Действующим регламентом оказания медицинской помощи пациентам с отитами достаточно четко обозначен перечень топических препаратов в форме ушных капель, возможных к назначению. Среди них особый интерес согласно проведенным исследованиям [11–13] представляет комбинированный препарат Анауран®, выпускаемый фармацевтической компанией «Замбон С.П.А.» (Виченца, Италия), обладающий мощным противомикробным действием за счет неомидина сульфата и полимиксина В сульфата, дополненного анестезирующим эффектом лидокаина гидрохлорида. Эффект взаимного потенцирования полимиксина В и неомидина позволяет максимально обеспечить противомикробную активность препарата в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, вызывающих воспалительные заболевания уха: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* и ряда других [14–16]. Лидокаин, входящий в состав препарата, оказывает местное болеутоляющее действие, столь необходимое при выраженном болевом синдроме, который часто сопутствует отиту. Режим дозирования препарата позволяет избежать нежелательные системные эффекты и местные аллергические реакции¹.

Цель – обосновать с позиции наибольшей клинической эффективности рекомендации по эндауральному лечению ушными каплями Анауран® воспалительных заболеваний уха.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 53 пациента (106 ушей), среди них старше 18 лет – 27 человек (15 мужчин, средний возраст $34,2 \pm 13,4$ года, 12 женщин, средний возраст $29,8 \pm 9,2$ года) и младше 18 лет – 26 человек (12 мальчиков, средний возраст $10,2 \pm 3,8$ года, 14 девочек, средний возраст $9,6 \pm 5,1$ года). Средний возраст обследованных старше 18 лет составил $39,2 \pm 11,1$ года, средний возраст детей – $9,8 \pm 6,5$ года. Среди обследуемых 48 (90,5%) пациентов имели одностороннее заболевание, в то время как 5 (9,5%) пациентов имели двустороннее заболевание.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Анауран®. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/anauran-236>.

В группу наблюдения вошел 21 пациент с наружным диффузным отитом (24 уха), из них детей 11 человек, с острым катаральным средним отитом 23 человека (25 ушей), из них детей 11 человек. В это исследование были включены 9 пациентов с эпитимпанитом в стадии ремиссии, которым была выполнена тимпаноластика по первому типу (9 ушей), в качестве трансплантата у всех пациентов использовали фасцию височной мышцы.

Всем пациентам проведено однотипное лечение, включающее проведение туалета уха под контролем отоскопии, использование системных антибактериальных препаратов в форме амоксициллина клавуланата в дозировке 875 мг/125 мг 2 раза в сут. у взрослых и в дозировке от 20 мг/5 мг/кг в сут. до 60 мг/15 мг/кг 2 раза в сут. у детей в течение 7 дней, дополнительно пациентам с острым катаральным средним отитом и больным после проведенной тимпаноластики использовали интраназально сосудосуживающие средства (ксилотетралин 0,05% / нафазолин 0,05%) по 1–3 капли 3 раза в сут. в течение 5 дней. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов было исключено.

Анауран® назначили по 5 капель 3 раза в день в пораженное ухо в течение 7 дней, детям старше 1 года – по 2 капли 3 раза в сут. У пациентов после тимпаноластики на неотимпанальный лоскут в наружный слуховой проход вводили тампон, пропитанный Анаураном® на 7 дней, в последующем проводили закапывание препарата по 5 капель на тампон 3 раза в день. Назначения препарата проводились в соответствии с инструкцией к его применению, при получении информированного согласия пациента или законного представителя пациента, критерием, ограничивающим применение, являлись данные отоскопической картины: отсутствие перфорации барабанной перепонки, случаи выраженного сужения наружного слухового прохода и отсутствие полной обзорности барабанной перепонки при наружном диффузном отите. Взятые для исследования больные не имели противопоказаний для использования препарата Анауран® в форме ушных капель.

Для оценки анальгетического эффекта ушных капель Анауран® пациенту предлагалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ) в момент первичного обращения, а также в динамике на 3-й и 7-й день заболевания. Быстрота анальгетического эффекта определялась при первичном обращении до и после закапывания препарата эндоурально через 3, 5 и 10 мин.

Оценка клинической эффективности проводилась на 1-е, 3-е, 7-е сут. по 4-балльной шкале, по динамике выраженности клинических проявлений, наличию или

отсутствию нежелательных явлений. Оценка признака в баллах: 0 – признак отсутствует, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – сильно выражен.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование анальгетического эффекта ушных капель Анауран® показало различную скорость и степень выраженности обезболивающего эффекта. Абсолютные показатели баллов при оценке ушной боли определены в пределах от 3 до 9 баллов в группе пациентов с острым наружным диффузным отитом; в группе с острым катаральным средним отитом – в пределах от 3 до 8 баллов, у пациентов после тимпаноластики – от 2 до 8. Отмечалось различие в оценке выраженности ушной боли детьми и пациентами старше 18 лет. Усредненные показатели ощущения ушной боли пациентами в баллах до лечения, а также через 3, 5 и 10 мин. эндоуральной экспозиции ушных капель представлены в *табл. 1*.

Положительные результаты лечения на фоне применения Анаурана® к завершению курса отмечены у всех пациентов. Динамика выраженности клинической симптоматики в баллах у взрослых отражена в *табл. 2*. Наиболее выраженная клиническая симптоматика отмечалась по жалобе на боль в ухе как при остром наружном диффузном отите, так и при остром катаральном среднем отите. При объективном осмотре наибольшая выраженность признаков воспаления определялась в виде гиперемии наружного слухового прохода или барабанной перепонки.

Динамика выраженности клинической симптоматики в баллах у детей отражена в *табл. 3*. Пациенты детского возраста интенсивнее всего жаловались на боль в ухе и снижение слуха, при объективном осмотре была наиболее выражена гиперемия наружного слухового прохода или барабанной перепонки.

На 3-й день у всех пациентов с острым наружным диффузным отитом наблюдалось снижение интенсивности ушной боли до $1,2 \pm 0,1$ балла у взрослых и $1,1 \pm 0,1$ балла у детей, при остром катаральном среднем отите боль исчезла к 3-му дню лечения в 55,6% (15 человек) у взрослых и в 61,5% (16 человек) у детей, уменьшение гиперемии наружного слухового прохода до $1,6 \pm 0,1$ балла у взрослых и $1,5 \pm 0,3$ балла у детей, уменьшение гиперемии барабанной перепонки до $1,6 \pm 0,2$ балла у взрослых и $1,4 \pm 0,3$ балла у детей и улучшение слуха в 77,8% (21 человек) у взрослых и в 84,6% (22 человека) у детей.

На 7-й день лечения отмечено прекращение боли в ухе, выделений из уха, нормализация отоскопической картины

● **Таблица 1.** Выраженность ушной боли по визуально-аналоговой шкале ($M \pm SD$ балла)

● **Table 1.** Severity of ear pain on a visual analogue scale ($M \pm SD$ score)

Возрастная группа	Пациенты с острым наружным диффузным отитом				Пациенты с острым катаральным средним отитом				Пациенты после тимпаноластики			
	Исходный уровень	Через 3 мин.	Через 5 мин.	Через 10 мин.	Исходный уровень	Через 3 мин.	Через 5 мин.	Через 10 мин.	Исходный уровень	Через 3 мин.	Через 5 мин.	Через 10 мин.
Взрослые	$7,2 \pm 1,8$	$3,8 \pm 1,9$	$3,1 \pm 0,9$	$2,4 \pm 1,1$	$6,3 \pm 1,7$	$5,4 \pm 0,9$	$4,9 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,7$	$6,7 \pm 1,3$	$5,2 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,7$	$4,1 \pm 0,5$
Дети	$5,9 \pm 2,6$	$3,3 \pm 0,8$	$2,8 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,9$	$6,0 \pm 0,6$	$4,9 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,9$	$4,8 \pm 0,9$	$3,7 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,6$

● **Таблица 2.** Динамика выраженности клинической симптоматики у взрослых ($M \pm SD$ балла)

● **Table 2.** Dynamics of severity of clinical symptoms in adults ($M \pm SD$ score)

Параметры	Острый наружный диффузный отит			Острый катаральный средний отит		
	1-й день	3-й день	7-й день	1-й день	3-й день	7-й день
Боль в ухе*	2,3 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1	0	2,1 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,1	0
Снижение слуха*	1,0 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,1	0	0,7 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0
Головная боль*	0,7 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0	0	0,9 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	0
Выделения из уха**	1,5 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,1	0	0	0	0
Гиперемия наружного слухового прохода / барабанной перепонки**	2,1 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0	2,2 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,2	0
Интоксикационный синдром**	0,6 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	0	0,7 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0

Примечание. * Заполняется пациентом, ** заполняется врачом.

● **Таблица 3.** Динамика выраженности клинической симптоматики у детей ($M \pm SD$ балла)

● **Table 3.** Dynamics of severity of clinical symptoms in children ($M \pm SD$ score)

Параметры	Острый наружный диффузный отит			Острый катаральный средний отит		
	1-й день	3-й день	7-й день	1-й день	3-й день	7-й день
Боль в ухе*	2,2 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,1	0	2,5 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,1	0
Снижение слуха*	2,1 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,3	0	1,9 $\pm$ 0,3	0,2 $\pm$ 0,1	0
Головная боль*	0,6 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0	0	0,8 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,2	0
Выделения из уха**	2,3 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,2	0	0	0	0
Гиперемия наружного слухового прохода / барабанной перепонки**	2,2 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,3	0,1 $\pm$ 0	2,1 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,3	0
Интоксикационный синдром**	0,6 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,1	0	0,9 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,2	0

Примечание. * Заполняется пациентом, ** заполняется врачом.

и слуха отмечена у 96,3% (26 человек) взрослых и у 96,1% (25 человек) детей. У пациентов после проведения тимпаноластики ни в одном случае не наблюдали присоединения вторичной инфекции, ни у одного пациента не отмечено нарушение васкуляризации трансплантата.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Г., 26 лет, обратился в поликлиническое отделение клиники с жалобами на повышение температуры до 37,5, боль в левом ухе, ощущение заложенности уха, нарушение носового дыхания. Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы появились несколько дней назад во время отдыха на море. Соматически здоров, наследственный и аллергологический анамнезы не отягощены. Пальпация козелка левой ушной раковины резко болезненна, при отоскопии левого уха – гиперемия, отечность кожи наружного слухового прохода, эпидермальные массы, гнойное отделяемое в наружном слуховом проходе (рис. 1А). Со стороны других лор-органов патологии не выявлено. Установлен диагноз «Левосторонний острый наружный диффузный отит». Выполнены забор патологического отделяемого из уха для последующего бактериологического исследования, тщательный туалет наружного слухового прохода. Эндаурально назначен Анауран® по 5 капель 3 раза в день в левое ухо в течение 7 дней. На 3-й день лечения у пациента наблюдается значительный регресс субъективных и объективных симптомов – боли в ухе, выделений из уха, при отоскопии – умеренная

гиперемия, инфильтрация наружного слухового прохода, скудное патологическое отделяемое в просвете. На 5-е сут. отмечены купирование симптомов заболевания, нормализация слуха и отоскопической картины (рис. 1В). При первичном микробиологическом исследовании отделяемого из уха выявлен *S. aureus* 106 КОЭ/мл, при повторном – получен отрицательный результат (микробиологическое излечение). При анализе лабораторных показателей крови, мочи не выявлено изменений, связанных с применением исследуемого препарата. Нежелательных эффектов и осложнений заболевания у пациента не зарегистрировано. Переносимость Анаурана® оценивалась им отлично.

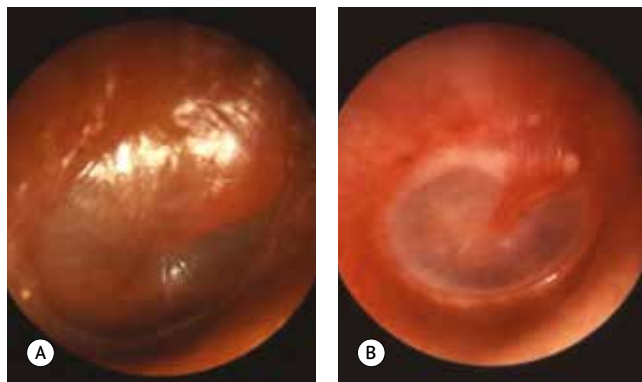
● **Рисунок 1.** Отоскопическая картина левостороннего острого наружного диффузного отита в день обращения (А) и на 5-е сутки после применения Анаурана® (В)

● **Figure 1.** Otoscopic picture of left-sided acute external diffuse otitis on the day of treatment (A) and on the 5th day after the use of Anauran® (B)



● **Рисунок 2.** Отоскопическая картина правостороннего острого гнойного среднего отита в день обращения (А) и на 7-е сутки после применения Анаурана® (В)

● **Figure 2.** Otoloscopic picture of right-sided acute purulent otitis media on the day of treatment (A) and on the 7th day after the use of Anauran® (B)



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

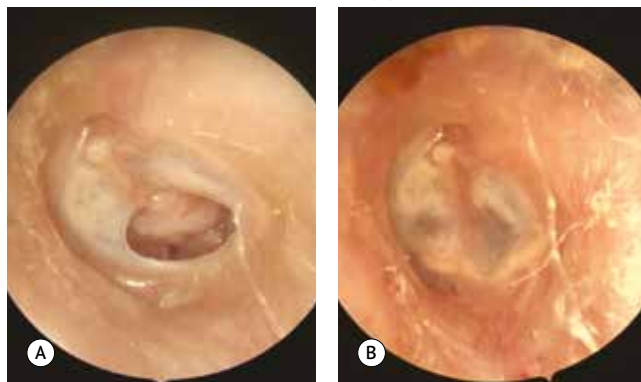
Пациент Р., 15 лет, обратился в поликлиническое отделение с жалобами на боль в правом ухе, головную боль на стороне больного уха, снижение остроты слуха, кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных цифр. При отоскопии правого уха – гиперемия барабанной перепонки, выбухание в задне-верхнем квадранте, перфорация не выявлена, наружный слуховой проход умеренно сужен (рис. 2А). Со стороны других лор-органов патологии не выявлено. Диагностирован правосторонний острый гнойный средний отит, начата комплексная терапия с назначением Анаурана®. Местно в правое ухо пациент закапывал Анауран® по 5 капель 3 раза в день. После начала лечения интенсивность ушной и головной боли значительно регрессировала в течение 2–3 дней. Также наблюдалось уменьшение гиперемии барабанной перепонки. На 5-й день лечения боль в ухе исчезла, отмечено улучшение слуха, подтвержденное при аудиометрии. На 7-е сут. – купирование субъективных симптомов по данным шкалы симптомов в дневнике самонаблюдения, нормализация слуха и отоскопической картины (рис. 2В). При первичном микробиологическом исследовании ушного отделяемого выявлен *S. pneumoniae* 106 КОЭ/мл, при повторном – отсутствие патогенной микрофлоры. Нежелательных эффектов и осложнений заболевания во время лечения не зарегистрировано. Переносимость Анаурана® оценивалась пациентом хорошо.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент Н., 42 года, с диагнозом «Левосторонний хронический гнойный средний отит, эпитимпанит с кариесом и холестеатомой» (рис. 3А), состояние после тимпаноластики. Диагноз установлен на основании клинической картины, данных эндоскопического осмотра уха и компьютерной томографии височных костей. При осмотре после тимпаноластики (3-и сут.) наружный слуховой проход умеренно широкий, отделяемое скудное,

● **Рисунок 3.** Отоскопическая картина левостороннего хронического гнойного среднего отита, эпитимпанита с кариесом и холестеатомой до (А) и после тимпаноластики (В)

● **Figure 3.** Otoloscopic picture of left-sided chronic suppurative otitis media, epitympanitis with caries and cholesteatoma before (A) and after tympanoplasty (B)



неотимпанальная мембрана состоятельная (рис. 3В). Острота слуха: АД / АС ШР 6 м / 5м, РР > 6 м / >6 м. Оценка выраженности болевой реакции до назначения Анаурана® составила 6 баллов, через 3 мин. – 4 балла, по истечении 5 мин. боль в ухе исчезла.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у всех наблюдаемых пациентов на 3-и сутки отмечена положительная динамика в виде стихания боли в ухе, уменьшения гиперемии барабанной перепонки и кожи наружного слухового прохода, уменьшения выделений из уха и улучшение слуха.

Наиболее быстрая динамика в отношении боли в ухе проявилась у детей при остром наружном диффузном отите и остром катаральном среднем отите. В результате на 7-й день лечения у подавляющего большинства больных, участвовавших в данном исследовании, наблюдался клинический эффект, заключавшийся в нормализации отоскопической картины, уменьшении жалоб до 96,3% у взрослых и до 96,1% у детей.

ВЫВОДЫ

Полученные данные подтверждают высокую эффективность Анаурана® в комплексном терапевтическом лечении при воспалительных процессах наружного и среднего уха. Препарат отличается хорошей переносимостью, отсутствием местно-раздражающего действия. Его применение позволяет сократить продолжительность лечения, динамика анальгезирующего эффекта капель оказалась наибольшей при его использовании у детей с наружным диффузным и острым катаральным средним отитом. У пациентов с мезотимпанитом после проведенной тимпаноластики использование Анаурана® в послеоперационном алгоритме позволило избежать присоединения вторичной инфекции.



Поступила / Received 17.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2023
Принята в печать / Accepted 09.03.2023

Список литературы / References

1. Никитин К.А., Арустамян И.Г., Болознева Е.В. Местное этиотропное лечение при остром наружном и среднем отитах. *Медицинский совет*. 2013;(7):22–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-22-25>. Nikitin K.A., Arustamyan I.G., Bolozneva E.V. Local etiotropic treatment for acute external and otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(7):22–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-22-25>.
2. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Дедова М.Г. Возможности местной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. *РМЖ*. 2015;(6):346. Режим доступа: https://www.rmj.ru/archive/otorinolaringologiya_8/. Nikiforova G.N., Svistushkin V.M., Dedova M.G. Possibilities of local therapy of infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *RMJ*. 2015;(6):346. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/archive/otorinolaringologiya_8/.
3. Туровский А.Б., Крюков А.И. Острое воспаление наружного и среднего уха. *Consilium Medicum*. 2000;8(2):323–325. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91296>. Turovsky A.B., Kryukov A.I. Acute inflammation of the outer and middle ear. *Consilium Medicum*. 2000;8(2):323–325. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91296>.
4. Косыков С.Я. Воспалительные заболевания наружного слухового прохода и методы их лечения. *Вестник оториноларингологии*. 2011;(1):81–85. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2011/1/>. Kosyakov S.Ya. Inflammatory diseases of the external auditory canal and methods of their treatment. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2011;(1):81–85. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2011/1/>.
5. Морозова С.В., Карапетян Л.С. Комплексный подход к лечению пациентов с наружным отитом. *Фарматека*. 2017;6(339):7–11. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34740>. Morozova S.V., Karapetyan L.S. An integrated approach to the treatment of patients with otitis externa. *Farmateka*. 2017;6(339):7–11. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34740>.
6. Кунельская В.Я. Новые подходы к терапии грибкового отита. *Вестник оториноларингологии*. 2004;(2):46–48. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2004/2/>. Kunelskaya V.Ya. New approaches to the treatment of fungal otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2004;(2):46–48. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2004/2/>.
7. Кустов М.О., Артюшкин С.А., Начаров П.В., Вержбицкий Г.В., Артюшкина В.К., Гребенщикова Л.А. Микрофлора наружного слухового прохода у больных бактериальным наружным диффузным отитом. *Российская оториноларингология*. 2012;(3):66–70. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikroflora-naruzhnogo-sluhovogo-prohoda-u-bolnyh-bakterialnym-naruzhnym-diffuznym-otitom>. Kustov M.O., Artyushkin S.A., Nacharov P.V., Verzhbitskiy G.V., Artyushkina V.K., Grebenshchikova L.A. Microflora of the external auditory canal in patients with bacterial external diffuse otitis media. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2012;3:66–70. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikroflora-naruzhnogo-sluhovogo-prohoda-u-bolnyh-bakterialnym-naruzhnym-diffuznym-otitom>.
8. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Рассказова Т.В., Калинина И.Б. Средний отит. Роль бактериальной и грибковой инфекции. *Медицинский совет*. 2013;(7):11–17. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-11-17>. Kunelskaya V.Ya., Shadrin G.B., Rasskazova T.V., Kalinina I.B. Otitis media. The role of bacterial and fungal infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(7):11–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-11-17>.
9. Крюков А.И., Шадрин Г.Б., Гуров А.В., Ивойлов А.Ю., Карнеева О.В., Магомедов М.М. и др. *Наружные отиты. Клинические рекомендации*. М., 2021. Режим доступа: https://otolar-centre.ru/images/2022/Clinical/%D0%9D%D0%B0%D1%80%D1%83%D0%B6%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%82%D1%8B.pdf. Kryukov A.I., Shadrin G.B., Gurov A.V., Ivoylov A.Yu., Karneeva O.V., Magomedov M.M. *Otitis externa. Clinical guidelines*. Moscow, 2021. (In Russ.) Available at: https://otolar-centre.ru/images/2022/Clinical/%D0%9D%D0%B0%D1%80%D1%83%D0%B6%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%82%D1%8B.pdf.
10. Пальчун В.Т. (ред.) *Оториноларингология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 960 с. Palchun V.T. (eds.) *Otorhinolaryngology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 960 p. (In Russ.)
11. Свистушкин В.М., Овчинников А.Ю., Никифорова Г.Н. Местная терапия при воспалительных заболеваниях наружного и среднего уха. Современный взгляд на проблему. *Российская оториноларингология*. 2005;(3):93–96. Режим доступа: <https://medi.ru/info/2762>. Svistushkin V.M., Ovchinnikov A.Yu., Nikiforova G.N. Local therapy for inflammatory diseases of the outer and middle ear. Modern view of the problem. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2005;(3):93–96. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/2762>.
12. Носуля Е.В., Кунельская В.Я., Ким И.А., Лучшева Ю.В. Наружный отит: клиническая диагностика и лечебная тактика. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(3):36–40. <https://doi.org/10.17116/otorino20218603136>. Nosulya E.V., Kunelskaya V.Ya., Kim I.A., Luchsheva Yu.V. External otitis: clinical diagnostics and treatment tactics. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2021;86(3):36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20218603136>.
13. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю., Малигин С.В. Медикаментозная терапия наружного и среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2012;(1):19–25. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/1/downloads/ru/030042-46682012116>. Okovity S.V., Ivkin D.Yu., Malygin S.V. Drug therapy of otitis externa and otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;1:19–25. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/1/downloads/ru/030042-46682012116>.
14. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М. Рациональное топическое этиотропное лечение воспалительных заболеваний наружного и среднего уха. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(10):8–14. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/ratsionalnoe_topicheskoe_etiotropnoe_lechenie_vospalitelnykh_zabolevaniy_naruzhnogo_i_srednego_ukha.html. Nikiforova G.N., Svistushkin V.M. Rational topical etiotropic treatment of inflammatory diseases of the outer and middle ear. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;(10):8–14. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/ratsionalnoe_topicheskoe_etiotropnoe_lechenie_vospalitelnykh_zabolevaniy_naruzhnogo_i_srednego_ukha.html.
15. Шевчик Е.А., Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М. Некоторые аспекты терапии воспалительных заболеваний наружного уха. *РМЖ*. 2014;(9):655. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Nekotorye_aspekty_terapii_vospalitelnykh_zabolevaniy_naruzhnogo_uha/. Shevchik E.A., Nikiforova G.N., Svistushkin V.M. Some aspects of the treatment of inflammatory diseases of the external ear. *RMJ*. 2014;(9):655. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Nekotorye_aspekty_terapii_vospalitelnykh_zabolevaniy_naruzhnogo_uha/.
16. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Смирнов И.В. Современный подход к лечению наружного и среднего отита. *Фарматека*. 2018;3(356):71–74. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.3.71-74>. Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Smirnov I.V. Modern approach to the treatment of otitis externa and otitis media. *Farmateka*. 2018;3(356):71–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.3.71-74>.

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; t.yu.vladimirovalor@samsmu.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; t.yu.vladimirovalor@samsmu.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

Современный взгляд на применение протеината серебра в терапии воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух

А.В. Гуров^{1,2✉}, alex9999@inbox.ru, А.Г. Ермолаев¹, Т.К. Дубовая¹, З.В. Мурзаханова¹, Н.Р. Махмудова¹, А.Х. Домбалаган¹

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

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

Резюме

В статье рассмотрены возможности применения протеината серебра для лечения острых воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, а также их осложнений. Острый ринит и риносинусит являются одними из самых частых заболеваний верхних дыхательных путей. Основными агентами, инициирующими патологический процесс, являются вирусные патогены. При этом на фоне вирусной инфекции в ряде случаев возможно развитие бактериального суперинфицирования, что обеспечивает дальнейшее развитие клинической симптоматики затяжного течения, вплоть до осложненного характера течения. На фоне инфицирования COVID-19 течение риносинусита может осложняться грибковым суперинфицированием и постназальным затеком. В силу этих причин топические препараты, которые можно было бы использовать уже на ранних стадиях развития данных состояний, должны обладать рядом свойств, таких как активность в отношении большинства респираторных вирусов и этиологически значимых бактериальных патогенов, отсутствие возможности формирования и реализации быстрых механизмов резистентности у микроорганизмов, аддитивные эффекты с другими антибактериальными препаратами, ускорение регенерации слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух на фоне инфекционной альтерации, сосудосуживающее и противовоспалительное действия, не вызывая при этом привыкания, тем самым обеспечивая возможность многократного применения препарата при хронических формах, а также отсутствием местного и системного токсического воздействия. Лекарственный препарат Сиалор (протеинат серебра) обладает всеми обозначенными характеристиками, подтвержденными в различных исследованиях, а также на протяжении многих лет стабильно демонстрирует высокую клиническую эффективность при его применении.

Ключевые слова: ринит, риносинусит, поствирусный риносинусит, слизистая оболочка, респираторные вирусы, бактериальное суперинфицирование, Сиалор

Для цитирования: Гуров А.В., Ермолаев А.Г., Дубовая Т.К., Мурзаханова З.В., Махмудова Н.Р., Домбалаган А.Х. Современный взгляд на применение протеината серебра в терапии воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. *Медицинский совет*. 2023;17(7):46–51. <https://doi.org/10.21518/ms2023-120>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current possibilities of using silver proteinate in the treatment of inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses

Alexander V. Gurov^{1,2✉}, alex9999@inbox.ru, Aleksandr G. Ermolaev¹, Tatiana K. Dubovaya¹, Zulfya V. Murzakhanova¹, Nailya R. Makhmudova¹, Apel Kh. Dombalagan¹

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

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

Abstract

The article evaluates the possibility of using silver proteinate to treat acute inflammatory diseases of the nasal cavity and paranasal sinus mucosa, as well as their complications. Acute rhinitis and rhinosinusitis are among the most common upper respiratory diseases. Viral pathogens are the main agents that trigger the pathological process. At the same time, the bacterial superinfection in some cases may develop due to viral infection, which promotes further development of lingering clinical symptoms up to a complicated course of the disease. The course of rhinosinusitis with underlying COVID-19 infection can be complicated by fungal superinfection and postnasal drip. For these reasons, topical drugs that could be used in the early stages of these conditions should have a number of properties, such as activity against most respiratory viruses and aetiologically significant bacterial pathogens; lack of opportunity to evolve and implement rapid resistance mechanisms in microorganisms; additive effects with other antibacterial drugs; acceleration of regeneration of the nasal cavity and paranasal sinus

mucosa with underlying infectious alteration; vasoconstrictive and anti-inflammatory action, without causing an addictive effect, which enables repeated use of the drug in chronic diseases, as well as the absence of local and systemic toxic effects. Sialor (silver proteinate) has all the specified characteristics that were proved in various studies, and consistently demonstrated high clinical efficacy for many years.

Keywords: rhinitis, rhinosinusitis, postviral rhinosinusitis, mucous membrane, respiratory viruses, bacterial superinfection, Sialor

For citation: Gurov A.V., Ermolaev A.G., Dubovaya T.K., Murzakhanova Z.V., Makhmudova N.R., Dombalagyan A.Kh. Current possibilities of using silver proteinate in the treatment of inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-120>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, слизистая оболочка полости носа выстлана однослойным мерцательным эпителием. В верхних ее отделах (обонятельной области) выделяют поддерживающие, базальные и рецепторные эпителиоциты. В средних и нижних отделах (респираторной области полости носа) имеются реснитчатые, бокаловидные (вырабатывают слизь), микроворсинчатые и базальные клетки. Могут встречаться клетки Лангерганса.

Собственная пластинка слизистой оболочки в обонятельных и респираторных областях практически не отличается и содержит рыхлую волокнистую соединительную ткань, концевые отделы слизистых желез (вырабатывающих слизистый секрет), лимфатические узелки, нервные окончания, кровеносные и лимфатические сосуды. Околоносовые пазухи (ОНП) выстланы слизистой оболочкой, имеющей сходное строение [1–3].

Такое строение слизистой оболочки обеспечивает ее естественные функции: в полости носа вдыхаемый воздух согревается или охлаждается, увлажняется, очищается и обеззараживается, а сама слизистая оболочка полости носа является первой линией защиты нашего организма от различных патогенов, способных проникнуть с вдыхаемым воздухом. Однако при нарушении общего и местного иммунного статуса в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух, при агрессии вирусных и бактериальных патогенов могут возникать воспалительные изменения, которые приводят к развитию клинической картины острого ринита и синусита.

Частота встречаемости этих заболеваний очень велика. В целом в различных исследованиях она оценивается в 6–15% среди взрослого населения [4, 5]. В США риносинуситами страдает ежегодно около 16% взрослого населения [6]. В России острый синусит ежегодно переносят 10 млн человек [7]. Среди всех поражений полости носа и околоносовых пазух инфекционной природы особенно велика доля состояний, вызванных респираторными вирусами. При этом данные вирусы могут приводить к развитию от двух до пяти эпизодов острых воспалительных заболеваний носа и ОНП в год на человека [8]. У детей эти цифры могут быть до 4 раз выше [9]. Длительность течения острого вирусного ринита и синусита составляет в среднем 7–10 дней. Однако в целом ряде случаев после активной репродукции вирусных патогенов в слизистой оболочке возникает

выраженная воспалительная реакция, обусловленная цитопатическими эффектами вирусов, развивается поствирусный риносинусит [10, 11].

Частота бактериальных острых синуситов, возникающих как результат бактериального суперинфицирования в том же очаге поражения, составляет 1,5–2% среди всех острых инфекционных поражений слизистой оболочки полости носа и ОНП [12].

Как уже отмечалось, первичная инициация патологического процесса в полости носа вызвана активностью респираторных вирусов. При этом до 50% данных состояний связаны с репродукцией риновирусов разных серотипов [13]. Также существенную роль в генезе этих процессов играют аденовирусы, вирусы гриппа различных типов и коронавирусы (в т. ч. различные штаммы SARS-CoV-2) [14]. Нарушение мукоцилиарного клиренса, возникающие на фоне первичных воспалительных изменений в слизистой оболочке полости носа под действием респираторных вирусов, приводит к последующей персистенции и размножению транзитных бактериальных микроорганизмов, а в некоторых случаях (чаще у иммунокомпрометированных пациентов) и грибов [15]. Бактерии в сравнении с вирусами играют существенно более скромную роль в начальные фазы развития ринита и синусита, однако именно с ними связано его последующее тяжелое течение, затяжной и рецидивирующий характер, развитие осложнений и хронизация процесса [16].

Исходя из вышеизложенного, с самых ранних этапов развития воспалительных изменений слизистой оболочки полости носа возникает необходимость применения препаратов, обладающих комплексным действием, в частности противовирусной, противогрибковой и антибактериальной активностью, с учетом возможных механизмов резистентности к ним микроорганизмов, а также, по возможности, противовоспалительным и регенерирующим действием. Помимо этого, препарат должен обладать минимумом побочных эффектов и не потенцировать развитие аллергических реакций.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТЕИНАТА СЕРЕБРА

Одним из величайших открытий XX в. является создание антибактериальных препаратов. С 1928 г., когда Александр Флеминг открыл свойства пенициллина, казалось, что антибиотики будут являться абсолютной

панацей от любых форм бактериальных инфекций, однако вскоре человечество столкнулось с проблемой антибиотикорезистентности, которая приобрела особую актуальность в XXI в. При этом попытки местного применения антибактериальных препаратов для лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости носа и ОНП также оказались проблематичными, т. к. было крайне сложно получить стабильно высокие концентрации действующих веществ в условиях активного воспалительного процесса в очаге поражения на длительное время [17].

В отличие от антибиотиков антибактериальные свойства серебра известны со времен Гиппократов. А крайне широкое применение серебра не только в медицине, но и в повседневной жизни – деньги, предметы интерьера, украшения и посуда из серебра имеет еще более долгую историю. Греки, римляне и египтяне использовали серебро как консервант для пищи и воды. Более 200 лет серебро применяется для лечения ожоговых ран [18–20].

Благодаря разнообразным свойствам ионов серебра, а особенно антимикробному действию, оно нашло применение и в современных лекарственных препаратах. В оториноларингологической практике имеется почти вековой опыт применения протеината серебра для лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. В США препараты, содержащие протеинат серебра, выпускаются с 1938 г., а в России – с 1964 г. При этом главными причинами, ограничивающими применение препаратов, были экстермпоральная форма изготовления и короткий срок годности [21].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ И ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ЭФФЕКТ ПРОТЕИНАТА СЕРЕБРА

Протеинат серебра относится к группе местных антибактериальных препаратов. Он активен в отношении следующих возбудителей инфекций: грамположительных бактерий, таких как стафилококки (в т. ч. *Staphylococcus aureus*) и стрептококки (в особенности *S. pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis*, некоторых групп грамотрицательных бактерий, в частности гонококка (возбудителя гонореи), менингококка, гемофильной палочки, синегнойной палочки, возбудителей грибковых инфекций. Протеинат серебра не оказывает влияния на непатогенную собственную флору организма и не нарушает обменные процессы [21].

Среди протеинатов серебра наиболее известен лекарственный препарат Сиалор, который выпускается в виде удобного набора, включающего протеинат серебра, в таблетированной форме, растворителя (вода для инъекций) и флакона из темного стекла с насадкой-распылителем или крышкой с пипеткой.

Для приготовления 2%-ного раствора Сиалор необходимо 1 таблетку препарата (200 мг) растворить в 10 мл растворителя (вода для инъекций) во флаконе, закрыть и взболтать до полного растворения таблетки (~15 мин). В результате образуется раствор, содержащий ионы

серебра. После этого Сиалор готов к применению в виде интраназального спрея или капель. Такой раствор сохраняет свои свойства в течение 30 дней и может применяться, как у взрослых, так и у детей, а спектр задач, с которыми может справиться препарат, весьма широк [22].

Антибактериальная активность ионов серебра складывается из нескольких составляющих. Проникая в бактериальные клетки, они способны накапливаться в цитоплазме и клеточной мембране бактерий, взаимодействовать с ДНК бактериальной клетки. Это приводит к появлению структурных изменений у микроорганизмов, обеспечивая одновременно бактерицидный и бактериостатический эффекты [23].

Помимо этого, серебро многократно потенцирует действие антибиотиков, особенно в отношении грамотрицательных бактерий, что особенно актуально при поствирусных рините и синусите. В работе J. Ruben Morones-Ramirez et al. к чистой культуре *E. coli* добавляли сублетальные концентрации антибактериальных препаратов гентамицина, ампициллина, офлоксацина, после чего добавляли сублетальные концентрации серебра. В культурах, обработанных антибактериальными препаратами в сочетании с серебром, наблюдалось значительное повышение антимикробной активности ($p < 0,001$). С использованием модели Блисса был оценен характер терапевтических эффектов комбинаций антибиотиков и серебра, и было обнаружено, что их взаимодействие характеризовалось аддитивными эффектами во всех случаях. Известно, что некоторые антибактериальные препараты проявляют свой бактерицидный эффект посредством увеличения количества свободных форм кислорода в клетках бактерий, что приводит к их гибели. Обработка культур *E. coli* антибактериальными препаратами и добавление сублетальных доз серебра вызывало резкое увеличение количества активных форм кислорода во всех случаях в отличие от культур, обработанных только антибактериальными препаратами.

Также в статье сообщается о потенциальной возможности использования серебра для преодоления антибиотикорезистентности некоторых микроорганизмов. В ходе исследования было установлено, что штамм *E. coli* (AG112), имеет генную мутацию, которая обуславливает его устойчивость ко многим антибиотикам, включая тетрациклин. Это выражалось в уменьшении в 3 раза минимальной ингибирующей концентрации тетрациклина этим штаммом по сравнению с дикими штаммами данных микроорганизмов. Обработка мутантного штамма тетрациклином в сочетании с субингибирующей концентрацией серебра восстанавливала минимальную ингибирующую концентрацию антибиотика до уровня штамма дикого типа [23, 24].

Отдельной проблемой является формирование микроорганизмами биопленок на поверхности слизистых оболочек, что существенно снижает эффективность применения как местных, так и системных антимикробных препаратов, а также может приводить к хронизации воспалительного процесса. В статье P.L. Tran et al. за 2019 г. демонстрируется опыт применения коллоидного геля

серебра. Авторы изучали влияние данного геля на жизне-способность различных стрептококков, в частности *S. mutans* и *S. sanguis*, путем определения количества их колониеобразующих единиц (КОЕ) в присутствии и отсутствии тестируемого геля. Влияние геля на способность образовывать биопленки микроорганизмами изучали с помощью сканирующей электронной микроскопии.

После 24 ч инкубации изолятов указанных микроорганизмов на целлюлозных дисках в условиях *in vitro* проводили учет результатов. Целлюлозные диски, которые не подвергались обработке гелем, а также обработанные гелем плацебо продемонстрировали рост бактерий во всех образцах. При этом на дисках, обработанных гелем коллоидного серебра, было обнаружено 100%-ное ингибирование роста микроорганизмов во всех случаях [25].

Помимо антибактериального действия, ионы серебра обладают также противовирусной активностью. В исследовании на клеточных культурах показан противовирусный эффект применения протеината серебра в различных концентрациях, при этом происходило угнетение репродукции вирусов, вызывающих ринотрахеит и вирусную диарею [26, 27].

Одним из важных эффектов ионов серебра является вяжущий эффект. При местном интраназальном применении он проявляется в уплотнении наружного слоя клеток слизистой оболочки. Это сопровождается сужением просвета капилляров и уплотнением их стенок, что обеспечивает хороший сосудосуживающий эффект – уменьшение выпота через стенку капилляров.

Важно отметить, что сосудосуживающий эффект, возникающий при применении протеината серебра, – мягкий и в отличие от альфа-адреномиметиков не вызывает привыкания, эффекта отмены и может применяться продолжительное время.

Помимо этого, формирующаяся за счет неспецифических механизмов на поверхности слизистой оболочки защитная пленка из коагулированных белков и других веществ защищает слизистую от раздражающих агентов, уменьшает боль, снижает секрецию желез и активность ферментов. Это, в свою очередь, обеспечивает хороший противовоспалительный эффект при применении таких препаратов [21, 28, 29].

Интерес к серебру как антимикробному средству возобновился в связи с ростом аллергических осложнений антибактериальной терапии, токсическим действием антибиотиков на внутренние органы и подавлением иммунитета, возникновением грибкового поражения дыхательных путей и дисбактериоза после длительной антибактериальной терапии, а также с появлением большого количества антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Исследования последних лет показывают, что частицы серебра губительны для широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, имеются сообщения о противогрибковой и противовирусной активности серебра [21].

Помимо этого, несколько слов необходимо сказать о двух важных аспектах течения риносинусита на фоне

инфицирования COVID-19 – случаях грибкового суперинфицирования и постназальном затеке, часто возникающим на фоне репродукции коронавирусных патогенов.

В статье N.A. El-Kholy et al. за 2021 г. описываются 36 случаев грибкового инвазивного синусита, развившегося у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19. С помощью микробиологического исследования было установлено, что у 77,8% больных инфекция была вызвана грибами рода *Mucor*, а у 30,6% – *Aspergillus*. При этом отмечается поражение следующих структур: носа и околоносовых пазух – в 100% случаев, орбиты – в 80,6%, структур головного мозга – в 27,8%, твердого неба – в 33,3% [30]. Многие авторы также отмечают актуальность проблемы осложненных грибковых риносинуситов на фоне COVID-19 и в целом обращают внимание на тяжелый характер течения данной патологии [31–33].

Симптом стекания назального секрета по задней стенке глотки (симптом постназального затекания) не имеет однозначных критериев и их трактовки, однако многие пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию, отмечают, что данная симптоматика беспокоит их в течение длительного времени после клинического выздоровления.

Препарат Сиалор, благодаря антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным и вяжущим эффектам, может использоваться как в комплексном лечении при поражении слизистой оболочки полости носа и ОНП на фоне COVID-19, так и в качестве препарата для монотерапии при поствирусном синусите, а также для лечения симптома стекания слизи по задней стенке глотки.

Важно отметить, что за полувековую практику применения раствора протеината серебра в нашей стране не было зафиксировано случаев накопления серебра в организме и развития аргироза [21, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя все вышеизложенное, необходимо отметить, что острые ринит и синусит инфекционной этиологии с самых ранних этапов развития заболевания требуют адекватного медикаментозного лечения. Это во многом определяет дальнейшее течение заболевания. Препарат Сиалор, содержащий протеинат серебра, обладает антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным и вяжущим эффектами, позволяющими добиться хорошего терапевтического эффекта вне зависимости от специфичности этиологически значимого патогена. При развитии хронического риносинусита наблюдается длительно текущий воспалительный процесс, сопровождающийся заложенностью носа, выделением слизи из носа или стеканием по задней стенке. В таких случаях препарат Сиалор эффективен и может применяться длительно.



Поступила / Received 27.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 11.04.2023
Принята в печать / Accepted 11.04.2023

Список литературы / References

- Ali M.Y. Histology of the human nasopharyngeal mucosa. *J Anat.* 1965;99(3):657–672. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5857093>.
- Радчик Е.Ю., Богомильский М.Р., Лаберко Е.Л., Ермилова Н.В. Взаимосвязь возрастных особенностей строения слизистой оболочки полости носа и способов введения препаратов для лечения острого инфекционного ринита у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2012;(4):83–88. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=324§ion=3470>.
Radtsig E.Yu., Bogomilsky M.R., Laberko E.L., Ermilova N.V. The relationship of age-related features of the structure of the nasal mucosa and methods of administration of drugs for the treatment of acute infectious rhinitis in children and adolescents. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=324§ion=3470>.
- Пискунов Г.З., Пискунов С.З. *Клиническая ринология*. М: МИА; 2017. 750 с. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. *Clinical rhinology*. Moscow: MIA; 2017. 750 p. (In Russ.)
- 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>.
- Wang D.Y., Wardani R.S., Singh K., Thanaviratananich S., Vicente G., Xu G. et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*. 2011;49(3):264–271. <https://doi.org/10.4193/rhino10.169>.
- Anand V.K. Epidemiology and Economic Impact of Rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2004;193:3–5. <https://doi.org/10.1177/00034894041130s502>.
- Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Шаграманян 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_usloviyakh.
Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Shagramanyan G.B., Ryabini V.A. Topical treatment of acute rhinosinusitis in outpatient departments. *RMJ*. 2016;(21):1407–1410. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Roly_mestnoy_terapii_v_lechenii_bolnykh_s_ostrym_rinosinusitom_v_ambulatornykh_usloviyakh.
- Turner R.B. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78(6):531–539. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63213-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63213-9).
- 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(3):176–191. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.02172.x>.
- Oskarsson J.P., Halldórsson S. An evaluation of diagnosis and treatment of acute sinusitis at three health care centers. *Laeknabladid.* 2010;96(9):531–535. <https://doi.org/10.17992/bl.2010.09.313>.
- Hoffmans R., Wagemakers A., van Drunen C., Hellings P., Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS ONE*. 2018;13(2):e0192330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192330>.
- 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>.
- Heikkinen T., Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12162-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12162-9).
- Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z. et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177–1179. <https://doi.org/10.1056/nejmc2001737>.
- Alekseenko S., Karpischenko S., Barashkova S. Comparative Analysis of Mucociliary Clearance and Mucosal Morphology Using High-Speed Videomicroscopy in Children With Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2021;35(5):656–663. <https://doi.org/10.1177/1945892420988804>.
- Benninger M.S., Senior B.A. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(11):1175–1179. <https://doi.org/10.1001/archotol.1997.01900110025004>.
- Alharbi S.A., Wainwright M., Alahmadi T.A., Sallieh H.B., Faden A.A., Chinnathambi A. What if Fleming had not discovered penicillin? *Saudi J Biol Sci*. 2014;21(4):289–293. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2013.12.007>.
- Barillo D.J., Marx D.E. Silver in medicine. A brief history BC 335 to present. *Burns*. 2014;40(1):3–8. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.09.009>.
- Ebrahimezhad A., Raei M.J., Manafi Z., Sotoodeh Jahromi A., Ghasemi Y. Ancient and Novel Forms of Silver in Medicine and Biomedicine. *J Adv Med Sci Appl Technol*. 2016;2(1):122–128. <https://doi.org/10.18869/nrip.jamsat.2.1.122>.
- Alexander J.W. History of the Medical Use of Silver. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009;10(1):289–292. <https://doi.org/10.1089/sur.2008.9941>.
- Еремеева К.В., Петрова Е.И., Свистушкин В.М. Протеинат серебра в ЛОР-практике: новое – это хорошо забытое старое? *РМЖ*. 2015;(23):1381–1383. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Proteinat_serebra_v_LOR-praktike_novoe_eto_horoshozabytoe_staroe.
Eremeeva 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.
- Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Товмасын А.С., Горовая Е.В., Вершинина Е.А. Применение местных антимикробных средств в комплексном лечении патологии верхних дыхательных путей. *РМЖ*. 2020;(5):32–36. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Primenenie_mestnykh_antimikrobnkh_sredstv_v_kompleksnom_lechenii_patologii_verhnykh_dyhatelnykh_putey.
Kryukov A.I., Tsarapkin G.Yu., Tovmasyan A.S., Gorovaya E.V., Vershinina E.A. Administration of topical antimicrobial agents in the complex treatment of upper respiratory tract pathology. *RMJ*. 2020;(5):32–42. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Primenenie_mestnykh_antimikrobnkh_sredstv_v_kompleksnom_lechenii_patologii_verhnykh_dyhatelnykh_putey.
- Jung W.K., Koo H.C., Kim K.W., Shin S., Kim S.H., Park Y.H. Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(7):2171–2178. <https://doi.org/10.1128/aem.02001-07>.
- Morones-Ramirez J.R., Winkler J.A., Spina C.S., Collins J.J. Silver enhances antibiotic activity against gram-negative bacteria. *Sci Transl Med*. 2013;5(190):190ra81. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006276>.
- Tran P.L., Luth K., Wang J., Ray C., de Souza A., Mehta D. et al. Efficacy of a silver colloidal gel against selected oral bacteria in vitro. *F1000Res*. 2019;8:267. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17707.1>.
- Fong J., Wood F., Fowler B. A silver coated dressing reduces the incidence of early burn wound cellulitis and associated costs of inpatient treatment: comparative patient care audits. *Burns*. 2005;31(5):562–567. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2004.12.009>.
- Каннер Е.В., Усенко Д.В., Максимов М.Л., Горелова Е.А. Современные подходы к терапии острого ринофарингита у детей. *РМЖ*. 2014;(21):1541. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Sovremennyye_podhody_k_terapii_ostrogo_rinofaringita_u_detey.
Kanner E.V., Usenko D.V., Maksimov M.L., Gorelova E.A. Modern approaches to the treatment of acute nasopharyngitis in children. *RMJ*. 2014;(21):1541. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Sovremennyye_podhody_k_terapii_ostrogo_rinofaringita_u_detey.
- Гуров А.В., Юшкина М.А. Возможности местной терапии гнойно-воспалительных заболеваний полости носа. *РМЖ*. 2017;(6):410–413. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/110/RMJ_06_2017_LOR.pdf#page=20.
Gurov A.V., Yushkina M.A. Possibilities of local therapy of purulent-inflammatory diseases of the nasal cavity. *RMJ*. 2017;(6):410–413. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/110/RMJ_06_2017_LOR.pdf#page=20.
- 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>.
Derbeneva M.L., Guseva A.L. Silver-based drugs in the treatment of inflammatory diseases of the nose. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(15):20–23. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/377>.
- El-Kholy N.A., El-Fattah A.M.A., Khafagy Y.W. Invasive Fungal Sinusitis in Post COVID-19 Patients: A New Clinical Entity. *Laryngoscope*. 2021;131(12):2652–2658. <https://doi.org/10.1002/lary.29632>.
- Ashour M.M., Abdelaziz T.T., Ashour D.M., Askoura A., Saleh M.I., Mahmoud M.S. Imaging spectrum of acute invasive fungal rhino-orbital-cerebral sinusitis in COVID-19 patients: A case series and a review of literature. *J Neuroradiol*. 2021;48(5):319–324. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2021.05.007>.
- Manchanda S., Semalti K., Bhalla A.S., Thakar A., Sikka K., Verma H. Revisiting rhino-orbital-cerebral acute invasive fungal sinusitis in the era of COVID-19: pictorial review. *Emerg Radiol*. 2021;28(6):1063–1072. <https://doi.org/10.1007/s10140-021-01980-9>.
- Guy K., Lelegren M., Shomaker K., Han J., Lam K. Management of complicated acute sinusitis in the setting of concurrent COVID-19. *Am J Otolaryngol*. 2022;43(5):103603. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103603>.
- Lansdown A.B. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol*. 2006;33:17–34. <https://doi.org/10.1159/000093928>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Гуров А.В., Ермолаев А.Г., Дубовая Т.К.

Написание текста – Гуров А.В., Ермолаев А.Г.

Сбор и обработка материала – Мурзаханова З.В., Махмудова Н.Р.

Обзор литературы – Мурзаханова З.В., Махмудова Н.Р., Домбалагян А.Х., Ермолаев А.Г.

Перевод на английский язык – Махмудова Н.Р., Домбалагян А.Х.

Анализ материала – Гуров А.В., Ермолаев А.Г.

Редактирование – Гуров А.В., Дубовая Т.К.

Утверждение окончательного варианта статьи – Гуров А.В., Ермолаев А.Г., Дубовая Т.К.

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander V. Gurov, Aleksandr G. Ermolaev, Tatiana K. Dubovaya

Text development – Alexander V. Gurov, Aleksandr G. Ermolaev

Collection and processing of material – Zulfya V. Murzakhanova, Nailya R. Makhmudova

Literature review – Zulfya V. Murzakhanova, Nailya R. Makhmudova, Apel Kh. Dombalagyan, Aleksandr G. Ermolaev

Translation into English – Nailya R. Makhmudova, Apel Kh. Dombalagyan

Material analysis – Alexander V. Gurov, Aleksandr G. Ermolaev

Editing – Alexander V. Gurov, Tatiana K. Dubovaya

Approval of the final version of the article – Alexander V. Gurov, Aleksandr G. Ermolaev, Tatiana K. Dubovaya

Информация об авторах:

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры оториноларингологии имени академика Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>; alex9999@inbox.ru

Ермолаев Александр Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры биологии имени академика В.Н. Ярыгина педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2642-5173>; ermolaev2009@yandex.ru

Дубовая Татьяна Клеониковна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7936-180X>

Мурзаханова Зульфия Ваизовна, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии имени академика Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7412-6448>; z-u-l-4-i-k@mail.ru

Махмудова Наиля Рамильевна, к.б.н., доцент кафедры биологии имени академика В.Н. Ярыгина педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2614-5091>; makhmudova_nr@mail.ru

Домбалагян Апел Хачикович, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2825-2854>

Information about the authors:

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after Academician B.S. Preobrazhensky Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Senior Researcher, Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>; alex9999@inbox.ru

Aleksandr G. Ermolaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biology named after Academician V.N. Yarygin of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2642-5173>; ermolaev2009@yandex.ru

Tatiana K. Dubovaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7936-180X>

Zulfya V. Murzakhanova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Otorhinolaryngology named after Academician B.S. Preobrazhensky Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7412-6448>; z-u-l-4-i-k@mail.ru

Nailya R. Makhmudova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biology named after Academician V.N. Yarygin of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2614-5091>; makhmudova_nr@mail.ru

Apel Kh. Dombalagyan, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2825-2854>

Эффективность поливалентного антигенного комплекса, включающего лизаты бактерий, в лечении и профилактике риносинуситов на фоне ОРВИ и COVID-19 (клиническое описание)

А.А. Кривопалов^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, Krivopalov@list.ru

С.В. Рязанцев¹, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, professor.ryazantsev@mail.ru

Ю.С. Алексанян¹, <https://orcid.org/0000-0003-3170-6834>, y_aleksanyan@mail.ru

А.И. Глущенко¹, <https://orcid.org/0000-0001-5209-7869>, nocturne4@mail.ru

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

Резюме

Одной из актуальных задач Министерства здравоохранения Российской Федерации, отмеченной в Государственном докладе о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения, является совершенствование и внедрение диагностических и лечебно-профилактических технологий. Прежде всего это касается продолжающегося роста респираторных вирусных инфекций, сезонных эпидемий гриппа, где особое место занимает коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, которые нередко вызывают различные оториноларингологические осложнения: острый и обострения хронического тонзиллофарингита, риносинусита, туботита, гнойного среднего отита. В терапии бактериального синусита в соответствии с клиническими рекомендациями применяются интраназальные кортикостероиды, элиминационная терапия, фитопрепараты, антибактериальные препараты. В связи с периодом пандемии SARS-CoV-2 значительная часть пациентов принимала большие дозы антибактериальных препаратов, что вызвало рост резистентности микроорганизмов к ним. Поэтому возможно применение иммуностимулирующих препаратов, которые стимулируют клеточное и гуморальное звено иммунитета, способствуют развитию специфического иммунного ответа и активизируют факторы неспецифической защиты, такие как лизоцим, муцин, лактоферрин, и нормализуют мукоцилиарный клиренс. Как правило, идентификация вирусного агента проводится при тяжелом клиническом течении заболевания или осложнениях со стороны лор-органов и др., а использование в комплексной терапии иммуностимулирующих средств необходимо в возможно ранние сроки заболевания. В этом контексте оправдано применение иммуностимуляторов, содержащих поливалентные антигенные комплексы, в том числе лизаты бактерий – наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций. Предпочтительно в этих случаях использовать лизаты бактерий, полученных путем механического разрушения бактериальных клеток, поскольку они обладают более выраженным неспецифическим иммуностимулирующим и специфическим вакцинирующим действием.

Ключевые слова: респираторная инфекция, инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, новая коронавирусная инфекция, бактериальные лизаты, Исмиген®

Для цитирования: Кривопалов А.А., Рязанцев С.В., Алексанян Ю.С., Глущенко А.И. Эффективность поливалентного антигенного комплекса, включающего лизаты бактерий, в лечении и профилактике риносинуситов на фоне ОРВИ и COVID-19 (клиническое описание). *Медицинский совет*. 2023;17(7):52–62. <https://doi.org/10.21518/ms2022-047>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of a polyvalent antigenic complex including bacterial lysates in the treatment and prevention of rhinosinusitis against the background of acute respiratory viral infections and COVID-19 (clinical description)

Aleksandr A. Krivopalov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, Krivopalov@list.ru

Sergey V. Ryazantsev¹, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, professor.ryazantsev@mail.ru

Yuri S. Aleksanian¹, <https://orcid.org/0000-0003-3170-6834>, y_aleksanyan@mail.ru

Alexandra I. Glyshchenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-5209-7869>, nocturne4@mail.ru

¹ Saint Petersburg 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

Abstract

One of the urgent tasks of the Ministry of Health of the Russian Federation, noted in the State report on the state of sanitary and epidemiological welfare of the population, is the improvement and implementation of diagnostic and treatment and prevention technologies. First of all, this concerns the continued growth of respiratory viral infections, seasonal influenza epidemics, where SARS-CoV-2 coronavirus infection occupies a special place, which often cause various otorhinolaryngological complications – acute and exacerbations of chronic tonsillopharyngitis, rhinosinusitis, tubotitis, purulent otitis media. In the treatment of bacterial sinusitis, in accordance with clinical recommendations, intranasal corticosteroids, elimination therapy, herbal remedies, and antibacterial drugs are used. Due to the period of the SARS-CoV-2 pandemic, a significant proportion of patients took large doses of antibacterial drugs, which caused an increase in the resistance of microorganisms to them. In this regard, it is possible to use immunostimulating drugs that stimulate cellular and humoral immunity, promote the development of a specific immune response and activate nonspecific defense factors such as lysozyme, mucin, lactoferrin and normalize mucociliary clearance. As a rule, the identification of a viral agent is carried out in case of a severe clinical course of the disease or complications from the ORL and other organs, and the use of immunostimulating agents in complex therapy is necessary at the earliest possible time of the disease. In this context, the use of immunostimulants containing polyvalent antigenic complexes, including bacterial lysates, the most common pathogens of respiratory infections, is justified. It is preferable in these cases to use lysates of bacteria obtained by mechanical destruction of bacterial cells, since they have a more pronounced non-specific immunostimulatory and specific vaccinating effect.

Keywords: respiratory infection, infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract, new coronavirus infection, bacterial lysates, Ismigen®

For citation: Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Aleksanian Yu.S., Glyshchenko A.I. The effectiveness of a polyvalent antigenic complex including bacterial lysates in the treatment and prevention of rhinosinusitis against the background of acute respiratory viral infections and COVID-19 (clinical description). *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):52–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-047>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Концептуальной задачей Правительства и Министерства здравоохранения Российской Федерации является сохранение здоровья населения страны. Особый акцент на указанную проблему был сделан в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 г.», где основной задачей обозначено наиболее раннее выявление заболеваний, использование высокотехнологических возможностей диагностики, прогрессивных лечебных и профилактических технологий. Среди всех социально значимых заболеваний большее внимание уделено острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), сезонным эпидемиям гриппа, новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Так, например, по ежегодным статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мировом масштабе число переболевших и заболевших ОРВИ и гриппом достигает более 100 млн чел. в год [1]. По мнению экспертов, заболеваемость ОРВИ и гриппом за последние годы имеет тенденцию не только к росту, но и к увеличению осложнений, в том числе со стороны лор-органов [2]. Несомненно, ОРВИ находятся на первом месте среди всех болезней человека, составляя до 90% всей инфекционной патологии, имеющую ошутимую медико-социальную значимость и наносят огромный экономический ущерб стране [3–6].

К большому сожалению, за последние два года к привычным для нас проблемам ОРВИ и сезонным

эпидемиям гриппа добавилась заболеваемость впервые выявленными геновариантами вируса SARS-CoV-2 (омикрон, стелс-омикрон и т. д.), которая приводит к дополнительным затратам бюджетных средств на социальные выплаты, лечение и реабилитацию пациентов. В то же время продолжающийся рост заболеваемости ОРВИ, гриппом и коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, проявляющейся новыми геновариантами, сопровождается различными бактериальными и другими оториноларингологическими осложнениями: острыми и обострениями хронических тонзиллофарингитов, риносинуситов, тубоотитов, гнойными средними отитами и осложнениями со стороны других органов и систем (бронхи, легкие, почки, сердце, суставы) [7–14]. Все это в конечном счете значительно влияет на качество жизни и делает респираторные инфекции потенциально опасными для жизни пациентов.

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ИММУНИТЕТ

В осенне-зимний сезон повышена заболеваемость ОРВИ и гриппом. Наиболее тяжелое течение наблюдается при гриппе H_1N_1 , H_3N_2 , аденовирусной инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом парагриппа 3-го типа. По данным ВОЗ, летальные исходы при гриппе возникают в 6% случаев, а в 60% связаны с вирусно-бактериальными респираторными заболеваниями и их осложнениями на другие органы и системы.

Возбудителями гриппа являются РНК-содержащие вирусы семейства Orthomyxoviridae, в котором выделяют 3 рода *Influenzavirus* – А, В, С. Вирус гриппа А способен изменять свою поверхностную структуру за счет изменчивости поверхностных белков гемагглютинаина (Н) и нейраминидазы (N). Возможны точечные изменения белков (дрейф) или полная замена какого-либо поверхностного белка на новый (шифт). В результате иммунная система человека не способна адаптироваться и вырабатывать дифференцированный иммунный ответ. Вирус гриппа В мало и плавно изменяется, давая возможность иммунитету человека формировать хороший иммунный ответ. Вирус гриппа С часто протекает бессимптомно или в легкой форме.

Клиническое течение ОРВИ и гриппа может быть различным и зависит от возбудителя, первичного состояния иммунной системы человека, возрастного фактора и сопутствующей патологии. Наблюдается 3 основных синдрома: интоксикационный, катаральный и геморрагический. Развитие симптоматики ОРВИ, гриппа и SARS-CoV-2 напрямую зависит от активности факторов врожденного иммунитета, скорости активации специфических иммунных реакций. Возможно возникновение патологической повышенной локальной воспалительной реакции, приводящей к массивному повреждению тканей и органов с развитием вирусемии и полиорганной недостаточности [15–19].

Основными мишенями, играющими ключевую роль в патогенезе развития инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, являются эпителиоциты, расположенные в верхних дыхательных путях (ВДП) и имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2), с которыми взаимодействует вирусный S-протеин (Spike-белок). Более того, недавнее исследование определило восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 как результат сочетания генетических вариаций SARS-CoV-2 и генетики хозяина [20]. Это означает, что различные генетические варианты вирусного S-белка с разной силой связываются с вариантами АПФ2, и это может играть определенную роль в тяжести инфекции. Кроме того, показана отрицательная корреляция между экспрессией АПФ2 и уровнями цитокинов, связанных с воспалением 2-го типа, включая интерлейкин (IL) 4, IL-5 и IL-13, в эпителиальных клетках дыхательных путей, а также подавляющее влияние стимуляции IL-13 на экспрессию АПФ2 в эпителиальных клетках носа и бронхов, культивируемых с помощью метода взаимодействия «воздух – жидкость». Все эти данные свидетельствуют о том, что усиление воспаления 2-го типа снижает экспрессию эпителием дыхательных путей АПФ2 в качестве потенциального механизма, с помощью которого воспаление 2-го типа может быть ответственно за предполагаемый защитный эффект, и может объяснить менее тяжелый исход инфекции COVID-19 [21–24].

В то же время и новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 во всех ее модификациях, сезонная гриппозная инфекция и часть отдельных острых вирусных инфекций приводят к цитокиновому дисбалансу, проявляющемуся увеличением количества цитокинов, особенно

провоспалительных, что сочетается с уменьшением количества Т-лимфоцитов. Резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов при ОРВИ, коронавирусной и гриппозной инфекции связано с пироптозом – быстрой репликацией вируса в клетке с массивным высвобождением медиаторов воспаления, приводящее к клеточной гибели. Цитокины, продуцируемые при данных инфекциях, вызывают дисфункцию Т-лимфоцитов, нарушают их взаимодействие с дендритными клетками, макрофагами. Кроме того, все эти вирусные инфекции часто сопровождаются лейкопенией и лимфопенией, связанной с прямым повреждающим действием вируса на лимфоциты и перераспределением клеток за счет хемотаксиса. Происходит снижение количества В-лимфоцитов, связанное с дефицитом иммуноглобулинов и недостаточной активацией механизмов специфического иммунитета. Данные изменения в организме человека могут сохраняться в течение длительного времени с момента выздоровления. При этом развивается вторичное иммунодефицитное состояние, и возникает риск повышения вирусных свойств не только патогенных, но и условно-патогенных микроорганизмов слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и риск микозной суперинфекции. Особенно ярко это выражено в детской популяции, где наблюдается резкий скачок обострений хронических риносинуситов, аденоидитов, тонзиллофарингитов. Рецидивирующее течение последних приводит к тубарным дисфункциям, вследствие чего повышается риск развития острых форм средних отитов с переходом в хронические. Вовлечение в воспалительный процесс костных структур среднего уха, как правило, заканчивается развитием кариеса височной кости, холестеатомой, а произошедшие конформации и ремоделирование костных структур и мукоперисто приводят к хирургическим вмешательствам [25–33]. Все это вызывает значительное нарушение местного и общего иммунного ответа, присоединение патогенной бактериальной флоры с развитием острого синусита и других воспалительных заболеваний и, как следствие, снижение качества жизни пациентов.

Слизистая оболочка полости носа и околоносовых пазух выполняет защитную функцию, оказывая разностороннюю сопротивляемость негативным внешним воздействиям окружающей среды. При дыхании через нос около 80–85% микроорганизмов, находящихся в воздухе, оседает на слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух. Одними из основных факторов защиты является мукоцилиарный клиренс и местный иммунитет слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Местный специфический иммунитет слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух состоит из гуморального и клеточного звена. Гуморальная часть иммунитета представлена парагандулярными плазматическими клетками, которые вырабатывают IgA, IgM, IgG. Железы собственной пластинки слизистой оболочки абсорбируют иммуноглобулины и выделяют их в качестве секреторных антител на поверхность эпителия. Клеточное звено представлено нейтрофилами, базофилами, эозинофилами, макрофагами, тучными клетками и Т- и В-лимфоцитами.

При развитии воспалительной реакции происходит высвобождение биологически активных веществ и медиаторов воспаления. Сначала происходит активация врожденного неспецифического, а затем приобретенного адаптивного иммунитета. Вирусное и бактериальное воздействие на слизистые оболочки сопровождается вазодилатацией и усилением проницаемости мелких сосудов. Это приводит к выраженному отеку слизистой оболочки полости носа, изменению качества и количества секрета бокаловидных клеток, тем самым нарушая мукоцилиарный транспорт. Продуцируются провоспалительные цитокины (IL-1 и др.), как результат, наблюдается развитие общих симптомов воспаления. При контакте с вирусной инфекцией возникает эпителиит, сопровождающийся отеком слизистой оболочки и нарушением мукоцилиарного клиренса, что приводит к обструкции соустьев околоносовых пазух, стагнации секрета бокаловидных клеток и гипоксии слизистой оболочки [34–45]. Все эти процессы являются благоприятными факторами для формирования биопленок, что приводит к развитию бактериального осложнения в виде острого, рецидивирующего или хронического инфекционно-воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах. По данным большого количества исследований, в развитии воспалительного процесса в околоносовых пазухах большое значение имеет присоединение бактериальной инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* (до 70–75% случаев) [46–49].

Поэтому в условиях высокой заболеваемости сезонными и эпидемическими респираторными вирусами и изменений состояния иммунного ответа населения после COVID-19 особенно актуально применение лекарственных препаратов, способствующих снижению частоты бактериальных осложнений ОРВИ.

ЛЕЧЕНИЕ СИНУСИТОВ

В соответствии с клиническими рекомендациями консервативная терапия острого и хронического бактериального синусита направлена на разрешение воспалительного процесса, удаление патогенной микрофлоры, восстановление функции соустьев пазух, нормализацию мукоцилиарного клиренса, восстановление местного и общего иммунитета. В терапии бактериального синусита согласно клиническим рекомендациям применяются интраназальные кортикостероиды, элиминационная терапия, фитопрепараты, антибактериальные препараты. В связи с периодом пандемии SARS-CoV-2 значительная часть пациентов принимала большие дозы антибактериальных препаратов, что вызвало рост резистентности микроорганизмов к ним. Поэтому целесообразно применение иммуностимулирующих препаратов, которые влияют на клеточное и гуморальное звено иммунитета, способствуют развитию специфического иммунного ответа, активизируют факторы неспецифической защиты, такие как лизоцим, муцин, лактоферрин, и нормализуют мукоцилиарный клиренс. Благодаря этому иммуностимулирующие препараты

способствуют эрадикации патогенной микрофлоры, уменьшают длительность антибиотикотерапии, снижают частоту острых и предотвращают рецидивы хронических заболеваний полости носа и околоносовых пазух [45–49]. Иммуностимулирующие препараты подразделяют на 6 основных групп: микробные, тимические, костномозговые, цитокины, нуклеиновые кислоты и химические.

К иммуностимулирующим средствам микробного происхождения относятся бактериальные лизаты. Существует несколько поколений препаратов микробного происхождения. Первое поколение – это липополисахарид, выделенный из бактерий *Salmonella typhi* (пирогенал) и высокополимерный липополисахаридный комплекс, выделенный из микроорганизма *Bacterium prodigiosum* (продигиозан), которые мало применяются в настоящее время в связи с выраженностью побочных эффектов. Второе поколение – это лизаты бактерий. Третье поколение – это глюкозаминилмурамил с присоединением синтетического дипептида L-аланил-D-изоглутамин.

Клинические исследования эффективности применения бактериальных лизатов впервые были проведены на рубеже XIX–XX вв. Бактериальные лизаты состоят из смеси антигенов инактивированных бактерий. Они получены в результате механического или химического лизиса с последующей лиофилизацией. Химический лизис основан на разрушении клеточной стенки бактериальной клетки химическим веществом с последующей денатурацией клеточных структур, что может приводить к снижению иммуногенности препарата. Механический лизис может быть более предпочтительным, так как разрушение клеточной стенки проводится под воздействием высокого давления с сохранением крупнодисперсных антигенов, повышая иммуногенный потенциал препарата и тем самым положительно влияя на специфический и неспецифический иммунный ответ [50–52].

Под воздействием бактериальных лизатов происходит активация врожденного иммунитета за счет распознавания молекул универсальной патогенности [53, 54] иммунными клетками слизистой, в том числе дендритными клетками, которые затем мигрируют в лимфатические узлы и кровоток и запускают каскад иммунных реакций [51]. В результате происходит активация врожденного неспецифического и адаптивного иммунного ответа: дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов, секреция IgA, синтез опсонизирующих иммуноглобулинов непосредственно против бактерий, лизаты которых входят в состав бактериального лизата. Также бактериальные лизаты повышают продукцию противовирусных цитокинов, включая интерферон γ , активируют хемотаксис нейтрофилов, модулируют соотношение Th_1/Th_2 [52]. Под воздействием бактериальных лизатов происходит повышение функциональной активности фагоцитирующих клеток, увеличение количества натуральных киллеров и CD24⁺/CD27⁺- и CD25⁺-клеток. Повышается продукция IL-2, IL-10, IL-12 и интерферона γ . В большей степени увеличение синтеза антител происходит в системе местного иммунитета [53]. Таким образом, применение бактериальных лизатов активно влияет на все звенья иммунитета

и приводит к улучшению клинической картины заболевания. Важное значение имеет путь введения бактериального лизата. При заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей предпочтение отдается сублингвальному препарату, так как при этом возможна максимальная индукция специфических иммуноглобулинов А [54]. Основные вопросы терапии поствирусных оториноларингологических осложнений входят в рабочие программы специалитета и преподаются на курсах повышения квалификации оториноларингологов, студентам, ординаторам, аспирантам [55].

Единственным доступным в России бактериальным лизатом, который обладает местным и системным действием [56] и может применяться в комплексной терапии острых и обострений хронических синуситов, является поливалентный механический бактериальный лизат Исмиген®. В его состав входят лизаты наиболее частых возбудителей респираторных инфекций: *S. pneumoniae* (серотипы: TY1, TY2, TY3, TY5, TY8, TY47), *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *H. influenzae b*, *Neisseria catarrhalis*. Препарат Исмиген® представлен таблетками для сублингвального приема 1 раз в день. Для лечения острых и подострых инфекций дыхательных путей, включая осложнения после гриппа (в составе комбинированной терапии), рекомендован прием по 1 таблетке препарата Исмиген® 1 раз в день до исчезновения симптомов (не менее 10 дней). Для снижения частоты рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей, а также профилактики обострений хронического бронхита – по 1 таблетке в день 10 дней, 3 цикла по 10 дней с 20-дневными интервалами между ними. Прием препарата Исмиген® необходимо осуществлять натошак¹. Лицензионные права: Lallemand Pharma, AG (Швейцария), произведено Bruschettini, S.r.L. (Италия); представитель: ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия).

Итальянскими учеными D. Tricarico et al. в 2004 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, демонстрирующие высокую эффективность механического бактериального лизата Исмиген® при рецидивирующих инфекциях ВДП у взрослых [57]. Препарат применялся по 1 таблетке в сутки 10 дней, 3 цикла с перерывами 20 дней между ними. В результате количество инфекций ВДП в течение 6 мес. исследования было статистически значимо ниже в группе, получавшей Исмиген®, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Исмиген® снижал частоту рецидивов инфекций ВДП в 4,4 раза по сравнению с плацебо. Кроме того, в группе, получавшей Исмиген®, было обнаружено статистически значимое увеличение содержания иммуноглобулинов сыворотки (IgG +35%; IgM +886%; IgA +80%) и слюны (IgA +110%) по сравнению с исходными данными, тогда как в группе, получавшей плацебо, значимых различий не было [57].

Полученные клинические результаты соответствуют результатам открытого рандомизированного контролируемого исследования 2005 г. А. Macchi et al. с участием 114 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет. Критерием включения в исследование являлось наличие не менее 4 эпизодов заболеваний ВДП за предшествующий год (были включены пациенты с рецидивирующими ринитами, фарингитами, отитами, тонзиллитами, ларингитами). Пациенты были разделены на 3 группы для получения поливалентного механического бактериального лизата Исмиген®, химического бактериального лизата в форме капсул для перорального применения или отсутствия лечения (группа контроля). Бактериальные лизаты назначались 1 раз в день в течение 10 дней, 3 цикла с интервалами 20 дней между ними. Пациентов наблюдали в течение 6 мес. Главной целью исследования было доказать уменьшение количества эпизодов инфекционных заболеваний. В результате выявлено, что среднее количество эпизодов респираторных инфекций ВДП в расчете на 1 пациента в период лечения в группе исследования составило 0,34, что статистически значимо отличалось от того же показателя в группе, получавшей химический бактериальный лизат, – 1,00 [58].

Препарат Исмиген® начинает действовать на уровне слизистой ротовой полости – области входных ворот респираторных инфекций. Входящие в состав препарата антигены распознаются и захватываются дендритными клетками. Созревшие дендритные клетки мигрируют к периферическим лимфоузлам, где играют роль антиген-презентирующих клеток В- и Т-лимфоцитов. Т-клетки под воздействием антигенов дифференцируются в Т-хелперы, которые способствуют созреванию и пролиферации лимфоцитов в плазмочиты. Секретируемые последними специфические иммуноглобулины и sIgA способствуют уничтожению патогенной бактериальной флоры на всей поверхности слизистой оболочки ВДП. Кроме того, усиливается фагоцитоз гранулоцитами патогенных микроорганизмов и уничтожение NK-клетками пораженных вирусом клеток. Таким образом, Исмиген® положительно влияет на врожденный и адаптивный иммунитет [59].

В Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте уха, горла, носа и речи проведено клиническое наблюдение для оценки эффективности комплексной терапии пациентов с впервые выявленным острым гнойным синуситом и острым гнойным синуситом с рецидивирующим течением после перенесенных ОРВИ и SARS-CoV-2, включающей в том числе препарат Исмиген®. Также оценивался уровень комплаентности пациентов к назначенной терапии.

Объектом наблюдения стали пациенты с респираторными вирусными инфекционными заболеваниями, обратившиеся к врачу-оториноларингологу поликлиники Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи за осенний период 2022 г., трудоспособного возраста старше 18 лет.

В процессе постановки диагноза и лечения за основу брали последние клинические рекомендации, утвержденные в 2021 г. Министерством здравоохранения РФ.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Исмиген. Номер регистрации ЛП-002210, дата регистрации 30.08.2013. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a1b38069-54bc-48b7-a856-f1b15018c37.

Консервативное лечение после верификации диагноза было направлено на разрешение воспалительного процесса посредством эрадикации возбудителя, назначения элиминационно-ирригационной терапии, противоконгестивных альфа-адреномиметиков пролонгированного действия, топических интраназальных кортикостероидов и т. д. Для более раннего достижения противовоспалительного эффекта, восстановления функции соустьев пазух, нормализации мукоцилиарного клиренса, стабилизации местного и общего иммунного дисбаланса был использован препарат Исмиген® сублингвально по 1 таблетке 1 раз в день натошак в течение 10 дней. В назначении указанного препарата руководствовались официальной инструкцией лекарственного препарата Исмиген® (Ismigen)², согласно которой препарат в том числе можно применять одновременно с другими лекарственными препаратами, предназначенными для лечения острых и хронических респираторных заболеваний. Наблюдения проводились в рамках реальной клинической практики, поэтому специфические исследования иммунологического статуса не проводились.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент Б., 34 года, перенес ОРВИ легкой степени тяжести в октябре 2022 г., сопровождающуюся ринореей, болями в горле без повышения температуры тела. За медицинской помощью не обращался, принимал обильное питье, применял промывание полости носа физиологическим раствором, деконгестанты перед сном. Через 5 дней отметил ухудшение состояния. Обратился на амбулаторный прием к врачу-оториноларингологу с жалобами на продолжительную заложенность носа, давящую боль в области корня носа, гипосмию, головные боли в области лба, слизистогнойные выделения из носа и носоглотки, слабость. В анамнезе перенесенная коронавирусная инфекция в августе 2022 г. ПЦР РНК SARS-CoV-2 в биоматериале назального секрета не обнаружено.

При осмотре: температура тела 37,2 °С. Общее состояние удовлетворительное. Лор-статус: форма наружного носа не изменена, пальпация и перкуссия наружного носа безболезненная, пальпация области проекции лобных пазух болезненная, больше справа. При передней риноскопии: в преддверии носа умеренное количество слизистогнойного отделяемого, слизистая оболочка полости носа гиперемизированная, умеренно отечная, средние носовые раковины отечные, при анемизации сокращаются, слизистогнойное отделяемое из-под средней носовой раковины с двух сторон в умеренном количестве. Перегородка носа незначительно смещена вправо. Дыхание значительно затруднено. При мезофарингоскопии: мягкое небо симметрично, слизистая оболочка мягкого языка, мягкого неба, передних и задних небных дужек розовая, задняя стенка инъецированная, затеки слизистогнойного отделяемого

в умеренном количестве, небные миндалины не увеличены, в лакунах патологического отделяемого нет. Отоскопия: без патологических изменений. На рентгенограмме околоносовых пазух горизонтальный уровень жидкости в лобных пазухах с двух сторон, затемнение клеток решетчатого лабиринта с двух сторон, выраженное пристеночное утолщение слизистой оболочки левой верхнечелюстной пазухи (рис. 1А). В клиническом анализе крови: эритроциты – $4,8 \times 10^{12}$, тромбоциты – 280×10^9 , лейкоциты – $10,7 \times 10^9$, эритроциты – 1, белок – 0, палочкоядерные (п/я) – 11, сегментоядерные (с/я) – 60, лейкоциты – 19, моноциты – 9, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 36 мм/ч. Согласно клиническим рекомендациям, в качестве антибактериального препарата первой линии назначен амоксициллин + клавулановая кислота 875 мг + 125 мг 2 раза в день курсом 7 дней, сосудосуживающий спрей (оксиметазолина гидрохлорид 11,25 мкг) в нос 3 раза в день, промывание носа изотоническим раствором морской воды 2 раза в день. В качестве препарата, обладающего неспецифическим иммуностимулирующим и специфическим вакцинирующим действием [57], был назначен Исмиген®, таблетки сублингвальные, по 1 таблетке 1 раз в день натошак курсом 10 дней. Мотивацией выбора именно этого препарата послужило то, что Исмиген, в отличие от других лекарственных средств бактериального происхождения, содержит в составе лизаты, полученные путем механического, а не химического разрушения бактериальных клеток [60], что может способствовать большей иммуногенности [52].

После проведенного лечения уже на 7-е сутки на повторном приеме пациент отмечал улучшение общего состояния, исчезновение слабости, восстановление носового дыхания.

Лор-осмотр: слизистая полости носа розового цвета, незначительно отечная, небольшое количество слизистогнойного отделяемого в нижнем носовом ходу, пальпация и перкуссия в околоносовых пазухах носа (ОПН) безболезненна. Показатели общего анализа и биохимические показатели крови значительно улучшились. На контрольной рентгенограмме околоносовых пазух (рис. 1Б) отмечается положительная динамика по сравнению с первым снимком (рис. 1А), пневматизация лобных пазух восстановлена. Горизонтального уровня нет. На рис. 1 представлены рентгенограммы до лечения и на 7-й день после лечения.

Пациент продемонстрировал высокую комплаентность проводимой комбинированной терапии.

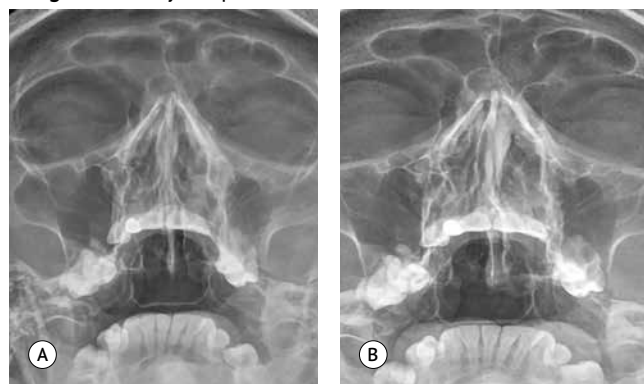
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациентка Е., 48 лет, обратилась на амбулаторный прием к врачу-оториноларингологу с жалобами на заложенность носа, головные боли, боль в области проекции верхнечелюстных пазух, слизистогнойное отделяемое из носа. Из анамнеза известно, что пациента перенесла ОРВИ в октябре 2022 г. Через 2 нед. после переохлаждения появились выделения из носа, боль в горле, сухой кашель, повышение температуры тела до 37,4 °С.

² Государственный реестр лекарственных средств. Исмиген. Номер регистрации ЛП-002210, дата регистрации 30.08.2013. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a1b38069-54bc-48b7-a856-f1b15018c37.

● **Рисунок 1.** Рентгенограммы пациента Б.

● **Figure 1.** X-rays of patient B.



А – 1-й день лечения; В – 7-е сутки лечения.

За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные препараты 2–3 раза в день в течение 5 дней, проводила щелочные ингаляции, масляные капли в нос. Через 6 дней после начала заболевания появилось усиление заложенности носа, головных болей и нарастание боли в области проекции левой верхнечелюстной пазухи. Кроме того, из анамнеза выяснилось, что пациентка за последний год переболела пять раз острыми синуситами, имеется аллергическая реакция на новокаин (сыпь, зуд), в детском возрасте перенесла двустороннюю тонзилэктомию. Пациентке выставлен диагноз «рецидивирующий острый синусит». Основанием постановки такого диагноза явились регламентирующие положения в клинических рекомендациях, где рецидивирующая форма острого синусита выделяется по основным критериям, наличие в анамнезе в течение последнего года 4 и более эпизодов острого синусита, при этом периоды между обострениями (когда симптомы заболевания отсутствуют и лечение не проводится) должны длиться не менее 8 нед.

На момент осмотра температура тела 37,5 °С, общее состояние удовлетворительное. Лор-статус: форма наружного носа не изменена, пальпация и перкуссия наружного носа безболезненная, пальпация области проекции верхнечелюстных пазух болезненная слева. При передней риноскопии: преддверие носа свободное, слизистая оболочка полости носа гиперемированная, умеренно отечная, небольшое количество слизисто-гнойного отделяемого в нижнем носовом ходе, средние носовые раковины отечные, при анемизации сокращаются хорошо, густое гнойное отделяемое из-под средней носовой раковины слева в умеренном количестве. Перегородка носа по средней линии. Дыхание умеренно затруднено. При мезофарингоскопии: мягкое небо симметрично, слизистая оболочка малого язычка, мягкого неба, передних и задних небных дужек розовая, задняя стенка розовая, затеков нет, миндаликовые ниши чистые. Отоскопия: без патологических изменений. На рентгенограмме околоносовых пазух затемнение клеток решетчатого лабиринта с двух сторон, отечность слизистой оболочки верхнечелюстных пазух с двух сторон, слева патологический секрет, незначительное снижение пневматизации лобных пазух (рис. 2А). В клиническом анализе крови

эритроциты – $5,1 \times 10^{12}$, тромбоциты – 240×10^9 , лейкоциты – $11,1 \times 10^9$, эритроциты – 0, белок – 0, п/я – 11, с/я – 61, лейкоциты – 19, моноциты – 9, СОЭ – 28 мм/ч.

Также как и в предыдущем случае, назначено лечение: амоксициллин + клавулановая кислота 875 мг + 125 мг 2 раза в день 7 дней, сосудосуживающий спрей в нос 3 раза в день, промывание носа изотоническим раствором морской воды 2 раза в день. Лечение дополнено назначением сублингвальных таблеток Исмиген® по 1 таблетке 1 раз в день натощак 10 дней.

При повторном осмотре на 10-е сутки пациентка отмечает значительное улучшение общего состояния, отсутствие головной боли, нормализацию температуры тела, восстановление носового дыхания. Показатели общего анализа и биохимические показатели крови улучшились. Лор-осмотр: слизистая полости носа розового цвета, незначительно отечная, небольшое количество слизистого отделяемого в нижнем носовом ходе, пальпация и перкуссия в ОПН безболезненна. На момент осмотра (10-й день от начала лечения) жалоб активно не предъявляет. Носовое дыхание восстанавливается. Головных болей нет. Объективно: пирамида носа по средней линии, общий носовой ход свободный, широкий, слизистая оболочка носа розовая, блестящая. В носовых ходах физиологичное количество слизи. На контрольной рентгенограмме околоносовых пазух (рис. 2В) отмечается положительная динамика по сравнению с первым снимком (рис. 2А), незначительное снижение пневматизации верхнечелюстных пазух за счет пристеночного отека, горизонтального уровня нет. На контрольной рентгенограмме ОПН (рис. 2В) визуализируется восстановление пневматизации околоносовых пазух, расширение просвета обеих гайморовых пазух за счет уменьшения пристеночного отека и отсутствия горизонтального уровня жидкости слева.

Пациентка продемонстрировала высокую комплаентность проводимой комбинированной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Таким образом, приведенный краткий обзор и клинические наблюдения обосновывают целесообразность широкого применения препарата Исмиген® в комплексной терапии острых и обострении хронических воспалительных

● **Рисунок 2.** Рентгенограммы пациентки Е.

● **Figure 2.** X-rays of patient E.



А – 1-й день лечения; В – 10-е сутки лечения.

процессов лор-органов на любой фазе развития заболевания. Полученные данные показали преимущество применения комбинированной терапии с включением препарата Исмиген® у пациентов при неосложненном течении острой бактериальной инфекции, в том числе после SARS-CoV-2. Отсутствие распространения инфекционного процесса подтверждено объективными методами диагностики и расценивается как эффективность данного препарата в 1-й линии лечения. Следует отметить, что согласно действующим клиническим рекомендациям по консервативной терапии острого и хронического бактериального синусита разрешение воспалительного процесса с лизисом возбудителей и восстановлением местного иммунитета является одной из важных и значимых задач медикаментозной терапии данного заболевания.

Нами отмечена отличная переносимость препарата Исмиген®: в описанных клинических случаях не было зафиксировано побочных эффектов, связанных с приемом препарата, что согласуется с данными предыдущих исследований.

Как показывают данные практического опыта и клинических наблюдений, полученные в более ранние сроки, положительные результаты лечения, отсутствие зафиксированных врачом побочных эффектов, легкая переносимость и удобство применения обеспечивают большую приверженность терапии острого и обострения хронического синусита с использованием препарата

Исмиген®. С профилактической целью показана монотерапия препаратом Исмиген® с комбинированной схемой применения (таблетки подъязычные).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата Исмиген®, включенного в стандартную терапию острого и обострений хронического синусита у пациентов, перенесших ОРВИ, грипп, SARS-CoV-2, показало свою эффективность, которая заключалась в меньшей продолжительности клинических проявлений и более быстром выздоровлении, когда единственным симптомом сохранялось скудное слизистое отделяемое из носовых ходов в динамике наблюдения. Пациенты продемонстрировали высокую приверженность проводимой комбинированной терапии.

Полученные результаты клинических наблюдений позволяют предположить, что использование в комплексной терапии препарата Исмиген® может минимизировать вероятность развития у пациента осложнений со стороны лор-органов, перехода острого или рецидивирующего эпизода синусита в тяжелые формы заболевания и в определенной мере избежать инвазивных методов лечения (пункция верхнечелюстных пазух).



Поступила / Received 12.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2023

Принята в печать / Accepted 23.03.2023

Список литературы / References

1. Stachler R.J., Francis D.O., Schwartz S.R., Damask C.C., Digoy G.P., Krouse H.J. et al. Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(Suppl. 1):S1–S42. <https://doi.org/10.1177/0194599817751030>.
2. Белан Э.Б., Садчикова Т.П. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальный взгляд на проблему и современный подход к лечению. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;(11):60–64. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_aktualnyy_vzglyad_na_problemu_i_sovremennyy_podhod_k_lecheniyu/.
Belan E.B., Sadchikova T.P. Acute respiratory viral infections: an actual look at the problem and a modern approach to treatment. *RMJ. Medical Review.* 2018;(11):60–64. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_aktualnyy_vzglyad_na_problemu_i_sovremennyy_podhod_k_lecheniyu/.
3. 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>.
Shisheva A.K., Korkmazov M.Yu. Socio-economic aspects of optimizing hospital care for patients with pathology of the nose and paranasal sinuses in a large industrial city. *Vestnik Yuzhno-Uralskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Obrazovanie, Zdravookhraneniye, Fizicheskaya Kultura.* 2011;(26):62–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
4. Селькова Е.П., Оганесян А.С., Гудова Н.В., Ермилова Н.В. Комплексный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;(3):10–12. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Kompleksnyy_podhod_k_terapii_ostrykh_respiratornykh_virusnykh_infektsiy/.
Selkova E.P., Oganesyanyan A.S., Gudova N.V., Ermilova N.V. An integrated approach to the treatment of acute respiratory viral infections. *RMJ. Medical Review.* 2019;(3):10–12. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Kompleksnyy_podhod_k_terapii_ostrykh_respiratornykh_virusnykh_infektsiy/.
5. Karimi M., Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics.* 2016;34(7):645–649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>.
6. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Коркмазов А.М., Корнова Н.В., Белошангин А.С. Лечение и профилактика различных форм ларингита на фоне острых респираторных инфекций. *Медицинский совет.* 2022;(8):79–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>.
Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Korkmazov A.M., Kornova N.V., Beloshangin A.S. Treatment and prevention of various forms of laryngitis on the background of acute respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(8):79–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>.
7. 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 (ОРВИ): клинические рекомендации. М.; 2020. 35 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2.
Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatchenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. *Acute respiratory viral infection (ARVI): clinical guidelines.* Moscow; 2020. 35 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2.
8. 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>.
Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Panchenko P.I., Ryzantsev S.V. Possibilities of topical treatment of bacterial ENT infections. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(18):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-44-54>.
9. Жмеренецкий К.В., Сазонова Е.Н., Воронина Н.В., Томила Г.С., Сенькевич О.А., Гороховский В.С. и др. COVID-19: только научные факты. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2020;(1):5–22. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22>.
Zhmerenetsky K.V., Sazonova E.N., Voronina N.V., Tomilka G.S., Senkevich O.A., Gorokhovskiy V.S. et al. COVID-19: scientific facts only. *Far Eastern Medical Journal.* 2020;(1):5–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22>.
10. 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>.
Korkmazov M.Yu., Lengina M.A. The need for additional methods of rehabilitation of patients with cochlear-vestibular dysfunction. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2012;(55):76–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32349459>.

11. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Острый ринит: новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2017;(8):18–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-18-23>.
12. Кормазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Кормазов А.М., Корнова Н.В., Рябенко Ю.И. Отдельные показатели иммунологической реактивности при хирургической альтерации лор-органов. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(2):201–206. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1121-DIO>.
13. Кривопапов А.А., Шамкина П.А. Роль деконгестантов в комплексной терапии острого инфекционного ринита. *Медицинский совет*. 2020;(16):80–85. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-80-85>.
14. Ястремский А.П., Извин А.И., Корнова Н.В., Захаров С.Д., Брагин А.В. Предикторы развития заболеваний лимфоглоточного кольца и их осложнений у спортсменов с различной двигательной активностью в условиях Урало-Сибирского региона. *Человек. Спорт. Медицина*. 2022;22(1):184–193. <https://doi.org/10.14529/hsm220125>.
15. Pestka S., Krause C.D., Walter M.R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev*. 2004;202:8–32. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x>.
16. Хисамова А.А., Гизингер О.А., Корнова Н.В., Зырянова К.С., Кормазов А.М., Белощангин А.С. Исследование иммунологической и микробиологической эффективности терапии куркумином и метионином, входящих в состав разрабатываемых капсул. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):305–310. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1001-SOI>.
17. Ouyang W., Rutz S., Crellin N.K., Valdez P.A., Hymowitz S.G. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71–109. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101312>.
18. Кормазов М.Ю., Кормазов А.М., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Кривопапов А.А. Особенности альтеративного воздействия импульсного шума на кохлеарный анализатор у спортсменов: прогноз, методы коррекции и профилактики. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(2):189–200. <https://doi.org/10.14529/hsm210223>.
19. Гизингер О.А., Кормазов А.М., Кормазов 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;20(2):117–119. Режим доступа: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/597>.
20. Fang L., Zhou L., Tamm M., Roth M. OM-85 Broncho-Vaxom®, a Bacterial Lysate, Reduces SARS-CoV-2 Binding Proteins on Human Bronchial Epithelial Cells. *Biomedicines*. 2021;9(11):1544. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111544>.
21. Klimek L., Jutel M., Bousquet J., Agache I., Akdis C.A., Hox V. et al. Management of patients with chronic rhinosinusitis during the COVID-19 pandemic-An EAACI position paper. *Allergy*. 2021;76(3):677–688. <https://doi.org/10.1111/all.14629>.
22. Marin C., Hummel T., Liu Z., Mullol J. Chronic Rhinosinusitis and COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(6):1423–1432. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.003>.
23. Дубинец И.Д., Кормазов 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>.
24. Кормазов М.Ю., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., Кормазов А.М., Смирнов А.А. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. *Медицинский совет*. 2022;(4):24–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
25. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Кормазов А.М., Синицкий А.И., Мокина М.В. Персонализированный прогноз результатов реконструктивно-санитизирующей хирургии хронического среднего отита. *Медицинский совет*. 2022;(4):146–155. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-146-155>.
26. Кормазов 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>.
27. Кормазов М.Ю., Кормазов А.М., Дубинец И.Д., Смирнов А.А., Корнова Н.В. Влияние немедикаментозной терапии на сроки реабилитации и занятия стеновой стрельбой после перенесенных ринохирургических вмешательств. *Человек. Спорт. Медицина*. 2020;20(5):136–144. <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
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;9(3-1):255–257. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
29. 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):136–143. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-4-136-143>.
30. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Эффективность бактериальных иммуностимуляторов в терапии и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний лор-органов. *ПМЖ*. 2017;25(11):797–804. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Effektivnosty_bakterialnyh_immunostimulyatorov_v_terapii_i_profilaktike_infekcionno-vozpalitelnyh_zabolevaniy_LOR-organov/.
31. Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Тузиков Н.А., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф., Шербук 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>.
32. Кривопапов А.А., Шервашидзе С.В., Шаталов В.А. Лечение и профилактика острой респираторной вирусной инфекции с позиции врача-оториноларинголога. *ПМЖ*. 2017;(23):1731–1733. Режим доступа:

- https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Lechenie_i_profilaktika_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii_s_pozicii_vracha-otorinolaringologa/. 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/articles/otorinolaringologiya/Lechenie_i_profilaktika_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii_s_pozicii_vracha-otorinolaringologa/.
33. 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/KMJ2019-226>. Dubinets I.D., Sinitsky A.I., Korkmazov M.Yu., Chernykh E.I., Kukhtik S.Yu. Oxidative protein modification of the temporal bone tissue in chronic otitis media. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(2):226–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
 34. 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/>.
 35. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Смирнов И.В. Значение биорегуляционной терапии при лечении риносинусита. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(2-2):51–53. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Znachenie_bioregulyacionnoy_terapii_pri_lechenii_rinosinusita/. Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Smirnov I.V. The importance of bioregulatory therapy in the treatment of rhinosinusitis. *RMJ. Medical Review*. 2019;(2-2):51–53. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Znachenie_bioregulyacionnoy_terapii_pri_lechenii_rinosinusita/.
 36. Коркмазов М.Ю., Корнова Н.В., Ленгина М.А., Смирнов А.А., Коркмазов А.М., Дубинец И.Д. Эффективная антибактериальная терапия внебольничной оториноларингологической респираторной инфекции (клиническое описание). *Медицинский совет*. 2022;(20):73–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-73-81>. Korkmazov M.Yu., Kornova N.V., Lengina M.A., Smirnov A.A., Korkmazov A.M., Dubinets I.D. Effective antibiotic therapy for community-acquired otorhinolaryngological respiratory infection (clinical description). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(20):73–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-73-81>.
 37. Коркмазов М.Ю. Биорезонанс. Основные принципы биорезонансной и электромагнитной терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(2):59–61. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2008/2/>. Korkmazov M.Yu. Bioresonance. Basic principles of bioresonance and electromagnetic therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2008;(2):59–61. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2008/2/>.
 38. Ammerschläger H., Klein P., Weiser M., Oberbaum M. Behandlung von Entzündungen im Bereich der oberen Atemwege – Vergleich eines homöopathischen Komplexpräparates mit Xylometazolin. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2005;12(1):24–31. <https://doi.org/10.1159/000082934>.
 39. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Меркушина А.В., Дедова М.Г. Использование фитопрепаратов в профилактике и лечении патологии дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2019;(12):64–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-64-69>. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Merkusheva A.V., Dedova M.G. The use of herbal remedies in the prevention and treatment of pathology of the respiratory tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(12):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-64-69>.
 40. 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. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>. 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 purulent otitis media when using physiatric methods in complex therapy. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):297–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>.
 41. 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;21(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>. 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. *Russian Journal of Immunology*. 2018;21(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
 42. Vasco C.T.C., Morais H.C., Avelino M.A.G. Systematic review of the literature on surgical treatment of chronic rhinosinusitis in children: what is the best approach? *Rev Paul Pediatr*. 2020;38:e2018068. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018068>.
 43. Patel G.B., Kern R.C., Bernstein J.A., Hae-Sim P., Peters A.T. Current and Future Treatments of Rhinitis and Sinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1522–1531. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.031>.
 44. Ленгина М.А., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И. Биохимические показатели оксидативного стресса слизистой оболочки полости носа при риносептопластике и возможности их коррекции. *Российская оториноларингология*. 2012;(6):96–100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18413767>. Lengina M.A., Korkmazov M.Yu., Sinitsky A.I. Biochemical indicators of oxidative stress of the nasal mucosa during rhinoseptoplasty and the possibility of their correction. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2012;(6):96–100. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18413767>.
 45. 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>. Korkmazov M.Yu., Solodovnik A.V., Korkmazov A.M., Lengina M.A. Prospects for using herbal preparation in combination with physical methods in complex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.
 46. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J., Hicks L.A. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):e72–e112. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1043>.
 47. Morcom S., Phillips N., Pastuszek A., Timperley D. Sinusitis. *Aust Fam Physician*. 2016;45(6):374–377. Available at: <https://www.racgp.org.au/afp/2016/june/sinusitis/>.
 48. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
 49. Зырянова К.С., Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д. Роль элиминационно-ирригационной терапии в лечении и профилактике заболеваний лор-органов у детей. *Детская оториноларингология*. 2013;(3):27–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26659275>. Zyryanova K.S., Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D. The role of elimination-irrigation therapy in the treatment and prevention of ENT diseases in children. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2013;(3):27–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26659275>.
 50. Pivniouk V., Pivniouk O., DeVries A., Uhrlaub J.L., Michael A., Pivniouk D. et al. The OM-85 bacterial lysate inhibits SARS-CoV-2 infection of epithelial cells by downregulating SARS-CoV-2 receptor expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(3):923–933.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.11.019>.
 51. Huang Y., Pei Y., Qian Y., Yao Z., Chen C., Du J. et al. A Meta-Analysis on the Efficacy and Safety of Bacterial Lysates in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:877124. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.877124>.
 52. Janeczek K., Emeryk A., Zimmer L., Poleszak E., Ordak M. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in children with grass pollen-induced allergic rhinitis and the effect of polyvalent mechanical bacterial lysate immunostimulation on carriage status: A randomized controlled trial. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10(3):e584. <https://doi.org/10.1002/iid3.584>.
 53. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Глухарева Н.С., Леписева И.В., Свиницкая В.И., Гирина А.А. Поливалентный механический бактериальный лизат у детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания: опыт применения, эффективность и безопасность. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016;95(6):96–100. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4774.pdf. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Gluhareva N.S., Lepiseva I.V., Svintsitskaya V.I., Girina A.A. Polyvalent mechanical bacterial lysate in children with recurrent infections of the respiratory system: using experience, efficacy and safety. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2016;95(6):96–100. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4774.pdf.
 54. Czerkinsky C., Cuburu N., Kweon M.N., Anjuere F., Holmgren J. Sublingual vaccination. *Hum Vaccin*. 2011;7(1):110–114. <https://doi.org/10.4161/hv.7.1.13739>.
 55. 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://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>. Korkmazov M.Yu., Zyryanova K.S., Dubinets I.D., Kornova N.V. Optimization of the pedagogical process at the department of otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(1):82–85. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>.
 56. Малахов А.Б., Колосова Н.Г., Хабибуллина Е.В. Бактериальные лизаты в программах профилактики респираторных инфекций у детей. *Практическая пульмонология*. 2015;(4):44–48. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_4_2015_44.pdf.

- Malakhov A.B., Kolosova N.G., Khabibullina E.V. Bacterial lysates in programs for the prevention of respiratory infections in children. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2015;(4):44–48. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_4_2015_44.pdf.
57. Tricarico D., Varricchio A., D'Ambrosio S., Ascione E., Motta G. Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate. A randomized, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2004;54(1):57–63. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296937>.
58. Macchi A., Vecchia L.D. Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(5):276–281. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296857>.
59. Свистушкин В.М., Старостина С.В., Аветисян Э.Е., Селезнева Л.В. Возможности иммуностимулирующей терапии при респираторных инфекциях верхних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2017;(8):8–12. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-8-12>.
- Svistushkin V.M., Starostina S.V., Avetisyan E.E., Selezneva L.V. Possibilities of immunostimulating therapy in respiratory infections of upper respiratory tracts. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(8):8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-8-12>.
60. Ревякина В.А., Астафьева Н.Г., Ильина Н.И., Генне Н.А. *ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус)*. 2-е изд. М.: РГ-Пресс; 2017. 80 с. Режим доступа: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Pediatric-rekomendatsii-po-immunomoduliruyushhim-preparatam-v-ambulatornoj-praktike-RADAR.pdf>. Revyakina V.A., Astafieva N.G., Ilyina N.I., Geppe N.A. *PRIMA: Pediatric recommendations for immunomodulatory drugs in outpatient practice (consensus)*. 2nd ed. Moscow: RG-Press; 2017. 80 p. (In Russ.) Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Pediatric-rekomendatsii-po-immunomoduliruyushhim-preparatam-v-ambulatornoj-praktike-RADAR.pdf>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Рязанцев С.В., Кривопалов А.А.
Сбор и обработка литературы – Глущенко А.И., Алексанян Ю.С.
Статистическая обработка – Глущенко А.И.
Написание текста – Кривопалов А.А., Глущенко А.И., Алексанян Ю.С.
Редактирование – Рязанцев С.В., Кривопалов А.А.

Contribution of authors:

Study concept and design – Sergey V. Ryazantsev, Aleksandr A. Krivopalov
Literature analysis – Alexandra I. Glyshchenko, Yuri S. Aleksanian
Statistical processing – Alexandra I. Glyshchenko
Text development – Aleksandr A. Krivopalov, Alexandra I. Glyshchenko, Yuri S. Aleksanian
Editing – Sergey V. Ryazantsev, Aleksandr A. Krivopalov

Информация об авторах:

Кривопалов Александр Александрович, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; доцент кафедры оториноларингологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; krivopalov@list.ru

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; professor.ryazantsev@mail.ru

Алексанян Юрий Сейранович, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; y_aleksanyan@mail.ru

Глущенко Александра Ивановна, аспирант научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; nocturne4@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr A. Krivopalov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; krivopalov@list.ru

Sergey V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; professor.ryazantsev@mail.ru

Yuri S. Aleksanian, Junior Researcher, Research Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; y_aleksanyan@mail.ru

Alexandra I. Glyshchenko, Postgraduate Student, Research Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; nocturne4@mail.ru

Фармакотерапевтическая эффективность использования экстракта корней пеларгонии сидовидной в профилактике и лечении респираторных заболеваний

В.С. Исаченко¹, <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>, v.isachenko@niilor.ru

А.А. Кривопапов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, krivopalov@list.ru

Д.А. Цыдыпова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7416-904X>, dolgorma1995@gmail.com

Е.О. Киселева³, <https://orcid.org/0000-0003-3934-3396>, Kiselevkaterina@mail.ru

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

Резюме

Актуальность изучения инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей обусловлена высокой распространенностью проблемы, вариабельностью клинических проявлений и тяжестью течения с высоким риском развития местных и общих осложнений. Респираторные заболевания приводят к функционально-морфологическим нарушениям слизистой дыхательных путей, которая является защитным барьером от различных повреждающих агентов. В выборе медикаментозной терапии необходимо использовать препараты комплексного действия, максимально сохраняющие и восстанавливающие физиологическую активность слизистой оболочки. В связи с этим большой интерес представляет лекарственный препарат растительного происхождения, основным действующим веществом которого является экстракт корней пеларгонии сидовидной, который вызывает стимуляцию неспецифических защитных механизмов, частоты биения ресничек мерцательного эпителия, активности NK-клеток, фагоцитов, модуляцию синтеза интерферона и провоспалительных цитокинов, экспрессию адгезивных молекул, хемотаксис. Отмечаются умеренные прямые антибактериальные и анти-вирусные свойства экстракта. В данной работе проанализирована фармакотерапевтическая эффективность растительного препарата, содержащего экстракт корней пеларгонии сидовидной в лечении респираторных заболеваний. Представлен обзор литературных источников, описывающих эффективность и безопасность применения препаратов, содержащих жидкий экстракт корней пеларгонии сидовидной. Эффективность экстракта корней пеларгонии сидовидной подтверждается результатами клинических исследований: препарат хорошо переносится детьми и взрослыми, значительно облегчает течение заболеваний, предотвращает развитие осложнений, позволяет добиться уменьшения продолжительности ОРЗ. Экстракт корней пеларгонии сидовидной удобен в применении и дозировании. Все перечисленные свойства позволяют включить его в состав комплексной терапии воспалительных заболеваний дыхательных путей.

Ключевые слова: воспалительные заболевания дыхательных путей, комплексная терапия, фитотерапия, неспецифические защитные механизмы, хемотаксис, интерферон, провоспалительные цитокины, *Pelargonium sidoides*

Для цитирования: Исаченко В.С., Кривопапов А.А., Цыдыпова Д.А., Киселева Е.О. Фармакотерапевтическая эффективность использования экстракта корней пеларгонии сидовидной в профилактике и лечении респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(7):63–71. <https://doi.org/10.21518/ms2022-051>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacotherapeutic efficacy of the use of pelargonium sidovoid root extract in the prevention and treatment of respiratory diseases

Vadim S. Isachenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>, v.isachenko@niilor.ru

Aleksandr A. Krivopalov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, krivopalov@list.ru

Dolgorma A. Tsydyпова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7416-904X>, dolgorma1995@gmail.com

Ekaterina O. Kiseleva³, <https://orcid.org/0000-0003-3934-3396>, Kiselevkaterina@mail.ru

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

Abstract

Relevance in research infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract caused by high prevalence, variability of clinical manifestations and severity of the disease with the risk of developing complications. Respiratory diseases are a cause of functional and morphological disorders of the respiratory tract mucosa which is a protective barrier against various damaging agents. It is necessary to use complex drugs that preserve and restore the physiological activity of the mucous membrane as much as possible. In this regard, there is a great interest of plant medical product (extract of the roots of pelargonium sidoid is the chief active ingredient) which causes stimulation of nonspecific protective mechanisms, the beating frequency of the cilia of the ciliated epithelium, the activity of NK cells, phagocytes, modulation of the synthesis of interferon and proinflammatory cytokines, the expression of adhesive molecules, chemotaxis. We can notice moderate direct antibacterial and antiviral properties of extract. The pharmacotherapeutic efficacy of the plant medical product containing an extract of pelargonium sidoid roots was analysed in our research to treatment of respiratory diseases. There is a literature review about efficacy and safety preparations containing liquid extract of pelargonium sidoid roots. The extract effectiveness is confirmed by the results of clinical investigation: children and adults are digest the drug, greatly facilitates the course of diseases, prevents the development of complications, and reduces the duration of acute respiratory infections. Extract of the roots of pelargonium sidoid is easy to use and dosage. All these properties make it possible to include this medical product in the complex therapy of inflammatory diseases of the respiratory tract.

Keywords: inflammatory respiratory diseases, combination therapy, phytotherapy, nonspecific defense mechanisms, chemotaxis, interferon, pro-inflammatory cytokines, *Pelargonium sidoides*

For citation: Isachenko V.S., Krivopalov A.A., Tsydykova D.A., Kiseleva E.O. Pharmacotherapeutic efficacy of the use of pelargonium sidoid root extract in the prevention and treatment of respiratory diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):63–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-051>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей являются одной из самых распространенных патологий с широким спектром инфекционных агентов. Случаи заболевания верхних и нижних дыхательных путей учащаются преимущественно в осенне-весенний период. Важным аспектом сохранения здоровья пациентов является выбор эффективных методов профилактики, лечения и реабилитации.

**ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ
РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

К инфекционным заболеваниям верхних отделов дыхательных путей относят ринит, ринофарингит, фарингит, риносинусит, тонзиллит, отит, эпиглотит, к заболеваниям нижних отделов респираторного тракта – трахеит, бронхит и пневмонию. Основными возбудителями острых респираторных заболеваний (ОРЗ) примерно в 90% случаев являются респираторные вирусы. Приблизительно в 10% случаев острые респираторные инфекции имеют бактериальную или вирусно-бактериальную природу. К наиболее часто встречающимся (25–40%) возбудителям ОРЗ относятся рино-, аденовирусы, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный (РС-вирус) и вирусы гриппа в период роста заболеваемости. В последние годы значительное внимание уделяется коронавирусам [1, 2]. При этом заболевания, сопровождающиеся назальной обструкцией и ринореей, являются наиболее распространенными патологическими состояниями [3–5].

Этиологическими факторами развития бактериального инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных

путях обычно выступают пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*), гемолитические стрептококки группы А (чаще *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus viridans*), гемофильная палочка (*Hemophilic bacillus*), микоплазма пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*), хламидофила пневмонии (*Chlamydomphila pneumoniae*), моракселла катарралис (*Moraxella catarrhalis*).

Бактериальными инфекциями дыхательных путей чаще болеют маленькие дети с недостаточно сформированной иммунной системой, пожилые люди, организм которых ослаблен соматическими заболеваниями, и пациенты со вторичным иммунодефицитом [3–8]. К группе диспансерного наблюдения часто болеющих детей относятся дети, подверженные респираторным инфекциям чаще, чем их сверстники. В зарубежных источниках применяется другой термин – «рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей». Вследствие длительного нарушения носового дыхания у таких детей постепенно уменьшается оксигенация крови, вызывая гипоксию прежде всего головного мозга, что снижает когнитивный потенциал и адаптационные возможности организма. Все это приводит к потенцированию ряда других заболеваний, значительному снижению качества жизни, ухудшению показателей в учебе, работе, спорте и т. д. [9–14]. Респираторные заболевания, как правило, приводят к функционально-морфологическим нарушениям слизистой оболочки дыхательных путей, которая является защитным барьером от различных повреждающих агентов.

Слизистая оболочка содержит большое количество продуцирующих слизь бокаловидных клеток, а также клеток мерцательного эпителия, обеспечивающих мукоцилиарный клиренс. Неспецифический механизм

мукоцилиарного клиренса осуществляет местную защиту слизистой оболочки дыхательных путей. Поверхность каждой клетки мерцательного эпителия имеет 200–300 ресничек, которые совершают 160–250 колебаний в минуту. Колебания ресничек в верхних дыхательных путях происходят в направлении от преддверия полости носа к носоглотке и от нижних дыхательных путей к глотке. Важным защитным фактором является слизь, выделяемая бокаловидными клетками и эпителиоцитами [15–17]. В ее состав входят вещества, обладающие антибактериальной активностью: лизоцим, лактоферрин, секреторный иммуноглобулин. При этом метаплазия клеток мерцательного эпителия в бокаловидные возможна при воспалительных процессах, в то время как базальные клетки способствуют регенерации самих слизистых оболочек [18–21]. Основной задачей мукоцилиарного транспорта является обеспечение необходимого потенциала барьерной, иммунной и очистительной функции респираторного тракта. Очищение дыхательных путей от чужеродных частиц и микроорганизмов происходит благодаря их оседанию на слизистых оболочках с последующим выведением вместе со слизью [1, 22, 23]. Снижение скорости работы мукоцилиарного транспорта приводит к застою назального секрета и создает благоприятные условия для инфицирования дыхательных путей.

Течение клинической симптоматики проходит несколько стадий. На первой преобладает ринорея или заложенность носа в зависимости от типа вируса, до 5–10 дней возможна комбинация симптомов. На второй стадии поствирусного риносинусита заложенность носа и ринорея усиливаются после 5-го дня заболевания либо сохраняются более 10 дней. Данное состояние может длиться до 3 мес. На третьей стадии в случае отсутствия полного разрешения синусита происходит хронизация процесса. На любой стадии может присоединиться бактериальная инфекция. Таким образом, чрезвычайно ответственной и важной является адекватная терапия первых признаков острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), так как от ее эффективности во многом зависит дальнейшее течение заболевания.

Из-за нарушений проходимости воздуха по дыхательным путям возникает воспаление, скопление секрета, бронхоспазм. Они приводят к формированию нарушений легочной функции, уменьшению защиты легких, повышению риска инфекционных осложнений [17, 24]. Нередко с резистентностью выявляется и высокая изменчивость возбудителя, позволяющая легко повреждать клетки эпителия респираторного тракта. Как правило, это происходит при недостаточности неспецифических факторов защиты слизистой оболочки (лизоцим, муцин, лактоферрин, мукоцилиарный клиренс и т. д.), клеточных и гуморальных факторов иммунной регуляции, что облегчает фиксацию и инвазию вирусов. Вирусы начинают активно реплицироваться, размножение сопровождается цитопатическим эффектом [13, 15, 24–26]. Таким образом, воспаление слизистой верхних дыхательных путей проявляется развитием классических симптомов воспалительной

реакции: сосудистая вазодилатация с резким отеком слизистой и усиленной экссудацией. Нередко наблюдается сочетанное действие различных факторов (например, переохлаждение, вирусы и бактерии). Распространяясь, воспаление со слизистых оболочек носоглотки может привести к тубарной дисфункции, развитию экссудативного среднего отита либо острого среднего отита. При невыполнении надлежащих терапевтических мер могут развиваться хронические риносинуситы, гнойные средние отиты, в том числе с деструкцией костных структур уха, требующие хирургического вмешательства [27–30]. При инфекции нижних дыхательных путей развиваются острые и хронические бронхиты, вирусные пневмонии, вирусно-бактериальные и бактериальные пневмонии, абсцесс легкого, эмпиема плевры. У людей старших возрастных групп частота инфекций нижних дыхательных путей увеличивается, это может быть связано с предрасполагающими факторами, например, с частичной атрофией и низкой активностью реснитчатого эпителия у курящих пациентов, из-за снижения иммунитета и присутствия сопутствующих заболеваний. Поэтому при проведении терапии дополнительно должны учитываться возможные неблагоприятные факторы образа жизни и риск неадекватной комплаентности.

Частые ОРЗ вызывают функционально-морфологические нарушения слизистой оболочки дыхательных путей, что приводит к формированию хронических очагов инфекции. Одним из методов лечения и предупреждения осложнений является применение препарата растительного происхождения на основе экстракта корней пеларгонии сидовидной, оказывающего противовирусное, антибактериальное, иммуномодулирующее, муколитическое, противовоспалительное, антиоксидантное и цитопротекторное действие, способствуя повышению неспецифической резистентности организма.

ФИТОТЕРАПИЯ

Термины «фитотерапия» и «фитопрепараты» впервые были введены в обращение французским врачом Анри Леклерком (Henri Leclerc (1870–1955)). Фитопрепараты – это лекарственные средства, получаемые исключительно из растительного сырья, трав, целого растения или его экстракта и применяемые для лечения. Лекарственные препараты растительного происхождения стабильно включаются в российские и зарубежные рекомендации по лечению заболеваний верхних и нижних дыхательных путей по причине своей эффективности и безопасности. Европейские рекомендации EPOS-2020 (Европейский согласительный документ по риносинуситу и назальному полипозу) относит фитопрепараты (BNO1016, *Pelargonium sidoides*, Myrtol (and other essential oil)) к уровню рекомендаций 1b при вирусном и поствирусном остром риносинусите. *Pelargonium sidoides* (экстракт корней пеларгонии) также входит в клинические рекомендации Минздрава РФ как препарат для лечения острых синуситов и бронхитов в качестве активатора мукоцилиарного клиренса. В России экстракт корней пеларгонии

сидовидной выпускает отечественная компания АО «Аквион» под торговым названием ДышеЛОРз.

Целью данной работы является оценка фармакотерапевтической эффективности экстракта корней пеларгонии сидовидной в лечении респираторных заболеваний на основе анализа клинических исследований и литературных данных. Для достижения поставленной цели были проанализированы результаты исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность применения экстракта пеларгонии сидовидной, а также состав, свойства и фармакокинетика экстракта пеларгонии сидовидной.

Пеларгония сидовидная (*Pelargonium sidoides*) – вид южноафриканского рода пеларгонии (*Pelargonium*) семейства гераниевых (Geraniaceae). Род включает 250 видов, произрастающих преимущественно в Южной Африке, а также Австралии и Малой Азии. Введена в культуру как декоративное и эфиромасличное растение [31–34].

Пеларгония сидовидная содержит в большом количестве фенольные соединения – кумарины, флавоноиды, фенолокислоты и танины. В эфирном масле пеларгонии обнаружены биологически активные вещества: цитронеллол (65–70%), а также гераниол, терпенеол, линалоол, борнеол (терпеновые спирты), терпены (α-пинен, фелландрен), эфиры (уксусной, бутановой, валериановой, муравьиной кислоты), кетоны, фенол, эвгенол и др. В пеларгонии сидовидной также содержатся кумарины полигидроксированные и их производные (сульфаты, С-гликозиды и др.).

Жидкий экстракт корней пеларгонии сидовидной (1 : 8 – 1 : 10) получают из измельченных корней экстракцией этанолом (спиртом этиловым) 11% при общем соотношении сырья и экстрагента (1 : 10 – 1 : 12), что отображено в *табл. 1*.

Согласно рекомендациям по применению, препарат принимают за 30 мин до еды с небольшим количеством жидкости. Подробная схема применения препарата отражена в *табл. 2*. При дозировании препарата флакон

● **Таблица 1.** Состав препарата ДышеЛОРз, форма выпуска – капли для приема внутрь

● **Table 1.** Preparation formula DysheLORs, dosage form – oral drops

Состав, на 100 г препарата	Количество, г
Активные вещества: Пеларгонии сидовидной корней экстракт жидкий (1 : 8 – 1 : 10)	80,0
Вспомогательное вещество: Глицерол (Глицерин) 85%	20,0

● **Таблица 2.** Схема применения препарата ДышеЛОРз

● **Table 2.** Application scheme of DysheLORs

Возраст пациентов	Рекомендуемые дозы
Взрослые и дети старше 12 лет	По 20–30 капель 3 раза в день
Дети от 6 до 12 лет	По 10–20 капель 3 раза в день
Дети от 1 года до 6 лет	По 5–10 капель 3 раза в день

следует держать вертикально, при необходимости слегка постукивая по дну. Курс лечения препаратом – 10 дней.

В настоящее время экстракт пеларгонии сидовидной представляет большой интерес благодаря высокой концентрации активно действующих веществ с умеренной антибактериальной активностью и иммуномодулирующими свойствами. Экстракт корней растения оказывает стимуляцию неспецифических защитных механизмов; стимуляцию частоты биения ресничек мерцательного эпителия эпителиальных клеток; модуляцию синтеза интерферона и провоспалительных цитокинов; стимуляцию активности NK-клеток; стимуляцию фагоцитов, экспрессию адгезивных молекул, хемотаксис [33, 34].

Отмечается способность экстракта корней пеларгонии сидовидной снижать адгезию бактерий к интактным эпителиальным клеткам, а также ингибировать внутриклеточную инвазию бета-гемолитического стрептококка группы А и таким образом предупреждать бактериальную колонизацию и развитие инфекции/суперинфекции. Также уже на ранней стадии инфекционного воспаления антиадгезивный механизм может вносить вклад в противомикробную активность.

Как уже отмечалось, при ОРВИ в клетках эпителия слизистой оболочки носа происходит стимуляция продукции и экспрессии различных цитокинов и хемокинов, миграция и активация нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления, формируется недостаточность адаптивного иммунитета, что в итоге повышает риск бактериальной суперинфекции. Снижение концентрации нейтрофильных хемокинов под действием экстракта корней пеларгонии сидовидной приводит к снижению продукции протеаз нейтрофилов, отрицательно влияющих на целостность и проницаемость слизистой оболочки, тем самым способствует стабилизации и повышению устойчивости эпителия слизистой оболочки носа к бактериальной инфекции. Противовоспалительные свойства экстракта корней пеларгонии сидовидной связаны со снижением продукции провоспалительных медиаторов, подавлением передачи сигналов в индуцированные клетки, ингибированием процессов дегрануляции тучных клеток [34].

Обобщив вышеизложенную информацию, можно сказать, что в соответствии с современными тенденциями эффективной фармакотерапии, уделяющими большое внимание безопасности лечения, применение фитопрепаратов, в частности, на основе экстракта корней пеларгонии сидовидной, при первых признаках ОРВИ позволяет существенно облегчить ее течение и предотвратить развитие осложнений.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Применение экстракта корней пеларгонии сидовидной систематически исследуется в разных странах мира с 1974 г. по сегодняшний день. В настоящий момент в литературе накоплен большой опыт использования экстракта корней пеларгонии сидовидной в оториноларингологической практике.

Многочисленные клинические исследования препаратов, содержащих экстракт корней пеларгонии сидовидной, говорят о высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости их применения при лечении ОРЗ, бронхитов и заболеваний лор-органов.

В табл. 3 [3] отражены результаты проведенных постмаркетинговых исследований эффективности препарата, содержащего экстракт корней пеларгонии сидовидной, при острых бронхитах [35–39]. В ходе работы удалось выявить 27 клинических исследований, проведенных в разных странах, в которых приняли участие более 10 тыс. пациентов (65% взрослых и 35% детей до 12 лет).

Так, в исследовании 2018 г. D.S. Riley et al. отметили значительный терапевтический эффект экстракта корней пеларгонии сидовидной в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании. Авторами оценивалась эффективность препарата у пациентов с симптомами простуды. Для исследования были отобраны 207 взрослых пациентов с симптомами ОРЗ в течение 24–48 ч от их возникновения. Одной группе пациентов в стандартную терапию включали по 30 капель экстракта корней пеларгонии сидовидной 3 раза в день, а во второй группе применялась более высокая доза – по 60 капель активного вещества 3 раза в день. В таких же дозах использовали плацебо в группе контроля в течение 10 дней. В результате исследования к 5-му дню установлено практически двукратное снижение выраженности симптомов простуды в группе пациентов, принимавших препарат по 30 капель 3 раза в день. Эффект лечения в группе, применявшей по 60 капель 3 раза, был более выраженным – в среднем на 10% по сравнению с группой, принимавшей вдвое меньшую дозировку. Критериями эффективности служили изменения отдельных симптомов, связанных с простудой, а также трудоспособность, уровень активности, общее самочувствие, качество жизни, связанное

со здоровьем, – опросник EuroQoL, включая визуальную аналоговую шкалу EQ-VAS. Также учитывалось время до наступления эффекта лечения и его результат. Сделан вывод, что препарат, содержащий экстракт пеларгонии сидовидной, является эффективным, хорошо переносимым и безопасным для лечения ОРЗ, снижающим выраженность симптомов и сокращающим продолжительность заболевания [40].

В 2010 г. в Турции целенаправленно отслеживали антибактериальную эффективность пеларгонии на штаммах микроорганизмов вида *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Neisseria*. Для изучения применялись мазки со слизистой оболочки глотки пациентов с любыми инфекциями верхних отделов дыхательных путей. Антибактериальный эффект определяли с использованием модифицированного метода разведений. Было выявлено, что препарат оказывает антибактериальное действие в отношении микроорганизмов вида *Streptococcus pneumoniae* (*Pneumococcus*), *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenza* [41]. В результате исследователи пришли к выводу, что препарат может применяться для терапии острых бактериальных инфекций верхних дыхательных путей, однако не стоит отдавать ему предпочтение в случаях, требующих использования традиционных антибактериальных препаратов.

Противовирусное действие, обусловленное подавлением репликации группы респираторных вирусов, изучалось в Германии. Экстракт пеларгонии препятствовал репликации штаммов вируса сезонного гриппа А (H_1N_1 , H_3N_2), респираторно-синцитиального вируса, коронавируса человека, вируса парагриппа и вируса Коксаки. Экстракт в первую очередь нацелен на вирусы, находящиеся в оболочке, ингибирование репликации безоболочечных штаммов происходит значительно реже [42].

В 2021 г. было проведено исследование, целью которого являлась оценка фармакотерапевтической

● **Таблица 3.** Результаты проведенных постмаркетинговых исследований эффективности препарата, содержащего экстракт корней пеларгонии сидовидной, при острых бронхитах [3]

● **Table 3.** Post marketing studies of the plant medical product effectiveness containing pelargonium sidovoid root extract in acute bronchitis [3]

Исследование	Длительность	Участники	Параметр	Дозировка	Результат
M. Haidvogel et al. [35]	14 дней	742 ребенка 0–12 лет	Шкала изменения тяжести бронхита	В соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести у 80% пациентов. Прекрасная переносимость как при острых, так и при хронических бронхитах
H. Matthys et al. [36]	14 дней	2099 пациентов 0–93 года: 78 младенцев в возрасте менее 3 лет, 420 детей 3–18 лет	Шкала изменения тяжести бронхита	В соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести. Прекрасная переносимость во всех возрастных группах
L. Dome et al. [37]	14 дней	259 детей 0–12 лет	Шкала изменения тяжести бронхита	В соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести в 80% случаев. Прекрасная переносимость
M. Haidvogel et al. [38]	14 дней	742 ребенка 0–12 лет	Шкала изменения тяжести бронхита	В соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести в 80% случаев. Прекрасная переносимость
I. König [39]	7 дней	641 пациент, средний возраст – 35 лет	Шкала изменения тяжести бронхита	В соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести. Прекрасная переносимость

эффективности использования экстракта корней пеларгонии сидовидной в лечении респираторных заболеваний. В исследование были включены 164 пациента, которых разделили на две группы. К первой относились пациенты, получавшие препарат, содержащий экстракт корней пеларгонии сидовидной, во второй группе пациенты принимали плацебо. Участники наблюдались в течение 7 дней. Средние суммарные баллы всех симптомов в первой группе показали значительную тенденцию к снижению степени выраженности симптомов по сравнению с группой плацебо (снижение на 0,85 балла в группе пеларгонии по сравнению с 0,62 балла ($p = 0,018$) в группе плацебо). В результате исследования авторами было отмечено значительное уменьшение чихания и частоты кашля на 3-й день с помощью модели Бруннера – Лангера, особенно в случае применения экстракта пеларгонии в первые 24 ч от появления первых симптомов. Обнаружено, что экстракт высушенного корня *Pelargonium sidoides* по сравнению с плацебо может быть альтернативным средством для облегчения таких симптомов, как сухой кашель, чихание и уменьшение его частоты [43].

В Германии было проведено многоцентровое проспективное открытое обсервационное исследование для изучения эффективности и безопасности применения препарата, содержащего пеларгонию сидовидную, при лечении острого бронхита у детей и взрослых. Авторами были исследованы 2099 пациентов разных возрастов с продуктивным кашлем менее 6 дней, но без обязательных показаний к лечению антибиотиками. Пациенты принимали препарат 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 14 дней. Дозировка препарата была адаптирована к возрасту пациента: взрослые и дети от 12 лет – 30 капель, дети в возрасте от 6 до 12 лет – 20 капель, дети в возрасте 6 лет и младше – 10 капель. Основным критерием оценки являлось среднее значение выраженности симптомов бронхита. Учитывали кашель, мокроту, хрипы, боль в груди при кашле. Результаты показали хорошую эффективность и безопасность применения препарата, содержащего жидкий экстракт пеларгонии сидовидной во всех возрастных группах. Полное выздоровление или значительное улучшение состояния было задокументировано у 94,2% всех пациентов. Специфические симптомы бронхита купированы у 80% всех пациентов, за исключением кашля, у которого показатель был ниже 59,7%. Переносимость терапии была очень хорошей. Нежелательные явления возникли у 26 (1,2%) пациентов преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта. О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось [36].

Таким образом, терапия с применением растительного препарата, содержащего экстракт корней пеларгонии сидовидной, направленная на снижение вирусной и бактериальной обсемененности верхних отделов дыхательных путей, зарекомендовала себя как один из эффективных методов лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей. Санация и стимуляция слизистой носовой полости не только оказывают местное

положительное воздействие, но через лимбическую систему одновременно влияют на центральную нервную систему, повышая саногенетическую активность организма и снижая вероятность рецидивов ОРЗ. Учитывая, что антибиотики назначают только по строгим показаниям, использование растительных препаратов, таких как жидкий экстракт корней пеларгонии сидовидной, вызывает все больший интерес.

Особое место в терапии воспалительных заболеваний носа и носоглотки может занять отечественный лекарственный препарат ДышеЛОРЗ на основании экстракта корней пеларгонии сидовидной, который, очевидно, также будет обладать перечисленными свойствами в силу идентичности активного вещества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пеларгония сидовидная (*Pelargonium sidoides*) – традиционное лекарственное растение Южной Африки, которое является одним из видов декоративной герани. Экстракт корней пеларгонии сидовидной подвергался тщательному изучению с 1974 г. Экстракт корня пеларгонии сидовидной является растительным активатором мукоцилиарного клиренса и оказывает тройное действие при лечении респираторных заболеваний: противомикробное, муколитическое, иммуноактивное. Благодаря своим фармакологическим свойствам жидкий экстракт корней пеларгонии сидовидной входит в клинические рекомендации терапии бронхита, синусита.

Систематически исследовалась и документировалась переносимость, безопасность и эффективность препарата в терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и лор-органов. В 27 клинических исследованиях по всему миру приняли участие более 10 тыс. пациентов (65% взрослых и 35% детей до 12 лет).

Анализ проведенных клинических исследований показал высокую эффективность и безопасность препарата при лечении заболеваний лор-органов, инфекций верхних дыхательных путей и бронхита не только у взрослых, но и у детей старше 1 года с ОРВИ, осложненной бронхитом. В среднем через 8–10 дней в 90,4% случаев в группах, получавших экстракт пеларгонии, наблюдался хороший терапевтический эффект: снижение выраженности симптомов, сокращение сроков болезни. Отмечается, что более раннее назначение препарата корней пеларгонии сидовидной оказывает более выраженный эффект. На основании этого препарат ДышеЛОРЗ можно рассматривать в качестве средства для облегчения симптомов ОРВИ, которое также способствует сокращению длительности ОРЗ, может предупреждать полипрагмазию, снижая необходимость в нестероидных противовоспалительных препаратах и антибиотиках.



Поступила / Received 21.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 18.01.2023
Принята в печать / Accepted 02.03.2023

Список литературы / References

1. Рязанцев С.В., Павлова С.С. Затрудненное носовое дыхание в практике оториноларинголога: чем помочь? *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):107–115. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-107-115>. Ryazantsev S.V., Pavlova S.S. Difficult nasal breathing in the ENT-practice: how to help? *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(2):107–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-107-115>.
2. Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М., Крапивкин А.И., Кешишян Е.С., Блинова О.В., Быстрова О.В. Острые респираторные заболевания у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008;(53):1–34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18207350>. Klyuchnikov S.O., Zaitseva O.V., Osmanov I.M., Krapivkin A.I., Keshishyan E.S., Blinova O.V., Byistrova O.V. Acute respiratory diseases in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;(53):1–34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18207350>.
3. Захарова И.Н., Холодова И.Н. Новые технологии в лечении ОРИ у детей. *Медицинский совет*. 2016;(7):50–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-50-54>. Zakharova I.N., Kholodova I.N. New technologies in the treatment of ARI in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(7):50–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-50-54>.
4. 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>. Korkmazov M.Yu., Solodovnik A.V., Korkmazov A.M., Lengina M.A. Prospects for using herbal preparation in combination with physical methods in complex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.
5. Будкова М.А., Артемьева Е.С. Особенности нарушений носового дыхания у пациентов с назальной обструкцией. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):16–23. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-16-23>. Budkovaya M.A., Artemyeva E.S. The specific features of nasal breathing disorders in patients with nasal obstruction. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(1):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-16-23>.
6. Лопатин А.С., Свиштушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения: клинические рекомендации. М.; 2009. Режим доступа: <https://medi.ru/info/5491/>. Lopatin A.S., Svistushkin V.M. Acute rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment principles: clinical guidelines. Moscow; 2009. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/5491/>.
7. 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>. Korkmazov M.Yu., 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. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(7):90–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93>.
8. Радциг Е.Ю., Селькова Е.П., Злобина Н.В. Роль респираторных вирусов в микробиоме носоглотки у детей. *Российская оториноларингология*. 2017;(3):72–77. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-72-77>. Radtsig E.Yu., Selkova E.P., Zlobina N.V. The role of respiratory viruses in nasopharynx microbiome in children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;(3):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-72-77>.
9. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., Коркмазов А.М., Смирнов А.А. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. *Медицинский совет*. 2022;(4):24–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>. Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Dubinets I.D., Korkmazov A.M., Smirnov A.A. Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(4):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
10. Талибов А.Х., Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Кривопалов А.А., Гришаев Н.В. Персонализированный подход к повышению качества жизни и психофизической готовности спортсменов-гиревиков коррекцией сенсорных и вазомоторных расстройств лор-органов. *Человек. Спорт. Медицина*. 2022;21(4):29–41. <https://doi.org/10.14529/hsm210404>. Talibov A.Kh., Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Krivopalov A.A., Grishaev N.V. Personalized approach to improving the quality of life and psychophysical readiness of weightlifters through the correction of sensory and vasomotor disorders of ENT organs. *Human. Sport. Medicine*. 2022;21(4):29–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm210404>.
11. Гизингер О.А., Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Функциональные особенности нейтрофильных гранулоцитов в назальных смывах ринохирургических больных в раннем послеоперационном периоде. *Российский иммунологический журнал*. 2017;20(3):365–367. Режим доступа: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/687>. Gizinger O.A., Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. Functional features of neutrophilic granulocytes in nasal washes of rhinocirurgical patients in the early post-operating period. *Russian Journal of Immunology*. 2017;20(3):365–367. (In Russ.) Available at: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/687>.
12. Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Кривопалов А.А. Особенности альтернативного воздействия импульсного шума на кохлеарный анализатор у спортсменов: прогноз, методы коррекции и профилактики. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(2):189–200. <https://doi.org/10.14529/hsm210223>. Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Lengina M.A., Krivopalov A.A. Features of the alternative effect of impulse noise on the auditory analyzer in athletes: prognosis, correction and prevention. *Human. Sport. Medicine*. 2021;21(2):189–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm210223>.
13. Заплатников А.Л., Коровина Н.А. Острые респираторные инфекции у детей: современные возможности этиотропной терапии. *ПМЖ*. 2002;(3):103. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ostrye_respiratornye_infekcii_u_detey_sovremennye_vozmoghnosti_etiotropnoy_terapii/. Zaplatnikov A.L., Korovina N.A. Acute respiratory infections in children: modern possibilities of etiotropic therapy. *PMJ*. 2002;(3):103. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ostrye_respiratornye_infekcii_u_detey_sovremennye_vozmoghnosti_etiotropnoy_terapii/.
14. Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., Смирнов А.А., Корнова Н.В. Влияние немедикаментозной терапии на сроки реабилитации и занятие стендовой стрельбой после перенесенных ринохирургических вмешательств. *Человек. Спорт. Медицина*. 2020;20(5):136–144. <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>. Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Smirnov A.A., Kornova N.V. Influence of non-drug therapy on rehabilitation time and skeet shooting after rhinosurgical interventions. *Human. Sport. Medicine*. 2020;20(5):136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
15. Зайцев А.А. Направленная фармакотерапия в профилактике острых респираторных вирусных инфекций. *ПМЖ*. 2009;17(3):1525. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Napravleniya_farmakoterapii_i_profilaktiki_ostryh_respiratornyh_virusnyh_infekcii/. Zaitsev A.A. Targeted pharmacotherapy in the prevention of acute respiratory viral infections. *PMJ*. 2009;17(3):1525. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Napravleniya_farmakoterapii_i_profilaktiki_ostryh_respiratornyh_virusnyh_infekcii/.
16. Кривопалов 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>. Krivopalov A.A., Ryazansev S.V., Shamkina P.A. Complex homeopathic therapy of acute infectious rhinitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(8):38–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-38-42>.
17. Малавин А.Г., Мартынов А.И., Адашева Т.В., Бабак С.Л., Горбунова М.В., Рассулова М.А. и др. Физиотерапия и кислородотерапия пациентов с дыхательными расстройствами и нарушением мукоцилиарного клиренса: национальные клинические рекомендации. *Терапия*. 2019;(Прил. 5):101–152. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/38288>. Malyavin A.G., Martynov A.I., Adasheva T.V., Babak S.L., Gorbunova M.V., Rassulova M.A. et al. Physiotherapy and oxygen therapy in patients with respiratory disorders and impaired mucociliary clearance: national clinical guidelines. *Therapy*. 2019;(Suppl. 5):101–152. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/38288>.
18. Вязников Д.А. Состояние мукоцилиарной активности слизистой оболочки остиомеатального комплекса в прогнозировании воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Российская оториноларингология*. 2018;(1):38–40. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-1-38-40>. Vyaznikov D.A. The status of mucociliary activity of ostiomeatal complex mucous membrane in prediction of inflammatory diseases of paranasal sinuses. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;(1):38–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-1-38-40>.
19. 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;20(2):117–119. Режим доступа: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/597>. 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. *Russian Journal of Immunology*. 2017;20(2):117–119. (In Russ.) Available at: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/597>.
20. 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/KMJ2019-226>. Dubinets I.D., Siniцкий A.I., Korkmazov M.Yu., Chernykh E.I., Kухтик S.Yu. Oxidative modification of proteins of temporal bone tissue in chronic middle ear otitis. *Kazan'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2019;100(2):226–231. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.

- Dubinet I.D., Sinitsky A.I., Korkmazov M.Yu., Chernykh E.I., Kukhtik S.Yu. Oxidative protein modification of the temporal bone tissue in chronic otitis media. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(2):226–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
21. Дубинец И.Д., Кормазов 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>. Dubinet I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitsky A.I., Sychugov G.V., Tyukhay M.V. Variants of bone tissue modification in chronic otitis media according to light and electron microscopy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(3):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
 22. Свистушкин В.М., Синьков Э.В. Воспалительные заболевания полости носа и околоносовых пазух. Роль средств местной терапии. *Медицинский совет*. 2016;(18):42–44. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-42-44>. Svistushkin V.M., Sinkov E.V. Inflammatory diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses. Role of topical therapy products. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(18):42–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-42-44>.
 23. Кормазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Солодовник А.В. Локальные концентрации секреторного иммуноглобулина 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. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>. Korkmazov M.Yu., Dubinet I.D., Lengina M.A., Solodovnik A.V. Local concentrations of secretory immunoglobulin in patients with adenoiditis, rhinosinusitis and exacerbation of chronic purulent otitis media when using physiatric methods in complex therapy. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):297–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>.
 24. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Топоркова Л.А. Эффективность комплексного медикаментозного лечения пациентов с назальной обструкцией и ринореей. *Медицинский совет*. 2019;(6):58–62. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-58-62>. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Toporkova L.A. The efficacy of combination drug therapy of patients with nasal obstruction and rhinorrhea. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(6):58–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-58-62>.
 25. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Бельская Е.А. Место ароматерапии в лечении и профилактике острых респираторных заболеваний. *Трудный пациент*. 2015;(1-2):48–56. Режим доступа: <https://t-pacient.ru/articles/8642/>. Zaitseva S.V., Zastrozhina A.K., Belskaya E.A. The place of aromatherapy in the treatment and prevention of acute respiratory diseases. *Trudnyy Pacient*. 2015;(1-2):48–56. (In Russ.) Available at: <https://t-pacient.ru/articles/8642/>.
 26. Данилова Е.И., Трусова О.Ю., Суменко В.В. Ингаляции эфирных масел для профилактики респираторных инфекций в организованных детских коллективах. *Доктор.ру*. 2019;(9):37–42. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-164-9-37-42>. Danilova E.I., Trusova O.Yu., Sumenko V.V. Essential oil inhalation as a preventive treatment for respiratory infections in social groups of children. *Doktor.ru*. 2019;(9):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-164-9-37-42>.
 27. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Синицкий А.И., Даньшова Е.И., Скирипичников 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>. Dubinet I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitsky 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*. 2021;(18):148–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.
 28. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Синицкий А.И., Учайев 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>. Dubinet I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitsky 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 Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(5):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208505144>.
 29. Кормазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Кормазов А.М., Корнова Н.В., Рябенко Ю.И. Отдельные показатели иммунологической реактивности при хирургической альтерации лор-органов. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(2):201–206. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1121-DIO>. Korkmazov M.Yu., Dubinet I.D., Lengina M.A., Korkmazov A.M., Kornova N.V., Ryabenko Yu.I. Distinct indexes of immunological reactivity in surgical alteration of ORL organs. *Russian Journal of Immunology*. 2022;25(2):201–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1121-DIO>.
 30. Кормазов 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>. 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*. 2021;(18):192–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
 31. Свистушкин В.М., Морозова Е.С. Применение назальных деконгестантов в лор-практике. *Фарматека*. 2020;27(5):102–104. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.5.102-104>. Svistushkin V.M., Morozova E.S. The use of nasal decongestants in ENT practice. *Pharmateka*. 2020;27(5):102–104. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.5.102-104>.
 32. Свистушкин В.М., Морозова С.В., Кеда Л.А. Актуальные аспекты применения фитопрепаратов при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2021;(6):36–42. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-36-42>. Svistushkin V.M., Morozova S.V., Keda L.A. Topical aspects of the use of phytopreparations in acute infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(6):36–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-36-42>.
 33. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Острый ринит: новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2017;(8):18–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-18-23>. Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. Acute rhinitis: new therapeutic possibilities. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(8):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-18-23>.
 34. Носуля Е.В., Ким И.А., Юшкина М.А. Фитотерапия острого синусита – современные тенденции. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(1):108–111. <https://doi.org/10.17116/otorino202186011108>. Nosulya E.V., Kim I.A., Yushkina M.A. Herbal medicine for acute sinusitis – current trends. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2021;86(1):108–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino202186011108>.
 35. Haidvogel M., Heger M. Treatment effect and safety of EPs 7630-solution in acute bronchitis in childhood: report of a multicentre observational study. *Phytomedicine*. 2007;14(Suppl. 6):60–64. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.11.014>.
 36. Matthys H., Kamin W., Funk P., Heger M. Pelargonium sidoides preparation (EPs 7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. *Phytomedicine*. 2007;14(Suppl. 6):69–73. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.11.015>.
 37. Dome L., Schuster R. Umckaloabo – eine phytotherapeutische Alternative bei akuter Bronchitis im Kindesalter? *Ärztzeitschr Naturheilverf*. 1996;37(3):216–222.
 38. Haidvogel M., Schuster R., Heger M. Akute Bronchitis im Kindesalter. Multi-zenter Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des Phytotherapeutikums Umckaloabo. *Z Phytother*. 1996;17(5):300–313.
 39. König I. Naturnahe Atemwegstherapie. Von der Umckaloabo® Droge zur Therapie von Atemwegsinfekten. *Therapiewoche*. 1995;45(19):1123–1126.
 40. Riley D.S., Lizogub V.G., Zimmermann A., Funk P., Lehman W. Efficacy and Tolerability of High-dose Pelargonium Extract in Patients With the Common Cold. *Altern Ther Health Med*. 2018;24(2):16–26. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29055287/>.
 41. 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>.
 42. Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J. Jr. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine*. 2011;18(5):384–386. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.09.008>.
 43. Gökçe Ş., Dörtkardeşler B.E., Yurtseven A., Kurugöl Z. Effectiveness of Pelargonium sidoides in pediatric patients diagnosed with uncomplicated upper respiratory tract infection: a single-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):3019–3028. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04211-y>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Исаченко В.С., Кривопапов А.А., Цыдыпова Д.А.
 Написание текста – Цыдыпова Д.А., Киселева Е.О.
 Сбор и обработка материала – Киселева Е.О.
 Статистическая обработка – Цыдыпова Д.А.
 Редактирование – Исаченко В.С., Кривопапов А.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vadim S. Isachenko, Aleksandr A. Krivopalov, Dolgorma A. Tsydyanova**

Text development – **Dolgorma A. Tsydyanova, Ekaterina O. Kiseleva**

Collection and processing of material – **Ekaterina O. Kiseleva**

Statistical processing – **Dolgorma A. Tsydyanova**

Editing – **Vadim S. Isachenko, Aleksandr A. Krivopalov**

Информация об авторах:

Исаченко Вадим Сергеевич, д.м.н., доцент, заместитель главного врача по хирургии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; visachenko@niilor.ru

Кривопалов Александр Александрович, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; доцент кафедры оториноларингологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; krivopalov@list.ru

Цыдыпова Долгорма Андреевна, аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; dolgorma1995@gmail.com

Киселева Екатерина Олеговна, ассистент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Kiselevkaterina@mail.ru

Information about the authors:

Vadim S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Chief Physician for Surgery, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; visachenko@niilor.ru

Aleksandr A. Krivopalov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; krivopalov@list.ru

Dolgorma A. Tsydyanova, Postgraduate Student, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; dolgorma1995@gmail.com

Ekaterina O. Kiseleva, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Kiselevkaterina@mail.ru

Гидроксиметилхиноксалиндиоксид – точки приложения в оториноларингологии

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

В.В.В. Наговская, <https://orcid.org/0000-0003-4729-8716>, vnagovska@mail.ru

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

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

Резюме

Особое место среди топических антимикробных препаратов занимает гидроксиметилхиноксалиндиоксид, более известный как Диоксидин®. Препарат обладает доказанным бактерицидным действием по отношению к широкому спектру аэробных и анаэробных бактерий, хорошо зарекомендовал себя в оториноларингологии в качестве местного лечения бактериальных заболеваний верхних дыхательных путей и уха. Проведен поиск публикаций среди источников электронных библиотек: Национальная электронная библиотека (НЭБ), eLIBRARY, Киберленинка, Руконт, а также в электронных поисковых системах Pubmed и Google Scholar за период с 2015 по 2022 год. Анализ литературы выявил 9 отечественных исследований, из которых 6 были проспективные сравнительные (4 – рандомизированные), два – проспективные несравнительные и одно – ретроспективное описательное. В проспективных исследованиях приняли участие 400 пациентов, в ретроспективном анализировалось применение у 150 пациентов. В данных исследованиях гидроксиметилхиноксалиндиоксид (Диоксидин®) использовали при подтвержденной бактериальной этиологии заболеваний верхних дыхательных путей и уха, как острых, так и обострении хронических. Помимо растворов с концентрациями 0,5% и 1%, широко используемых в лор-практике и требующих предварительного разведения, также обращает внимание появление двух новых лекарственных форм препарата, полностью готовых для применения: Диоксидин® 2,5 мг/мл капли ушные и Диоксидин® 0,25 мг/мл раствор для местного применения в виде полоскания горла. Ретроспективный анализ работ по применению гидроксиметилхиноксалиндиоксида (Диоксидин®) в местной терапии заболеваний верхних дыхательных путей и уха, вызванных бактериальными агентами, показывает высокую эффективность, безопасность и низкий риск развития резистентности. Перспективно проведение исследований, демонстрирующих дополнительную терапевтическую активность препарата Диоксидин®.

Ключевые слова: топическая терапия, антибактериальная терапия, заболевания верхних дыхательных путей, заболевания уха, Диоксидин

Для цитирования: Еремеева К.В., Наговская В.В.В., Морозова С.В. Гидроксиметилхиноксалиндиоксид – точки приложения в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2023;17(7):72–78. <https://doi.org/10.21518/ms2023-119>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hydroxymethylquinoxalindioxide as leverage points for otorhinolaryngology

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

Victoria Valeria V. Nagovskaya, <https://orcid.org/0000-0003-4729-8716>, vnagovska@mail.ru

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

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

Abstract

Hydroxymethylquinoxaline dioxide, better known as Dioxydin®, holds a special place among topical antimicrobials. The drug has the proven bactericidal action against a wide spectrum of aerobic and anaerobic bacteria, showed good results in otorhinolaryngology as a topical drug to treat bacterial diseases of upper respiratory tract and ear. The authors performed the search for publications among the sources of electronic libraries, such as National Electronic Library (NEB), eLIBRARY, Cyberleninka, Rucont, as well as electronic search engines Pubmed and Google Scholar for the period from 2015 to 2022. The literature analysis resulted in 9 domestic studies, including 6 prospective comparative (4 randomized) studies, two prospective non-comparative studies, and one retrospective descriptive study. The prospective studies involved 400 patients, and the retrospective study analysed the administration in 150 patients. In these studies, hydroxymethylquinoxaline dioxide (Dioxydin®) was used to treat culture-proven infections of upper respiratory tract and ear, both acute and exacerbations of chronic ones. In addition to 0.5% and 1% solutions, which are widely used in ENT practice and need to be prediluted, two new formulations of the drug, fully ready for use, also draws attention: Dioxydin® 2.5 mg/mL, ear drops, and Dioxydin® 0.25 mg/mL, sore throat gargle for topical use. A retrospective review of papers on the use of hydroxymethylquinoxaline dioxide (Dioxydin®) for the topical treatment of upper respiratory tract and ear diseases caused by bacterial agents shows high efficacy, safety and low risk of resistance development. It is promising to conduct studies demonstrating additional therapeutic activity of the Dioxydin®.

Keywords: topical therapy, antibacterial therapy, diseases of the upper respiratory tract, diseases of the ear, Dioxidine

For citation: Eremeeva K.V., Nagovskaya V.V.V., Morozova S.V. Hydroxymethylquinoxalindioxide as leverage points for otorhinolaryngology. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):72–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-119>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одно из ведущих мест в структуре патологии ЛОР-органов отводится инфекционно-воспалительным заболеваниям, таким как тонзиллофарингиты, отиты, а также другим регионарным заболеваниям (риносинуситы, ларингиты и др.), вызываемым вирусами, грамположительной и грамотрицательной патогенной флорой [1–4].

При наличии признаков этиологической значимости бактериальных возбудителей и выраженной тяжести состояния пациента требуется проведение системной этиотропной терапии. Вместе с тем ряд тесно связанных между собой аспектов – повышение частоты бактериально-бактериальных, бактериально-грибковых ассоциаций, выступающих в качестве этиологического фактора, недостаточная способность системных препаратов проникать в очаг инфекции в необходимой концентрации, распространение антибиотикорезистентности – повышает значимость местной антимикробной терапии. Данный подход обеспечивает не только гарантированную доставку вещества непосредственно к месту его действия, но и позволяет создать его высокую концентрацию при отсутствии системных побочных эффектов, сводя к минимуму риски формирования резистентности патогенной микрофлоры [5–7].

Особое место среди топических антимикробных препаратов занимает гидроксиметилхиноксалиндиоксид, более известный как Диоксидин® [8, 9]. Гидроксиметилхиноксалиндиоксид относится к классу производных ди-N-окси хиноксалина, был создан во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте им. Серго Орджоникидзе и разрешен для широкого применения в клинической практике с 1976 г. Благодаря исследованиям профессора Е.Н. Падейской на доклиническом и клиническом этапах было установлено, что препарат обладает доказанным бактерицидным действием по отношению к широкому спектру аэробных и анаэробных бактерий, а также грибов, которые являются причиной воспаления, в т. ч. верхних дыхательных путей и уха [6–9].

Бактерицидная активность гидроксиметилхиноксалиндиоксида реализуется за счет многоступенчатого механизма действия. В результате быстрого проникновения в клетки патогенных микроорганизмов практически мгновенно повреждаются молекулы ДНК и нарушается их синтез *de novo*. Данные эффекты регистрируются в первый час от момента попадания препарата в очаг воспаления [8, 10]. Вследствие подавления активности внутриклеточных ферментов (например, эндонуклеаз *Staphylococcus aureus*) и нуклеиновых кислот нарушается синтез ряда жизненно важных белков в клетках бактерий. За счет

блокады взаимодействия мембранных белков и ферментов отмечается угнетение процессов дыхания микроорганизмов [11]. Структурные изменения в клеточной стенке, проявляющиеся ослаблением ее прочности и обнажением цитоплазматической мембраны, в совокупности с вышеописанными эффектами приводят к быстрому прекращению жизнедеятельности патогенов [12].

Наряду с непосредственным бактерицидным действием, гидроксиметилхиноксалиндиоксид обладает рядом дополнительных эффектов. В частности, препарат нарушает синтез экзотоксинов, являющихся ведущими факторами патогенности, что, в свою очередь, приводит к снижению степени повреждения окружающих тканей в очаге воспаления [13]. Важным аспектом действия препарата является нарушение биосинтеза и функции внеклеточных ДНКаз, обеспечивающих уклонение бактерий от иммунной защиты хозяина и играющих важную роль в формировании биопленок с угнетением нормальной микрофлоры [14–17]. Проникая на всю глубину очага воспаления, молекулы гидроксиметилхиноксалиндиоксида в условиях анаэробии, например в глубоких участках лакун миндалин, индуцируют образование активных форм кислорода, за счет чего бактерицидность препарата возрастает до 100 раз [18–20]. Это свойство лежит в основе более высокой активности гидроксиметилхиноксалиндиоксида в клинических условиях по сравнению с результатами *in vitro* [8, 21]. Выраженная способность усиливать регенерационные процессы, наряду с защитой от альтерации тканей в очаге воспаления, повышает возможности гидроксиметилхиноксалиндиоксида в терапии инфекционно-воспалительных процессов [22–24].

Данные регулярных исследований *in vitro* подтверждают сохраняющуюся на высоком уровне микробиологическую эффективность гидроксиметилхиноксалиндиоксида в отношении ведущих возбудителей инфекционно-воспалительной патологии лор-органов. При этом отдельно следует отметить способность препарата полностью подавлять штаммы микроорганизмов с приобретенной резистентностью к противомикробным препаратам других классов, включая мультирезистентные штаммы [8, 25–28]. Так, по результатам многоцентрового микробиологического исследования из 300 клинических изолятов, включая резистентные штаммы, гидроксиметилхиноксалиндиоксид продемонстрировал высокую активность в отношении 93% микроорганизмов [25].

Таким образом, гидроксиметилхиноксалиндиоксид обладает высоким бактерицидным потенциалом в отношении возбудителей инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов, который удачно дополняют эффекты ограничения повреждения клеток в очаге воспаления и ускорения регенерации уже поврежденных

тканей. Данная совокупность свойств лежит в основе достижения надежных клинических результатов терапии, микробиологического излечения (эрадикация возбудителя) и более быстрого восстановления функции органов и тканей при топическом применении.

ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ ГИДРОКСИМЕТИЛХИНОКСАЛИНДИОКСИДА В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Возможности эффективной и безопасной терапии ЛП Диоксидин® тонзиллярной патологии, ларингитов, синуситов и инфекционно-воспалительных заболеваний наружного и среднего уха отражены в многочисленных публикациях последних десятилетий. С целью оценки особенностей применения гидроксиметилхиноксалиндиоксида в оториноларингологической практике нами был проведен поиск публикаций среди источников электронных библиотек: Национальная электронная библиотека (НЭБ), eLIBRARY, Киберленинка, Руконт, а также в электронных поисковых системах Pubmed и Google Scholar за период с 2015 по 2022 г. Критерии включения: полнотекстовые статьи, содержащие результаты клинических исследований, где в комплексном лечении и монотерапии использовали Диоксидин® при подтвержденной бактериальной этиологии заболеваний верхних дыхательных путей и уха

острого и хронического течения. Из результатов поиска исключались повторяющиеся статьи, а также публикации, содержащие обзоры и экспертные мнения.

Было найдено более 40 публикаций, из которых 9 соответствовали критериям поиска. Из 9 описанных исследований 6 были проведены как проспективные сравнительные (4 – рандомизированные), два – проспективные несравнительные и одно – ретроспективное описательное. В проспективных исследованиях приняли участие 400 пациентов, в ретроспективном анализировалось применение у 150 пациентов (табл.).

Анализ литературы показал широкое применение препарата Диоксидин® для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и уха.

В опубликованных исследованиях препарат применялся в виде орошения слизистых оболочек, промывания лакун миндалин, полосканий, ингаляций, введения в полости и промывания околоносовых пазух, закапывания в наружный слуховой проход [29–36].

Отмечается, что эффективность препарата для лечения патологии ЛОР-органов достигается за достаточно непродолжительный период времени – от 7 до 10 дней. При этом препарат не несет опасности при применении в терапевтических дозах для местного лечения, т. к., по данным исследователей, не вызывал повреждения слизистых оболочек, не обладал системным

● **Таблица.** Анализ применения препарата Диоксидин® в лечении заболеваний верхних дыхательных путей и уха

● **Table.** Analysis of the use of Dioxydin® to treat upper respiratory tract and ear diseases

Авторы, год исследования	Патология	Дизайн исследования	Количество наблюдений	Контроль эффективности
Крюков А.И. с соавт., 2015 [29]	Острый гнойный верхнечелюстной синусит	Рандомизированное открытое сравнительное в параллельных группах	40	Клинический, инструментальный (эндоскопия, рентгенография)
Свистушкин В.М. с соавт., 2016 [30]	Хронический тонзиллит, компенсированная форма	Наблюдательное сравнительное в параллельных группах	60	Клинический, микробиологический
Крюков А.И. с соавт., 2016 [31]	Острый ларингит	Наблюдательное несравнительное	25	Клинический, инструментальный (микроларингоскопия, акустический анализ голоса)
Крюков А.И. с соавт., 2016 [31]	Хронический тонзиллит (простая форма и токсико-аллергическая форма 1)	Наблюдательное несравнительное	25	Клинический, инструментальный (эндоскопия)
Накатис Я.А. с соавт., 2016 [32]	Острый и обострение хронического ларингита	Наблюдательное сравнительное в параллельных группах	60	Клинический, инструментальный (микроларингоскопия), микробиологический
Осипова Л.М. с соавт., 2019 [33]	Хронический тонзиллит, компенсированная форма	Рандомизированное открытое сравнительное в параллельных группах	60	Клинический
Овчинников А.Ю. с соавт., 2016 [34]	Острый наружный отит, острый гнойный средний отит, обострение хронического гнойного отита	Рандомизированное открытое сравнительное клиническое в параллельных группах	80	Клинический, микробиологический, инструментальный (аудиометрия)
Рябова Л.М. с соавт., 2022 [35]	Обострение хронического риносинусита	Рандомизированное открытое сравнительное в параллельных группах	50	Клинический, микробиологический, лабораторный (анализ крови клинический), инструментальный (определение скорости мукоцилиарного транспорта)
Рязанцев С.В. с соавт., 2022 [36]	Острый гнойный средний отит; обострение хронического гнойного отита после перенесенного COVID-19	Ретроспективное несравнительное исследование	150	Клинический, микробиологический, инструментальный (аудиометрия)

воздействием, не вызывал аллергических реакций и не оказывал местнораздражающего, ототоксического и цилиотоксического действия [9, 29–36].

Анализ эффективности применения препарата Диоксидин® в ЛОР-практике проводился прежде всего на основании регресса клинических симптомов и данных микробиологического исследования [30, 32, 34–36]. В ряде исследований для оценки эффективности применяли инструментальные методы (эндоскопия, рентгенография, аудиометрия, оценка скорости мукоцилиарного транспорта, акустический анализ голоса) [29, 31, 32, 34, 35].

По данным клиники болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, при терапии хронического тонзиллита с помощью промывания лакун миндалин 0,1%-ным раствором препарата Диоксидин® (50 мл на одну процедуру) исчезновение жалоб (ощущение дискомфорта и инородного тела в горле в покое и при глотании, отхождение гнойных пробок, неприятный запах изо рта) достигалось к 7-му дню лечения. К этому же сроку отмечалась выраженная положительная динамика объективных признаков воспаления по данным мезофарингоскопии (уменьшение отека и разрыхленности миндалин, практически полное исчезновение патологического содержимого лакун). В группах сравнения (промывание лакун миндалин хлоргексидином и физиологическим раствором) к 7-му дню лечения продолжали сохраняться дискомфорт и неприятный запах изо рта. По данным микробиологического анализа к завершению курса терапии, по сравнению с исходным уровнем, полная эрадикация возбудителей (*Streptococcus spp.*, включая БГСА, *S. aureus*, *Haemophilus spp.*, *Neisseria spp.*, *E. coli*, *C. albicans*, *P. aeruginosa*) наступала в 62,7% случаев против 47,6% и 28,8% для групп пациентов, получавших терапию хлоргексидином и физиологическим раствором соответственно. Оценка бактериальной нагрузки по долям пациентов, у которых к завершению терапии патологические микроорганизмы определялись в количестве 1×10^5 КОЕ/диагностический тампон, также продемонстрировала преимущество препарата Диоксидин® (нагрузка снизилась на 60% против 42–44% в группах сравнения). Более высокая микробиологическая эффективность препарата Диоксидин® объясняется способностью действовать на внутриклеточно-персистирующие микроорганизмы, а также более глубоким проникновением в очаг воспаления [30].

В исследовании, проведенном на базе НИКИО им. Л.И. Свержевского, также отмечалась быстрая положительная динамика клинической картины у пациентов с простой и токсико-аллергической формой 1 хронического тонзиллита. По данным мезофарингоскопии к 3–4-й процедуре промывания лакун миндалин регистрировалось существенное уменьшение выраженности жалоб и снижение количества пробок в лакунах. К 8-й процедуре достигалось полное купирование всех симптомов и полное очищение лакун от гнойных пробок и детрита [31].

По данным исследования, проведенного на базе кафедры оториноларингологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, применение препарата Диоксидин® (раствор 0,25% по 5 капель 3 раза в день) для лечения воспалительных

заболеваний наружного и среднего уха были получены данные о положительной динамике клинической картины и полном микробиологическом излечении.

В рандомизированное проспективное сравнительное исследование было включено 80 человек в возрасте от 18 до 75 лет с клинически подтвержденными диагнозами «острый гнойный наружный отит», «острый гнойный средний отит» и «обострение хронического гнойного среднего отита». В качестве препаратов сравнения использовались ушные капли, содержащие комплекс неомицина, полимиксина В и лидокаина (терапия наружного отита), а также ципрофлоксацин (для лечения воспаления полости среднего уха). Эффективность терапии оценивали по динамике выраженности жалоб пациентов, симптомов воспаления по данным отоскопии, степени восстановления аудиологических показателей и по данным микробиологических анализов.

У пациентов с наружным отитом, у всех участников обеих подгрупп (основной и сравнения), снижение интенсивности ушной боли, уменьшение выделений из уха, улучшение слуха, уменьшение гиперемии и инфильтрации наружного слухового прохода, расширение просвета наружного слухового прохода отмечалось уже ко 2–3-му дню лечения. На 5-й день лечения доля пациентов с полным купированием симптомов и нормализацией слуха на фоне применения диоксидина составила 75% против 40% в подгруппе сравнения. По данным дневниковых записей пациентов на фоне топического применения препарата Диоксидин® полный регресс симптомов (зуд, болевой синдром, выделения из уха, снижение остроты слуха) наступал на 8-е сут. после начала терапии, что подтверждалось данными отоскопии и аудиометрии, в группе сравнения купирование симптомов было достигнуто к 10-м сут. наблюдения. Микробиологическое излечение (эрадикация выявленных исходно *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *C. albicans*) было достигнуто у 95% и у 70% пациентов основной и подгруппы сравнения соответственно.

У всех пациентов с острым гнойным средним отитом и обострением хронического гнойного среднего отита на фоне проводимой терапии к 3-му дню лечения отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома, уменьшение выделений из уха, гиперемии барабанной перепонки, размеров перфорации барабанной перепонки. Вместе с тем улучшение слуха (повышение порогов воздушного звукопроводения до 35–50 дБ на больное ухо) к указанному сроку отмечалось у 66% пациентов в группе препарата Диоксидин® против 46% в группе сравнения. К 5-м суткам полная нормализация слуха была зарегистрирована у 40% пациентов, получавших эндауральное введение препарата Диоксидин®, и у 20% пациентов из группы сравнения. При этом отсутствие жалоб (боль в ухе), выделений из уха и нормализация отоскопической картины продемонстрировали 60% и 40% пациентов соответственно. Полное купирование всех субъективных симптомов на фоне применения препарата Диоксидин®, согласно данным записей самонаблюдения пациентов, отмечалось уже на 7–8-й день лечения.

Микробиологическое излечение в группе препарата Диоксидин® было достигнуто у всех пациентов на 12-й день наблюдения против доли 70% пациентов в группе. На фоне проводимой терапии в обеих группах не было зарегистрировано аллергических реакций, местнораздражающего действия, а также признаков ототоксического и нефротоксического действия [34].

Согласно результатам ретроспективного анализа в НИИ уха, горла, носа и речи и в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны РФ (Санкт-Петербург) за 2020–2021 гг. Диоксидин® был применен у 150 пациентов для лечения острого гнойного среднего отита и обострения хронического гнойного отита, развившихся после перенесенного COVID-19. На фоне применения препарата отмечалась положительная динамика в отношении клинических симптомов отита уже к 3–4-му дню терапии. Диоксидин® (0,25%-ный водный раствор) использовался как в качестве местной монотерапии, так и в комбинации при назначении системной антибиотикотерапии. Клиническое выздоровление сопровождалось полным прекращением гнойных выделений, улучшением слуха по данным контрольной аудиометрии. При повторном микробиологическом исследовании более чем у 85% пациентов была достигнута полная эрадикация возбудителей воспалительного процесса (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, а также грибы рода *Candida*) [35].

По данным ретроспективного анализа 170 карт амбулаторных пациентов с острым тонзиллитом, проведенного силами членов студенческого научного кружка кафедры ЛОР-болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, за период 2018–2022 гг. 108 пациентам был назначен Диоксидин®. Препарат назначался после исключения БГСА-этиологии острого воспаления для полоскания горла курсом на 7 дней. На 7–8-й день терапии 81% (88 из 108) отметили полное исчезновение исходных жалоб (боль/дискомфорт в горле в покое и при глотании, а также першение), что сопровождалось выраженным уменьшением местных признаков острого воспаления (гиперемия и отек слизистой оболочки глотки, мягких тканей задней и боковых стенок глотки, отечность лимфоидных гранул задней стенки глотки и боковых столбов, налеты на небных миндалинах) по данным фарингоскопии.

Клиническая и микробиологическая эффективность препарата Диоксидин® в виде раствора для местного применения была подтверждена и в других клинических исследованиях [29, 31–33, 35].

В настоящее время показаниями к препарату Диоксидин® (раствор для местного и наружного применения) являются острый тонзиллофарингит, обострение хронического тонзиллофарингита, острый гнойный отит, в т. ч. с перфорацией, обострение хронического гнойного среднего отита, инфекционно-воспалительные процессы в кожных покровах и мягких тканях в структурах ушной раковины, наружного слухового прохода (наружный отит), а также профилактика и лечение инфекции после оперативных вмешательств¹. В рамках усовершенствования лекарственного обеспечения населения отечественными лекарственными препаратами² компанией-производителем (АО «Валента Фарм») были разработаны новые лекарственные формы препарата, полностью готовые для применения: Диоксидин® 2,5 мг/мл капли ушные и Диоксидин® 0,25 мг/мл раствор для местного применения в виде полоскания горла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ работ по применению гидроксиметилхиноксалиндиоксида в местной терапии заболеваний верхних дыхательных путей и уха, вызванных бактериальными агентами, демонстрирует высокую эффективность, безопасность и низкий риск развития резистентности. Препарат хорошо зарекомендовал себя в качестве топической антимикробной терапии острых и хронических тонзиллитов, острых и обострении хронических отитов, а также других ЛОР-органов.

Поступила / Received 07.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 29.03.2023
Принята в печать / Accepted 06.04.2023

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Диоксидин®, 10 мг/мл раствор для внутримышечного введения, местного и наружного применения. РУ ЛП- N(000404)-(PI-RU). Режим доступа: <https://girs.rosminzdrav.ru/Instrimg/2021/11/23/1475804/6fc47dab-b417-40e2-b5a1-eac098f7978a.pdf>.

² Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 февраля 2013 г. №66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации». Режим доступа: <https://base.garant.ru/70317532>.

Список литературы / References

1. Дайхес Н.А., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Козлов Р.С., Поляков Д.П. и др. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/306_2. Daihes N.A., Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Kozlov R.S., Polyakov D.P. et al. *Acute tonsillitis and pharyngitis (acute tonsillopharyngitis): clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/306_2.
2. Артюшкин С.А., Еремина Н.В., Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Крюков А.И., Кунельская Н.Л. и др. Хронический тонзиллит: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/683_1. Artyushkin S.A., Eremina N.V., Ryazantsev S.V., Karneeva O.V., Kryukov A.I., Kunelskaya N.L. et al. *Chronic tonsillitis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/683_1.
3. Байбакова Е.В., Гаров Е.В., Гарова Е.Е., Гуров А.В., Загорская Е.Е., Зеленкова В.Н. и др. Хронический средний отит: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/698_1. Baibakova E.V., Garov E.V., Garova E.E., Gurov A.V., Zagorskaya E.E., Zelenkova V.N. et al. *Chronic otitis media: clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/698_1.
4. Карнеева О.В., Гуров А.В., Поляков Д.П., Тулупов Д.А., Рязанцев С.В., Гайра А.К., Трухин Д.В. Отит средний острый: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314_2. Karneeva O.V., Gurov A.V., Polyakov D.P., Tulupov D.A., Ryazantsev S.V., Gagua A.K., Trukhin D.V. *Otitis media acute: clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314_2.
5. Стецюк О.У., Андреева И.В., Егорова О.А. Антибиотикорезистентность основных возбудителей ЛОР-заболеваний. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(9(II)):78–83. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Antibiotikorezistentnosty_osnovnykh_vozbuditel_LOR-zabolevaniy. Stetsyuk O.U., Andreeva I.V., Egorova O.A. Antibiotic resistance of the main pathogens of otorhinolaryngology diseases. *RMJ. Medical Review*. 2019;(9(II)):78–83. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Antibiotikorezistentnosty_osnovnykh_vozbuditel_LOR-zabolevaniy.

6. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Петрова Е.И. Бактериальные инфекции лор-органов: деликатная терапия. *Медицинский совет*. 2017;(8):58–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-58-63>.
Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Petrova E.I. Bacterial infections of the ear, nose and throat: a delicate treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(8):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-58-63>.
7. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Дедова М.Г. Возможности местной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. *РМЖ*. 2015;(6):346–349. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_mestnoy_terapii_infekcionno-vospalitelnykh_zabolevaniy_LOR-organov.
Nikiforova G.N., Svistushkin V.M., Dedova M.G. Possibilities of local therapy of infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *RMZ*. 2015;(6):346–349. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_mestnoy_terapii_infekcionno-vospalitelnykh_zabolevaniy_LOR-organov.
8. 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.
Padeyskaya E.N. Antibacterial drug dioxidin: features of biological action and significance in the treatment of various forms of purulent infection. *Infektsii i Antimikrobnaya Terapiya*. 2001;(5):150–155. (In Russ.)
9. Овчинников А.Ю., Миросниченко Н.А., Шербakov А.Ю., Аглашкин Д.Н. Диоксидин – неизменный фаворит в лечении воспалительных заболеваний ЛОР-органов: 45 лет вместе. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;(28):42–46. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/dioksidin_neizmennyy_favorit_v_lechenii_vospalitelnykh_zabolevaniy_lororganov_45 лет_vместе.html?sphrase_id=126879.
Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Shcherbakov A.Yu., Atlashkin D.N. Dioxidine is a constant favorite in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract: 45 years together. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;(28):42–46. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/dioksidin_neizmennyy_favorit_v_lechenii_vospalitelnykh_zabolevaniy_lororganov_45 лет_vместе.html?sphrase_id=126879.
10. 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>.
11. Рудзит Э.А., Ермаченко В.А., Куцамако Р.Т., Дзюгвдзе Г.К., Харатьян Е.Ф., Григорьева Г.И. и др. Действие диоксида на мембранный аппарат бактериальной клетки. *Прикладная биохимия и микробиология*. 1983;19(5):603–609. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6647420>.
Rudzit E.A., Ermachenko V.A., Kutsemako R.T., Dzhemukhadze G.K., Kharatian E.F. Action of dioxidine on the membrane apparatus of the bacterial cell. *Prilki Biokhim Mikrobiol*. 1983;19(5):603–609. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6647420>.
12. Дегтярева И.Н., Фадеева Н.И., Буданова Л.И., Кузовкин В.А., Стебаева Л.Ф. Изучение влияния диоксида на субклеточные фракции микробной клетки. *Фармакология и токсикология*. 1981;44(3):330–334. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6169546>.
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>.
13. Фадеева Н.И., Дегтярева И.Н., Фоминова А.Н., Дегтева Г.К. Действие диоксида на внеклеточные белки и ферменты *Staphylococcus aureus*. *Антибиотики и химиотерапия*. 1990;35(8):17–20. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2264746>.
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. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2264746>.
14. Дегтярева И.Н., Фадеева Н.И., Герасина С.Ф., Першин Г.Н., Пермогоров В.И. Влияние диоксида на синтез ДНК и РНК у *St. aureus*. *Фармакология и токсикология*. 1981;44(2):217–220. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6168490>.
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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. Падейская Е.Н., Шипилова Л.Д., Буданова Л.И. Фармакокинетика диоксида, проникновение препарата в органы и ткани при однократном и повторном введении. *Химико-фармацевтический журнал*. 1983;(6):667–671.
Padeyskaya E.N., Shipilova L.D., Budanova L.I. Pharmacokinetics of dioxidine, penetration of the drug into organs and tissues with a single and repeated administration. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1983;(6):667–671. (In Russ.)
19. 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.
Ponomareva T.R. Sensitivity of clinical bacterial strains to dioxidine in vitro under aerobic and anaerobic conditions. *Antibiotiki i Meditsinskaya Biotekhnologiya*. 1987;32(3):199–202. (In Russ.)
20. Большаков Л.В. Антибактериальная активность Диоксида в условиях аэро- и анаэробноза. *Антибиотики и медицинская биотехнология*. 1986;10:760–764.
Bol'shakov L.V. Antibacterial activity of Dioxidin in conditions of aero- and anaerobiosis. *Antibiotiki i Medicinskaya Biotekhnologiya*. 1986;10:760–764. (In Russ.)
21. 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>.
Ponomareva T.R., Malakhova V.A. Experimental criteria for interpretation of bacterial sensitivity to dioxidine determined by diffusion from the disks. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 1990;35(7):23–25. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2126705>.
22. Штанюк Е.А., Безуглая Е.П., Минухин В.В., Ляпунов Н.А., Минухин Д.В. Исследование антибактериального действия мазей с диоксидом, левофлоксацином и левомицетином на водорастворимых основах в опытах in vivo на модели гнойной раны, инфицированной госпитальным штаммом *P. aeruginosa*. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2015;(21):146–150. Режим доступа: https://www.bsuedu.ru/bsu/science/public/bsu-science-journal/detail.php?BLOCK_ID=106&SECTION_ID=&ELEMENT_ID=352847.
Shtanyuk E.A., Bezuglaya E.P., Minuhin V.V., Lyapunov N.A., Minuhin D.V. Study of antibacterial action of ointments of dioxidin, levofloxacin and chloramphenicol in the water-soluble bases in experiments in vivo on model of purulent wound infected with hospital strain of *P. aeruginosa*. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2015;(21):146–150. (In Russ.) Available at: https://www.bsuedu.ru/bsu/science/public/bsu-science-journal/detail.php?BLOCK_ID=106&SECTION_ID=&ELEMENT_ID=352847.
23. Богданец Л.И., Смирнова Е.С., Васильев И.М. Эффективность диоксида в лечении трофических язв венозной этиологии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;(9):64–67. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2014/9/downloads/ru/030023-12072014911>.
Bogdanets L.I., Smirnova E.S., Vasiliev I.M. Effectiveness of Dioxidine in the treatment of trophic ulcers of venous etiology. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(9):64–67. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2014/9/downloads/ru/030023-12072014911>.
24. Лисин О.Е., Каторкин С.Е., Шестаков Е.В., Андреев П.С., Арустамян А.В., Личман Л.А. Двухэтапная профилактика послеоперационных гнойно-септических осложнений у пациентов с параректальными свищами. *Амбулаторная хирургия*. 2021;18(2):77–82. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-77-82>.
Lisin O.E., Katorkin S.E., Shestakov E.V., Andreev P.S., Arustamyan A.V., Lichman L.A. Two-stage prevention of purulent-septic complications after surgery in patients with pararectal fistulas. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2021;18(2):77–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-77-82>.
25. 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;(3–4):37–42. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22477504>.
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*. 2013;(3–4):37–42. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22477504>.
26. Федянин С.Д., Шилин В.Е. Определение минимальной подавляющей концентрации диоксида для ведущих возбудителей хирургических инфекций. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2015;(5):73–77. Режим доступа: https://vestnik.vsmu.by/downloads/2015/5/2015_14_5_73-77.pdf.
Fedyanin S.D., Shilin V.E. The determination of the minimum inhibitory concentration of dioxidin for the leading causative agents of surgical infec-

- tions. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2015;(5):73–77. (In Russ.) Available at: https://vestnik.vsmu.by/downloads/2015/5/2015_14_5_73-77.pdf.
27. Гуськова Т.А., Дурнев А.Д., Рейхарт Д.В., Черныяева А.П. Антимикробная активность диоксидина в отношении штаммов потенциальных возбудителей оториноларингологических инфекций. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;(7):35–39. Режим доступа: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/3580/2545>.
 - Guskova T.A., Durnev A.D., Reichart D.V., Chernyaeva A.P. Antimicrobial activity of dioxidin against strains of potential pathogens of otorhinolaryngological infections. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016;(7):35–39. (In Russ.) Available at: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/3580/2545>.
 28. Детушева Е.В., Фурсова Н.К., Коровин С.А. Антимикробная активность диоксидина и диоксидин-содержащего препарата «Носолин-ультра, капли назальные». *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;(4):244–250. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-4-244-250>.
 - Detusheva E.V., Fursova N.K., Korovin S.A. Antimicrobial activity of dioxidin and dioxidin-containing drug "Nosolin-ultra, nasal drops". *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020;(4):244–250. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-4-244-250>.
 29. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Изотова Г.Н., Товмасын А.С., Седикин А.А., Федоткина К.М. Изучение эффективности и безопасности местной антибактериальной терапии острого гнойного верхнечелюстного синусита. *Медицинский совет*. 2015;(15):12–19. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/376/376>.
 - Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Tsarapkin G.Y., 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*. 2015;(15):12–19. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/376/376>.
 30. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.В., Золотова А.В., Волкова К.Б. Возможности местного этиотропного лечения больных хроническим тонзиллитом. *Медицинский совет*. 2016;(18):116–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-116-120>.
 - 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*. 2016;(18):116–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-116-120>.
 31. 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>.
 - 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*. 2016;(6):36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-36-40>.
 32. Накатис Я.А., Конеченкова Н.Е., Матросова Л.М., Силкина А.В., Рымша М.А. Надежный препарат в оптимизации лечения острого и хронического ларингита. В: Блоцкий А.А. (ред.). *Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии»*. Благовещенск, 30 июня 2016 г. Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия; 2016. 173 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26282458>.
 - Nakatis Ya.A., Konechenkova N.E., Matrosova L.M., Silkina A.V., Rymsha M.A. A reliable drug in optimizing the treatment of acute and chronic laryngitis. In: Blotsky A.A. (ed.). *Proceedings of the interregional scientific and practical conference of otorhinolaryngologists of Siberia and the Far East with international participation "Topical issues of otorhinolaryngology"*. Blagoveshchensk, June 30, 2016. Blagoveshchensk: Amur State Medical Academy; 2016. 173 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26282458>.
 33. Осипова Л.М., Шурыгина Т.В., Пушкина К.В. Местная антибактериальная терапия при оториноларингологической патологии. В: Паштаев Н.П. (ред.). *Антибактериальная терапия в оториноларингологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции. Чебоксары, 28 марта 2019 г.* Чебоксары: Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова; 2019. 140 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37530806&pff=1>.
 - Osipova L.M., Shurygina T.V., Pushkina K.V. Local antibacterial therapy in otorhinolaryngological pathology. In: Pashtayev N.P. (ed.). *Antibacterial therapy in otorhinolaryngology: materials of the Interregional scientific and practical conference. Cheboksary, March 28, 2019*. Cheboksary: Chuvash State University named after I.N. Ulyanova; 2019. 140 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37530806&pff=1>.
 34. Овчинников А.Ю., Егян С.С. Наш опыт этиотропного лечения воспалительных заболеваний наружного и среднего уха. *Российская оториноларингология*. 2021;(6):115–124. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-115-124>.
 - Ovchinnikov A.Yu., Egiyan S.S. Etiotropic treatment of inflammatory diseases of the external and middle ear. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;(6):115–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-115-124>.
 35. Рябова М.А., Улюпов М.Ю. Терапия хронического риносинусита в период обострения. *Медицинский совет*. 2022;16(8):56–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-56-60>.
 - Ryabova M.A., Ulupov M.Yu. Treatment of chronic rhinosinusitis exacerbations. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(8):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-56-60>.
 36. Рязанцев С.В., Балацкая К.А., Ткачук И.В., Голованов А.Е., Киреев П.В. Топическая антибактериальная терапия перфоративных отитов в пандемию COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(20):101–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-101-109>.
 - Ryazantsev S.V., Balatskaya K.A., Tkachuk I.V., Golovanov A.E., Kireev P.V. Topical antibiotic therapy for perforated otitis in the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(20):101–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-101-109>.

Информация об авторах:

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

Наговская Виктория Валерия Владимировна, клинический ординатор 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; vnagovska@mail.ru

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

Information about the authors:

Ksenia V. Ereemeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases at the N.V. 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

Victoria Valeria V. Nagovskaya, Clinical Resident of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; vnagovska@mail.ru

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

Выбор оптимальной фармакотерапии аллергического ринита с позиций клинических рекомендаций и наблюдений в реальной клинической практике

О.В. Скороходкина¹, <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>, olesya-27@rambler.ru

Д.А. Волкова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5262-8420>, volkdash190296@gmail.com

А.В. Лунцов², <https://orcid.org/0000-0003-2552-2107>, luntsov@gmail.com

М.Р. Хакимова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3533-2596>, mileushe7@gmail.com

А.Р. Валеева^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0007-6528-6774>, aliv05@mail.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138

Резюме

Введение. Аллергический ринит (АР) – одно из самых распространенных заболеваний, которое влияет на качество жизни пациентов и является фактором риска развития бронхиальной астмы. Поэтому достижение контроля заболевания представляет первостепенную задачу.

Цель. Провести сравнительный анализ эффективности фиксированной комбинации мометазона фуората / олопатадина гидрохлорида и свободной комбинации интраназальных глюкокортикоидов (ИНГКС) в сочетании с системными антигистаминными препаратами (АГП) 2-го поколения у пациентов с АР.

Материалы и методы. В исследование включены 75 пациентов (19–59 лет) с диагнозом АР преимущественно со среднетяжелым течением заболевания. Пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1 (29 чел.) в качестве терапии получала фиксированную комбинацию мометазона фуората / олопатадина гидрохлорида (препарат Риалтрис) в дозе 25/600 мкг эндоназально по 2 впрыскивания 2 раза в сутки, группа 2 (46 чел.) – свободную комбинацию ИНГКС и системных АГП 2-го поколения в терапевтической дозе длительностью 14 дней. Эффективность терапии оценивалась с помощью валидизированных опросников и шкал (TNSS, TOSS, ВАШ, SNOT-22) исходно, в процессе и по окончании курса терапии.

Результаты и обсуждение. Выявлена положительная динамика симптомов как АР, так и аллергического конъюнктивита у пациентов обеих групп, улучшение показателей качества жизни. Однако в 1-й группе контроль заболевания был достигнут значительно быстрее (на 2-й день), в то время как у пациентов 2-й группы – только на 4-й день лечения.

Заключение. Фиксированная комбинация мометазона фуората / олопатадина гидрохлорида (препарат Риалтрис) и свободная комбинация ИНГКС и системных АГП 2-го поколения имеют сопоставимую эффективность. Однако применение фиксированной комбинации топических препаратов позволяет быстрее достичь контроля АР, сопутствующего аллергического конъюнктивита и сопряжено с меньшим риском побочных эффектов, что приводит к повышению приверженности пациентов к терапии.

Ключевые слова: аллергический ринит, интраназальные глюкокортикоиды, антигистаминные препараты, фиксированная комбинация, олопатадин

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России №2/22-10 от 02.08.2022 г.

Для цитирования: Скороходкина О.В., Волкова Д.А., Лунцов А.В., Хакимова М.Р., Валеева А.Р. Выбор оптимальной фармакотерапии аллергического ринита с позиций клинических рекомендаций и наблюдений в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2023;17(7):80–88. <https://doi.org/10.21518/ms2023-058>.

Конфликт интересов: Статья опубликована при поддержке компании Гленмарк. Это никак не повлияло на результаты исследования, выводы и мнение авторов.

Selecting an optimal pharmacotherapy for allergic rhinitis from the standpoint of guidelines and observation in real-life clinical practice

Olesya V. Skorokhodkina¹, <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>, olesya-27@rambler.ru

Darya A. Volkova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5262-8420>, volkdash190296@gmail.com

Alexey V. Luntsov², <https://orcid.org/0000-0003-2552-2107>, luntsov@gmail.com

Milyausha R. Khakimova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3533-2596>, mileushe7@gmail.com

Alina R. Valeeva^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0007-6528-6774>, aliv05@mail.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract, Kazan, 420064, Russia

Abstract

Introduction. Allergic rhinitis (AR) is a common condition that has considerable impact on patients' quality of life. Moreover, it is the risk factor for asthma development. Therefore, achieving control of AR remains crucial.

Aim. To analyze comparative efficacy of fixed-dose combination of olopatadine hydrochloride – mometasone furoate versus combination of intranasal corticosteroids with second generation oral antihistamines.

Materials and methods. Seventy-five patients (ages 19–59) mainly with moderate severity of AR enrolled the study. Group 1 (29 patients) was given a fixed-dose combination of olopatadine hydrochloride – mometasone furoate (Ryaltris) in 2 sprays (25/600 mcg) in each nostril twice daily, whereas group 2 (46 patients) – intranasal corticosteroids with second generation oral antihistamines for 14 days. The efficacy was evaluated using validated questionnaires and scales (TNSS, TOSS, VAS, SNOT-22) before, during and after the treatment is complete.

Results and discussion. We revealed AR and allergic conjunctivitis symptoms improvement as well as quality of life parameters. Nevertheless, disease control was achieved earlier (on day 2 of treatment) in group 1, while in group 2 – only on day 4.

Conclusions. Our study showed comparable efficacy of fixed-dose combination of olopatadine hydrochloride – mometasone furoate (Ryaltris) and combination of intranasal corticosteroids with second generation oral antihistamines. However, fixed-dose combination topical therapy is associated with lower risk of adverse reactions and leads to early control of AR and allergic conjunctivitis symptoms. Besides, fixed combination use adjusts adherence to treatment.

Keywords: allergic rhinitis, intranasal corticosteroids, antihistamines, fixed combination, olopatadine

Acknowledgments. The work was supported by the Kazan State Medical University, grant No. 2/22-10 of August 2, 2022.

For citation: Skorokhodkina O.V., Volkova D.A., Luntsov A.V., Khakimova M.R., Valeeva A.R. Selecting an optimal pharmacotherapy for allergic rhinitis from the standpoint of guidelines and observation in real-life clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):80–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-058>.

Conflict of interest: The article was published with the support of the Glenmark company. This did not affect the results of the study, the conclusions and the opinion of the authors.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа, которое развивается под действием аллергенов, и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит (АК), атопический дерматит, бронхиальная астма (БА) [1]. По результатам эпидемиологических исследований распространенность заболевания в различных регионах мира составляет 4–32%, а в Российской Федерации – 10–24% [2, 3]. Тем не менее, несмотря на высокую частоту АР в популяции, многими исследователями отмечается гиподиагностика АР, которая ассоциируется с возрастанием рисков развития осложнений хронического аллергического воспаления, формированием более широкого спектра сенсибилизации и повышением риска развития БА у пациентов, которым не проводится своевременная аллерген-специфическая иммунотерапия [4, 5]. Кроме того, известно, что отсутствие адекватной фармакотерапии заболевания препятствует достижению контроля АР и негативно влияет на качество жизни пациентов, особенно при его среднетяжелом и тяжелом течении, когда симптомы АР препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, а также нарушают сон пациента [1, 6, 7]. В свою очередь, современное понимание механизмов формирования аллергического воспаления послужило созданию и совершенствованию терапии АР, направленной на достижение контроля над патологическим процессом. В последние десятилетия сформировался общий клинический подход

к лечению АР, который нашел отражение как в зарубежных, так и в отечественных согласительных документах, где подчеркнута значимость применения интраназальных глюкокортикоидов (ИнГКС), системных H_1 -антигистаминных препаратов (АГП) 2-го поколения (h_1 -АГ), топических блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛР), назальных препаратов кромоглициевой кислоты, фиксированных комбинаций ИнГКС и топических блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов, моноклональных антител против IgE (омализумаб) [8, 9]. При этом Международный консенсус ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), а также текущие отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению АР предлагают пошаговый алгоритм назначения фармакотерапии.

Так, на первой ступени лечения возможно назначение монотерапии с применением h_1 -АГ, интраназальных АГ кромоглициевой кислоты, АЛР. Вторая ступень лечения предусматривает монотерапию с назначением ИнГКС в качестве предпочтительной терапии. Третья ступень терапии АР включает обязательное использование ИнГКС в сочетании с препаратом другой фармакологической группы (h_1 -АГ, интраназальные АГ, АЛР). Известно, что синергизм комбинации препаратов способствует, с одной стороны, обеспечению выраженного противовоспалительного эффекта, а с другой – быстрому началу действия препарата, что в совокупности приводит к более значимому улучшению клинической симптоматики. В связи с этим применение фиксированной комбинации ИнГКС и АГП в настоящее время является приоритетным к использованию у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АР, в том числе и в качестве стартовой терапии. Наконец, на четвертой ступени лечения АР необходимо рассмотреть возможность применения омализумаба, а проведение

аллерген-специфической иммунотерапии рекомендуется всем пациентам с АР вне зависимости от степени фармакотерапии [1, 2, 10].

В составе фиксированных комбинаций ИнГКС и ИНАГП, зарегистрированных в настоящее время на территории Российской Федерации, в качестве ИнГКС используется мометазона фуруат. Известно, что указанный препарат обладает высоким сродством к глюкокортикоидному рецептору и высоколипофильными свойствами, что объясняет его минимальную системную биодоступность, высокую продолжительность действия, что, следовательно, обуславливает самый высокий терапевтический индекс среди прочих ИнГКС [11, 12]. В свою очередь, в группе интраназальных АГ внедрено использование олопатадина гидрохлорида, который оказывает быстрое антигистаминное, мембраностабилизирующее и противовоспалительное действие. Кроме того, его применение характеризуется меньшей частотой развития дисгевзии и других побочных эффектов по сравнению с аналогичными лекарственными средствами из группы ИНАГП [13].

Таким образом, в настоящее время достигнуты несомненные успехи в терапии АР. Однако в реальной клинической практике до сих пор имеется ряд нерешенных вопросов. Так, даже при следовании стандартам лечения у значительного количества пациентов с АР, к сожалению, не удается достичь хорошего и полного контроля заболевания [14, 15]. В связи с этим поиск новых схем терапии и оптимизация существующих режимов лечения продолжают оставаться актуальными. С другой стороны, несмотря на достаточно высокий профиль безопасности всех современных групп фармакологических препаратов, ряд нежелательных побочных эффектов может проявляться у части пациентов, что нередко является причиной невозможности дальнейшего продолжения выбранной терапии. Например, у некоторых пациентов может быть не исключен седативный эффект применения отдельных системных блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов 2-го поколения [16, 17]. В свою очередь, в этом аспекте схемы лечения АР с использованием топических hC_{H_1} -АГ могут быть более предпочтительны [18]. При этом сравнительная характеристика эффективности этих режимов лечения требует уточнения [19, 20].

Цель – провести сравнительный анализ эффективности фиксированной комбинации мометазона фуруата / олопатадина гидрохлорида и применения свободной комбинации ИнГКС в сочетании с АГП 2-го поколения, используемых *per os*, у пациентов с АР в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением на базе Республиканского центра клинической иммунологии Республиканской клинической больницы (Казань) находились 75 пациентов в возрасте от 19 до 59 лет (средний возраст 32 года) с диагнозом АР. Из них у 18 (24%) наблюдалось интермиттирующее течение заболевания, а у 57 (76%) был диагностирован персистирующий АР. При этом у подавляющего

числа пациентов (64 чел., 85,3%) заболевание имело среднетяжелое течение и только у 11 (14,7%) отмечалось тяжелое течение АР. Диагноз устанавливался на основе проведенных общеклинических и специфических методов исследования, регламентированных актуальными клиническими рекомендациями, и включал анализ данных анамнеза, лабораторные и инструментальные методы исследования (ОАК с лейкоформулой, риноцитограмма, передняя риноскопия), а также проведение скарификационных кожных проб с неинфекционными аллергенами, исследование общего и специфических IgE в условиях аллергологического кабинета [1]. Следует отметить, что у 32 пациентов (42,7%) АР сопутствовал АК.

После верификации диагноза исходя из варианта назначенной терапии все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 29 пациентов, которым согласно современной стратегии терапии АР в качестве патогенетической противовоспалительной терапии была назначена фиксированная комбинация мометазона фуруата / олопатадина гидрохлорида (препарат Риалтрис®, производитель Glenmark Pharmaceuticals / Гленмарк Фармасьютикалз, Индия) в дозе 25/600 мкг (1 доза) эндоназально по 2 впрыскивания в каждый носовой ход 2 раза в сутки в течение 14 дней. На территории РФ препарат разрешен к применению в качестве терапии сезонного АР у взрослых и детей старше 6 лет, а также круглогодичного АР у взрослых и детей старше 12 лет. У пациентов 2-й группы (46 чел.) была использована свободная комбинация ИнГКС и АГП 2-го поколения *per os* в терапевтической дозе согласно инструкции производителя длительностью 14 дней. В качестве ИнГКС все пациенты получали мометазона фуруат в дозе 200 мкг/сут. Кроме того, 25 пациентов дополнительно использовали дезлоратадин, 15 – цетиризин и 6 – лоратадин.

Эффективность проводимой терапии нами оценивалась с помощью валидизированных опросников и шкал, которые заполнялись исходно, а также в процессе и по окончании курса назначенной терапии. Так, оценка эффективности лечения АР осуществлялась с использованием шкалы общей оценки назальных симптомов TNSS (Total Nasal Symptoms Score), которая используется как инструмент, позволяющий оценить степень выраженности назальных симптомов. Пациент отмечал выраженность симптомов (чихание, водянистые выделения, заложенность носа, зуд в полости носа) по трехбалльной шкале, где 0 – симптомы отсутствуют, 1 – легкие симптомы, 2 – умеренные симптомы, 3 – выраженные проявления. Регистрация симптомов проводится одномоментно до назначения терапии, а также ежедневно в течение 14 дней [2, 21, 22]. В случае если АР сопутствовал АК, дополнительно нами использовалась шкала общей оценки глазных симптомов TOSS (Total Ocular Symptoms Score), которая рекомендована для определения степени выраженности проявлений сопутствующего АК. Пациент оценивал глазные симптомы – покраснение глаз, зуд/жжение в глазах, слезотечение – по трехбалльной шкале, где 0 – симптомы отсутствуют, 1 – легкие симптомы, 2 – умеренные симптомы, 3 – выраженные проявления.

Фиксация данных проводилась одномоментно до назначения терапии, а также ежедневно в течение 14 дней [21]. Кроме того, с целью определения уровня контроля заболевания нами использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ), которая представляет собой горизонтальную градуированную линию от 0 до 10 см. Пациент ежедневно оценивал выраженность своих симптомов – заложенность носа, чихание, ринорею, зуд в полости носа от 0 до 10 баллов, где 0 – отсутствие жалоб и симптомов, а 10 – максимально выраженные проявления АР. Полученные результаты от 0 до 5 свидетельствовали о контролируемом течении АР, а значения 5 и более соответствовали неконтролируемому течению АР [2, 10]. И, наконец, для оценки качества жизни и терапевтического результата лечения пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух заполнялся Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22). Данный опросник включает 22 пункта, которые оцениваются с помощью пятибалльной шкалы, где 0 – симптомы не беспокоят, а 5 – крайне выраженные симптомы. Максимально возможная сумма баллов – 110 [23].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета STATISTICA 12.0. Описательный анализ включал расчет медианы и квартилей (Me [Q₁; Q₃]). Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по U-критерию Манна – Уитни и критерию Уилкоксона для связанных групп. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался за 0,05 [24].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных результатов показал, что исходно пациенты сформированных групп были сопоставимы по полу, возрасту, а также форме и степени тяжести АР (табл. 1). При этом при сравнении выраженности основных симптомов АР по шкале TNSS исходно у пациентов 1-й и 2-й группы отмечались некоторые различия. Так, исходные значения, характеризующие выраженность чихания у пациентов 1-й группы, соответствовали 2 [1; 3] баллам, в то время как у пациентов 2-й группы этот показатель был достоверно выше и составил 3 [2; 3] балла (p = 0,007).

Аналогичные данные были получены и в отношении выраженности зуда полости носа. Этот показатель также был достоверно выше у пациентов 2-й группы и составил 1 [0; 3] по сравнению с пациентами 1-й группы, у которых он не превышал 0 [0; 1] (p = 0,019). При проведении сравнительного анализа исходных данных по другим симптомам АР у пациентов 1-й и 2-й группы достоверной разницы выявлено не было. Следует отметить, что и результаты ВАШ на старте назначения патогенетической медикаментозной терапии у пациентов обеих групп были практически идентичны (8 [6; 9] и 8 [7; 9] соответственно, p = 0,569), так же как и показатели SNOT-22 (табл. 2).

Наряду с симптомами АР у 15 пациентов 1-й группы (51,7%) и 17 пациентов 2-й группы (37,0%) наблюдались симптомы сопутствующего АК. Эти пациенты дополнительно заполняли опросник TOSS, согласно данным которого достоверной разницы в параметрах, характеризующих степень выраженности симптомов АК исходно, у пациентов обеих групп выявлено не было.

Далее нами была проанализирована эффективность проводимой терапии в каждой отдельной группе. Традиционно в реальной клинической практике наиболее часто используемой комбинацией на 3-й ступени терапии АР является назначение топических ГКС и АГП

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов по группам, n (%)

● **Table 1.** Characteristics of patients in study groups, n (%)

Показатель	Группа 1 (n = 29)	Группа 2 (n = 46)
Пол:		
• мужчины;	15 (51,7%);	24 (52,2%);
• женщины	14 (48,3%)	22 (47,8%)
Средний возраст, лет	32	33
Течение АР:		
• интермиттирующее;	7 (27,5%);	11 (24%);
• персистирующее	22 (75,8%)	35 (76%)
Степень тяжести АР:		
• среднетяжелая;	24 (82,8%);	40 (87%);
• тяжелая	5 (17,2%)	6 (13%)
Сопутствующая патология (АК)	15 (51,7%)	17 (37%)

Примечание. АР – аллергический ринит; АК – аллергический конъюнктивит.

● **Таблица 2.** Сравнительная оценка симптомов в 1-й и 2-й группе до терапии аллергического ринита и спустя 14 дней, Me [Q₁; Q₃]

● **Table 2.** Comparative assessment of symptoms in groups 1 and 2 (baseline and after day 14), Me [Q₁; Q₃]

Опросник		До лечения		P	После лечения		P
		Группа 1 (n = 29)	Группа 2 (n = 46)		Группа 1 (n = 29)	Группа 2 (n = 46)	
Шкала оценки выраженности носовых симптомов TNSS (0–3 балла)	Заложенность носа	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,32216	1 [0; 1]	1 [1; 1]	0,338372
	Чихание	2 [1; 3]	3 [2; 3]	0,007089*	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,883233
	Водянистые выделения	1,5 [1; 3]	2 [1; 3]	0,167069	1 [0; 1]	0 [0; 1]	0,184414
	Зуд в полости носа	0 [0; 1]	1 [0; 3]	0,018776*	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,909052
Визуальная аналоговая шкала (0–10 баллов)		8 [6; 9]	8 [7; 9]	0,569670	2 [1; 4]	2 [2; 3,5]	0,995761
Опросник Sino-Nasal Outcome Test – 22 (0–110 баллов)		33 [23; 45]	42 [28,5; 60,5]	0,078239	4,5 [2; 9,25]	5 [2; 10]	0,995442

Примечание. Статистическая значимость рассчитана с использованием теста Манна – Уитни.

*p < 0,05.

2-го поколения, применяемых *per os*. В нашем исследовании также из 75 пациентов с АР указанную комбинацию получали 46 чел. (61,3%). При этом динамическое наблюдение за обсуждаемой группой пациентов показало, что уже на 4-й день лечения наметилась положительная динамика в состоянии пациентов, а к концу терапии через 14 дней показатели TNSS приближались к нулевым значениям. Так, если исходно интенсивность заложенности носа у пациентов 2-й группы соответствовала 3 [3; 3] баллам, то по окончании курса терапии этот показатель существенно снизился и не превышал 1 [1; 1] ($p < 0,0001$). Аналогичные данные получены и в отношении симптомов чихания и водянистых выделений из носа, интенсивность которых к окончанию лечения была минимальной и составляла 0 [0; 1] ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно). В свою очередь, интенсивность зуда полости носа исходно была оценена в 1 [0; 3] балл, а к концу 2-й недели терапии он полностью отсутствовал, значения шкалы TNSS в отношении этого симптома соответствовали 0 [0; 0] ($p < 0,0001$) (рис. 1А).

С приведенными данными согласовывались и показатели шкалы ВАШ, значения которой к 4-му дню терапии достоверно уменьшились до 2 [2; 3,5] баллов (при исходных значениях 8 [7; 9], $p < 0,0001$), что соответствует достижению контроля заболевания. В дальнейшем указанные значения ВАШ сохранялись вплоть до окончания курса терапии. Закономерно, что на фоне значимой положительной динамики клинических симптомов АР улучшались и показатели качества жизни пациентов, включая психические проблемы, ограничение функционирования и эмоциональные расстройства, связанные с заболеванием. Так, если исходно значения теста SNOT-22 были высокими и достигали 42 [28,5; 60,5] баллов, то по окончании

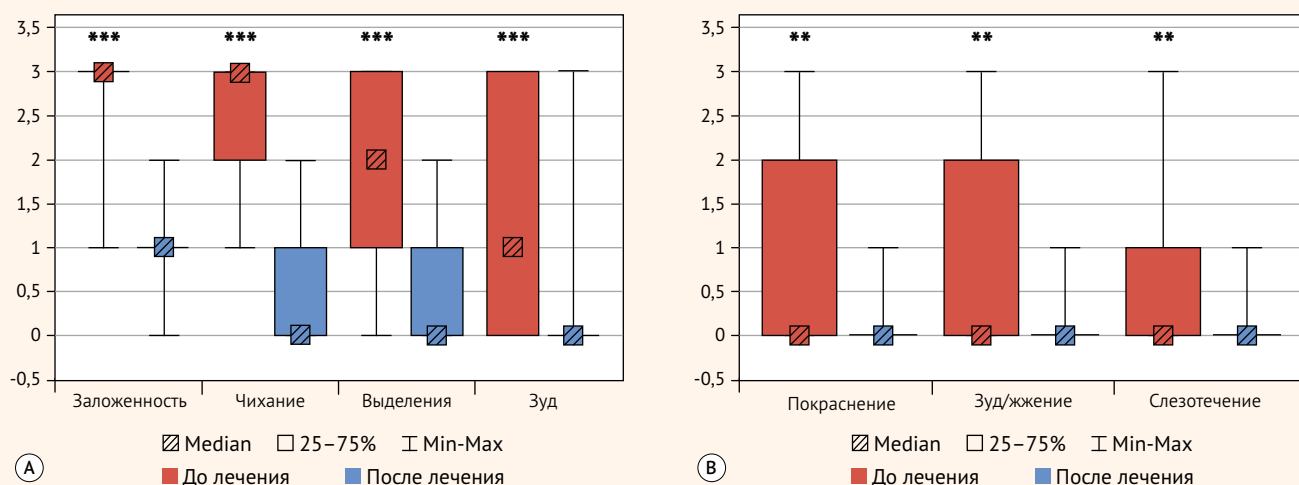
курса терапии его значения существенно снизились и не превышали 5 [2; 10] баллов ($p < 0,0001$) (табл. 2).

В качестве сопутствующей патологии у 37% пациентов 2-й группы (17 чел.) нами был диагностирован АК, интенсивность симптомов которого мы оценивали с помощью шкалы TOSS. Исходно из всех симптомов, характеризующих АК, у пациентов отмечалось более выраженное покраснение, зуд/жжение глаз (0 [0; 2]; 0 [0; 2] соответственно). В меньшей степени пациенты жаловались на слезотечение, интенсивность которого была оценена исходно на 0 [0; 1] баллов. Последующее назначение ИнГКС в сочетании с АГП 2-го поколения *per os* ожидаемо привело к полному исчезновению симптомов со стороны глаз. Значения шкалы TOSS по окончании курса терапии соответствовали нулевым значениям в отношении всех глазных симптомов ($p < 0,0001$) (рис. 1В).

Другую группу составили пациенты, которым в качестве медикаментозной патогенетической терапии АР была назначена фиксированная комбинация мометазона фуората / олопатадина гидрохлорида (Риалтрис®). Следует отметить, что применение фиксированных комбинаций ИнГКС и ИнаГП является современным трендом терапии АР и рекомендовано к применению как зарубежными, так и отечественными согласительными документами [1, 3]. В нашем исследовании указанный вариант лечения получали 29 пациентов. При анализе показателей шкалы TNSS на фоне терапии комбинацией мометазона фуората / олопатадина гидрохлорида (Риалтрис®) отчетливо прослеживается положительная динамика всех симптомов АР. Так, исходные показатели заложенности носа соответствовали 3 [3; 3] баллам, а по окончании курса терапии интенсивность этого симптома, значимо влияющего на качество жизни пациентов с АР, снизилась

● **Рисунок 1.** Выраженность симптомов аллергического ринита до и после лечения у пациентов, получавших свободную комбинацию интраназальных глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов 2-го поколения *per os*

● **Figure 1.** Symptoms of allergic rhinitis before and after treatment in patients that received intranasal corticosteroids and second-generation oral antihistamines



А – назальные симптомы (шкала TNSS); Б – глазные симптомы (шкала TOSS).

Статистическая значимость рассчитана с использованием метода Уилкоксона для следующих групп: до лечения и после лечения.

** $p < 0,001$. *** $p < 0,0001$.

A – nasal symptoms (TNSS); B – eye symptoms (TOSS).

Statistical significance was calculated using Wilcoxon tests for the following groups: before and after the treatment.

** $p < 0,001$. *** $p < 0,0001$.

до 1 [0; 1] балла ($p < 0,0001$). Аналогичные тенденции отмечались и в отношении других симптомов АР. Существенно уменьшилась интенсивность чихания. Если исходно показатель шкалы TNSS в отношении указанного симптома соответствовал 2 [1; 3] баллам, то по окончании терапии он приближался к нулевым значениям (0 [0; 1], $p < 0,0001$). В несколько меньшей степени топическая терапия оказывала влияние на экссудативный компонент клиники АР. Интенсивность выделений из полости носа пациенты оценивали исходно на 1,5 [1; 3] балла, а по окончании курса терапии этот показатель соответствовал 1 [0; 1] баллу, тем не менее разница значений оказалась достоверной. Полностью нивелировался зуд полости носа (рис. 2А).

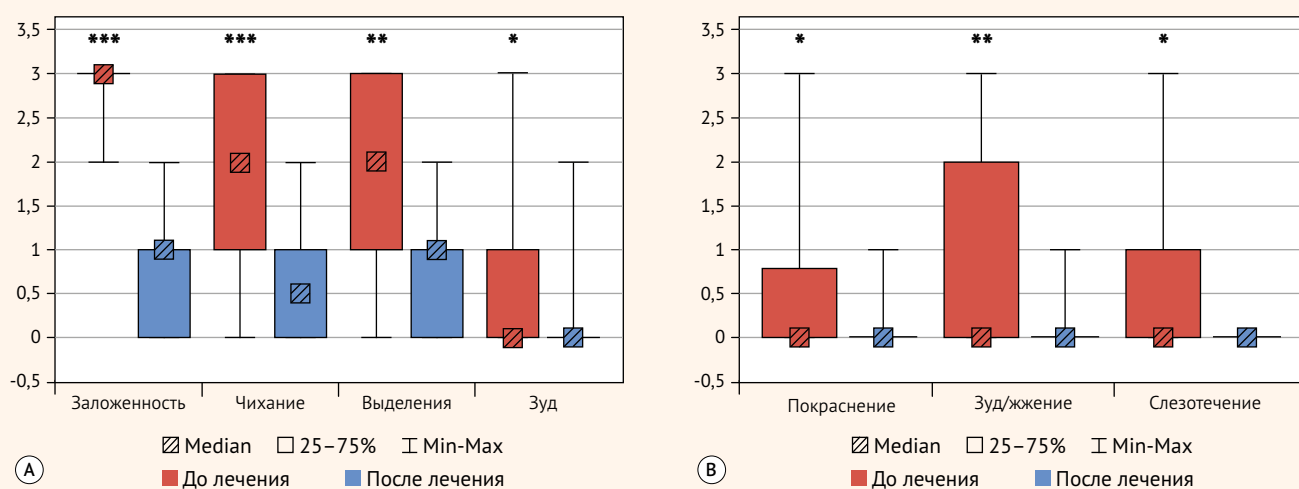
С приведенными данными согласуются и показатели шкалы ВАШ, значения которой уже ко 2-му дню терапии соответствовали 2 [1; 4] баллам при исходных значениях 8 [6; 9] баллов ($p < 0,0001$), что свидетельствует о достижении контроля заболевания. В последующем достигнутый результат сохранялся до окончания лечения (табл. 2). Следует также отметить, что у пациентов данной группы АР в 51,7% случаев (15 чел.) сопутствовал АК. Нами прослежена динамика основных клинических симптомов с помощью шкалы TOSS. Анализ результатов показал, что изначально интенсивность покраснения, зуда/жжения, слезотечения глаз пациентами оценивалась на 0 [0; 1]; 0 [0; 2] и 0 [0; 1] баллов соответственно. Важно отметить, что проведение терапии с использованием препарата, имеющего интраназальный путь введения, привело к полному купированию не только назальных, но и всех глазных симптомов. По окончании курса терапии значение показателей TOSS в отношении покраснения, зуда/жжения, слезотечения глаз

соответствовало 0 [0; 0] баллов ($p < 0,0001$, $p = 0,00001$, $p = 0,000001$ соответственно) (рис. 2В).

Следующим этапом нашего исследования явилось проведение сравнительной оценки эффективности терапии с применением фиксированной комбинации мометазона фуроата / олопатадина гидрохлорида (Риалтрис®) и свободной комбинации ИНГКС в сочетании с АГП 2-го поколения, используемых *per os*. Как видно из табл. 2, при сравнении показателей шкалы TNSS по итогам лечения пациентов 1-й и 2-й группы достоверной разницы значений выявлено не было. Так, степень выраженности заложенности носа после лечения у пациентов 1-й группы соответствовала 1 [0; 1] баллу, а у пациентов 2-й группы – 1 [1; 1] ($p = 0,338$). Аналогичные данные получены и в отношении выраженности других симптомов АР. Идентичными в 1-й и 2-й группе оказались значения, характеризующие интенсивность чихания: 0 [0; 1] и 0 [0; 1] баллов соответственно. Не было выявлено достоверности различий и в показателе, отражающем интенсивность водянистых выделений из носа. Кроме того, у пациентов обеих групп по окончании курса терапии полностью отсутствовал зуд полости носа (табл. 2). Таким образом, по окончании курса терапии в обеих группах был достигнут контроль заболевания. Данные ВАШ у пациентов 1-й группы соответствовали 2 [1; 4] баллам. Сопоставимыми были значения ВАШ у пациентов 2-й группы – [2; 3,5], $p = 0,996$.

Однако важно отметить, что в группе пациентов, получающих фиксированную комбинацию мометазона фуроата / олопатадина гидрохлорида (Риалтрис®), контроль АР был достигнут существенно быстрее – уже на 2-й день терапии. В свою очередь, у пациентов 2-й группы достичь контроля заболевания удалось только

● **Рисунок 2.** Выраженность симптомов аллергического ринита до и после лечения у пациентов, получавших фиксированную комбинацию мометазона фуроата / олопатадина гидрохлорида
● **Figure 2.** Symptoms of allergic rhinitis before and after treatment in patients that received a fixed dose combination of mometasone furoate/olopatadine hydrochloride



А – назальные симптомы (шкала TNSS); Б – глазные симптомы (шкала TOSS).

Статистическая значимость рассчитана с использованием метода Уилкоксона для следующих групп: до лечения и после лечения.

* $p < 0,05$. ** $p < 0,001$. *** $p < 0,0001$.

A – nasal symptoms (TNSS); B – eye symptoms (TOSS).

Statistical significance was calculated using Wilcoxon test for the following groups: before and after treatment.

* $p < 0.05$. ** $p < 0.001$. *** $p < 0.0001$.

к 4-му дню лечения. Несмотря на то что пациенты 1-й группы использовали противовоспалительные препараты по поводу АР исключительно местно, тем не менее явления сопутствующего АК были купированы одинаково успешно у пациентов как 1-й, так и 2-й группы. Таким образом, положительная динамика клинической картины, достигнутая в процессе лечения АР у пациентов обеих групп, закономерно привела к повышению качества жизни наблюдаемых пациентов. Показатели SNOT-22 по окончании курса терапии были сопоставимы у пациентов 1-й и 2-й группы (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Текущие обновления современных международных согласительных документов, национальных клинических рекомендаций по АР определяют важность использования валидизированных опросников и шкал, а также учет их результатов при оценке уровня контроля заболевания и выборе тактики лечения АР [1, 10]. Так, у включенных в наше исследование пациентов как 1-й, так и 2-й группы исходно отмечалось неконтролируемое течение АР: значения ВАШ составляли более 5 баллов. А изначально высокие параметры опросника SNOT-22 отражали значимое негативное влияние на качество жизни пациентов, соответствующие характеристикам среднетяжелого и тяжелого течения АР. В свою очередь, современные алгоритмы лечения АР, представленные в консенсусе ARIA, предполагают в этой клинической ситуации назначение комбинации ИнГКС и системного или топического H_1 -АГ, что соответствует 3-й ступени этапного подхода. Действительно, подобная стратегия позволяет добиться максимально выраженного положительного эффекта лечения, о чем свидетельствуют многочисленные исследования [1,2]. Кроме того, за счет аддитивного действия комбинированная терапия приводит к более быстрому достижению контроля над симптомами [25, 26]. Важно учитывать, что приверженность к продолжению терапии АР положительно ассоциируется с быстротой наступления эффекта, что, в свою очередь, приводит к уменьшению частоты использования деконгестантов, применение которых увеличивает риск развития нежелательных явлений, включая медикаментозной ринит [10, 27, 28]. Соответственно, в нашем исследовании пациенты обеих групп к концу периода наблюдения показали сходный

уровень достижения удовлетворительного контроля над симптомами. При этом в 1-й группе при использовании фиксированной комбинации мометазона фууроата / олопатадина гидрохлорида (Риалтрис®) суммарный эффект по шкале ВАШ менее 5 баллов наступил значительно быстрее – уже на 2-й день терапии. Следует отметить, что в проведенных ранее сравнительных исследованиях различных форм доставки H_1 -АГ [29, 30] топические препараты демонстрировали более быстрое достижение эффекта, что согласуется с полученными нами результатами. Наконец, известное влияние топических интраназальных препаратов при лечении АР, в частности группы ИнГКС, на глазные симптомы в случае сопутствующего АК [31, 32], несомненно, играет важную роль в достижении общего контроля над аллергическим воспалением. Ожидаемо, что и в нашем исследовании у пациентов обеих групп симптомы АК также имели сходную положительную динамику.

Закономерно, что совокупность полученных результатов эффективной терапии АР у пациентов как 1-й, так и 2-й группы привели к улучшению качества жизни, что наглядно демонстрируют данные опросника SNOT-22 и в целом отражает достижение необходимой цели терапии АР в соответствии с современными международными гайдлайнами и отечественными клиническими рекомендациями [1–3, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные позволяют сделать вывод, что фиксированная комбинация мометазона фууроата / олопатадина гидрохлорида и свободная комбинация ИнГКС и АГП 2-го поколения *per os* имеют сопоставимую эффективность. Однако применение фиксированной комбинации топических препаратов позволяет быстрее достичь контроля АР, а также сопутствующего АК, сопряжено с меньшим риском возникновения побочных эффектов, обеспечивает удобство применения, что в совокупности может привести к повышению приверженности пациентов к назначенной терапии и скорейшему достижению главной цели терапии АР – контролю заболевания.



Поступила / Received 09.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 25.03.2023

Принята в печать / Accepted 28.03.2023

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. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1. 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. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1.
2. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. Аллергический ринит. Российский аллергологический журнал. 2022;19(1):100–141. <https://doi.org/10.36691/RJA1524>. Astafieva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daikhes N.A., Zhestkov A.V., Ilyina N.I. et al. Allergic rhinitis. Russian Journal of Allergy. 2022;19(1):100–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1524>.
3. Хаитов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Bachert C., Hellings P.W. и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. Российский аллергологический журнал. 2020;17(1):7–22. <https://doi.org/10.36691/RJA1524>. Khaitov M.R., Namazova-Baranova L.S., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Bachert C., Hellings P.W. et al. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. Russian Journal of Allergy. 2020;17(1):7–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1524>.
4. Ильина Н.И. Аллергия в России сегодня: проблемы и решения. Российский аллергологический журнал. 2022;19(3):285–288. <https://doi.org/10.36691/RJA1566>. Ilyina N.I. Allergy in Russia today: problems and solutions. Russian Journal of Allergy. 2022;19(3):285–288. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1566>.
5. Скороходкина О.В., Архипова С.А., Клыкова Т.В., Зайнетдинова Г.М., Круглова Е.Б., Волкова Д.А. Динамика цитокинового профиля при достижении терапевтического эффекта аллерген-специфической иммуноте-

- рапии у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(5):176–182. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-5-176-182>.
- Skorokhodkina O.V., Arkhipova S.A., Klykova T.V., Zaynetdinova G.M., Kruglova E.B., Volkova D.A. Dynamics of the cytokine profile in achieving the therapeutic effect of allergen-specific immunotherapy in children with allergic rhinitis and bronchial asthma. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(5):176–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-5-176-182>.
6. Hahn-Pedersen J., Boxall N., Maier W., Linneberg A., Serup-Hansen N. Systematic Literature Review Assessing Data on the Burden of Allergic Rhinitis from a Cost and Quality of Life Perspective. *Value Health*. 2014;17(7):A602. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.2087>.
 7. Ненашева Н.М., Терехова Е.П., Бодня О.С., Себекина О.В. Визуальная аналоговая шкала – инструмент для оценки контроля аллергического ринита. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(6):79–88. <https://doi.org/10.36691/RJA114>.
Nenasheva N.M., Terekhova E.P., Bodnya O.S., Sebekina O.V. Visual analogue scale – a tool for assessing the control of allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2018;15(6):79–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA114>.
 8. Zhang Y., Lan F., Zhang L. Advances and highlights in allergic rhinitis. *Allergy*. 2021;76(11):3383–3389. <https://doi.org/10.1111/all.15044>.
 9. Meng Y., Wang C., Zhang L. Advances and novel developments in allergic rhinitis. *Allergy*. 2020;75(12):3069–3076. <https://doi.org/10.1111/all.14586>.
 10. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W. et al. Next-generation 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):70–80.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>.
 11. Passali D., Spinosi M.C., Crisanti A., Bellussi L.M. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11:18. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0054-3>.
 12. Zitt M., Kosoglou T., Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects. *Drug Saf*. 2007;30(4):317–326. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730040-00004>.
 13. 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>.
 14. Van Bulck P., Cools L., Soumya M.S., Nyembue D.T., Kabobo P., Zhang L. et al. A multicenter real-life study on the multiple reasons for uncontrolled allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(10):1452–1460. <https://doi.org/10.1002/alr.22808>.
 15. Шиленкова В.В., Ненашева Н.М. Аллергический ринит: на чем основан выбор лекарственного препарата пациентом? Результаты российского исследования. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(2):54–61. <https://doi.org/10.17116/otorino20218602154>.
Shilenkova V.V., Nenasheva N.M. Allergic rhinitis: what is the patient's choice of drug based on? Russian study's results. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2021;86(2):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20218602154>.
 16. Ozdemir P.G., Karadag A.S., Selvi Y., Boysan M., Bilgili S.G., Aydin A., Onder S. Assessment of the effects of antihistamine drugs on mood, sleep quality, sleepiness, and dream anxiety. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18(3):161–168. <https://doi.org/10.3109/13651501.2014.907919>.
 17. Li L., Liu R., Peng C., Chen X., Li J. Pharmacogenomics for the efficacy and side effects of antihistamines. *Exp Dermatol*. 2022;31(7):993–1004. <https://doi.org/10.1111/exd.14602>.
 18. Chen R., Zheng D., Zhang Y., Sima G. Efficacy and safety of twice-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray (GSP301) in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(4):1691–1699. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07085-w>.
 19. Phinyo P., Wongs C., Sompornrattanaphan M., Thongngarm T. As-needed versus regular intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2022;40(3):195–204. <https://doi.org/10.12932/AP-091121-1269>.
 20. Berger W.E., Meltzer E.O. Intranasal spray medications for maintenance therapy of allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(4):273–282. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4215>.
 21. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., Alt J.A. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):108–352. <https://doi.org/10.1002/alr.22073>.
 22. Бодня О.С., Ненашева Н.М., Андренова Г.В., Синявкин Д.О., Бодня Я.В., Кубанова Э.Т. Сравнительная эффективность различных антигистаминных препаратов 2-го поколения у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом. *Consilium Medicum*. 2017;19(3):101–108. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94881>.
Bodnya O.S., Nenasheva N.M., Andrenova G.V., Sinyavkin D.O., Bodnya Ya.V., Kubanova E.T. Comparative efficacy of different antihistamines 2-nd generation in adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2017;19(3):101–108. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94881>.
 23. Husain Q., Hoehle L., Phillips K., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. The 22-Item Sinonasal Outcome Test as a Tool for the Assessment of Quality of Life and Symptom Control in Allergic Rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2020;34(2):209–216. <https://doi.org/10.1177/1945892419884789>.
 24. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика; 1998. 459 с. Режим доступа: <http://medstatistic.ru/articles/glantz.pdf>.
Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. 4th ed. New York: McGraw Hill; 1997. 455 p.
 25. Lim L., Lipari M., Kale-Pradhan P. Intranasal Olopatadine: Mometasone in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. *Ann Pharmacother*. 2022;10600280221124230. <https://doi.org/10.1177/10600280221124230>.
 26. 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>.
 27. Baiardini I., Novakova S., Mihaicuta S., Oguzulgen I.K., Canonica G.W. Adherence to treatment in allergic respiratory diseases. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(1):53–62. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1554438>.
 28. Köberlein J., Kothe A.C., Sieber J., Mösges R. Determining factors of patient compliance to treatment in allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;31(2):148–156. <https://doi.org/10.12932/AP0264.31.2.2013>.
 29. Ellis A.K., Zhu Y., Steacy L.M., Walker T., Day J.H. A four-way, double-blind, randomized, placebo controlled study to determine the efficacy and speed of azelastine nasal spray, versus loratadine, and cetirizine in adult subjects with allergen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):16. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-16>.
 30. Corren J., Storms W., Bernstein J., Berger W., Nayak A., Sacks H. Effectiveness of azelastine nasal spray compared with oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther*. 2005;27(5):543–553. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.04.012>.
 31. Baroody F.M., Naclerio R.M. Nasal-ocular reflexes and their role in the management of allergic rhinoconjunctivitis with intranasal steroids. *World Allergy Organ J*. 2011;4(Suppl. 1):S1–5. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181f32dcd>.
 32. 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Скорородкина О.В.
 Концепция и дизайн исследования – Скорородкина О.В., Волкова Д.А.
 Написание текста – Скорородкина О.В., Лунцов А.В.
 Сбор и обработка материала – Волкова Д.А., Валеева А.Р.
 Обзор литературы – Скорородкина О.В., Лунцов А.В.
 Перевод на английский язык – Хакимова М.Р.
 Анализ материала – Скорородкина О.В., Волкова Д.А., Хакимова М.Р.
 Статистическая обработка – Волкова Д.А., Хакимова М.Р.
 Редактирование – Скорородкина О.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Скорородкина О.В.

Contribution of authors:*Concept of the article* – Olesya V. Skorokhodkina*Study concept and design* – Olesya V. Skorokhodkina, Darya A. Volkova*Text development* – Olesya V. Skorokhodkina, Alexey V. Luntsov*Collection and processing of material* – Darya A. Volkova, Alina R. Valeeva*Literature review* – Olesya V. Skorokhodkina, Alexey V. Luntsov*Translation into English* – Milyausha R. Khakimova*Material analysis* – Olesya V. Skorokhodkina, Darya A. Volkova, Milyausha R. Khakimova*Statistical processing* – Darya A. Volkova, Milyausha R. Khakimova*Editing* – Olesya V. Skorokhodkina*Approval of the final version of the article* – Olesya V. Skorokhodkina**Информация об авторах:****Скороходкина Олеся Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии с аллергологией, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; olesya-27@rambler.ru**Волкова Дарья Александровна**, аспирант кафедры клинической иммунологии с аллергологией, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; volkdash190296@gmail.com**Лунцов Алексей Владимирович**, к.м.н., врач – аллерголог-иммунолог, заведующий Республиканским центром клинической иммунологии, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138; luntsov@gmail.com**Хакимова Милляуша Рашитовна**, аспирант кафедры клинической иммунологии с аллергологией, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; mileushe7@gmail.com**Валеева Алина Рамилевна**, ассистент кафедры клинической иммунологии с аллергологией, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач – аллерголог-иммунолог, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138; aliv05@mail.ru**Information about the authors:****Olesya V. Skorokhodkina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Immunology with Allergology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; olesya-27@rambler.ru**Darya A. Volkova**, Postgraduate Student of the Department of Clinical Immunology with Allergology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; volkdash190296@gmail.com**Alexey V. Luntsov**, Cand. Sci. (Med.), Allergist-Immunologist, Head of the Republican Department of Clinical Immunology, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract, Kazan, 420064, Russia; luntsov@gmail.com**Milyausha R. Khakimova**, Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology with Allergology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; mileushe7@gmail.com**Alina R. Valeeva**, Assistant of the Department of Clinical Immunology with Allergology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Allergist-Immunologist, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract, Kazan, 420064, Russia; aliv05@mail.ru

Эффективность и безопасность аденотомии детей с персистирующим аллергическим ринитом

Ю.Е. Орлова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4616-8082>, orlova.yulya.orlova@yandex.ru

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

М.В. Герасименко, <https://orcid.org/0000-0002-4241-3220>, mariyy99@inbox.ru

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

Резюме

Введение. В данной статье проводится анализ эффективности и безопасности комплексного лечения детей с заболеваниями лимфоэпителиального глоточного кольца на фоне персистирующего аллергического ринита.

Цель. Изучить эффективность и безопасность аденотомии у детей с персистирующим аллергическим ринитом.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 124 ребенка. Были сформированы две группы: контрольная группа детей, получавших медикаментозное лечение, и основная группа – комплексное (медикаментозное и хирургическое лечение). При обращении в поликлинику проводили обследование у врача-оториноларинголога. Аллергологом-иммунологом подтверждался диагноз персистирующего аллергического ринита, оценивалось качество жизни детей с помощью опросника для пациентов с аллергическими заболеваниями в педиатрии PRQLQ совместно с врачом-оториноларингологом. Состояние зубочелюстной системы оценивал детский стоматолог. Педиатром через один, три и шесть месяцев от начала исследования всем детям проводился физикальный осмотр.

Результаты и обсуждение. После проведения комплексного (хирургического и медикаментозного) лечения у детей наблюдалось значительное уменьшение назальной обструкции, уменьшение частоты возникновения респираторных заболеваний, а также повышение физической активности и улучшение эмоционального статуса, воспалительные явления в глотке и в носоглотке по визуально-аналоговым шкалам снизились на 70,9% по сравнению с днем выписки из стационара. Анализ результатов исследования показал, что консервативное лечение в сочетании с хирургическим вмешательством на лимфоидных структурах глотки при наличии показаний у больных с персистирующим аллергическим ринитом является безопасным и более эффективным по сравнению с использованием только терапевтического подхода.

Выводы. Таким образом, предварительные результаты наблюдаемого периода демонстрируют эффективность и безопасность хирургического вмешательства на лимфоидных структурах глотки у детей с персистирующим аллергическим ринитом. Комплексный метод лечения сочетанной патологии является безопасным и эффективным и оказывает благоприятный эффект на соматический статус и качество жизни детей.

Ключевые слова: гипертрофия глоточной миндалины, гипертрофия небных миндалин, аденотонзиллотомия, медикаментозное лечение, PRQLQ

Для цитирования: Орлова Ю.Е., Никифорова Г.Н., Герасименко М.В. Эффективность и безопасность аденотомии детей с персистирующим аллергическим ринитом. *Медицинский совет.* 2023;17(7):89–95. <https://doi.org/10.21518/ms2023-108>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of adenotomy in children with persistent allergic rhinitis

Yulya E. Orlova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4616-8082>, orlova.yulya.orlova@yandex.ru

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

Maria V. Gerasimenko, <https://orcid.org/0000-0002-4241-3220>, mariyy99@inbox.ru

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

Abstract

Introduction. This article analyzes the effectiveness and safety of complex treatment of children with diseases of the lymphoepithelial pharyngeal ring against the background of persistent allergic rhinitis.

Objective. Study the efficacy and safety of adenotomy in children with persistent allergic rhinitis.

Materials and methods. 124 children participated in the study. Two groups were formed: a control group of children receiving medical treatment and a main group – complex (medical and surgical treatment). When contacting the polyclinic, an examination was carried out by an otorhinolaryngologist. An allergist-immunologist confirmed the diagnosis of persistent allergic rhinitis, assessed the quality of life of children, using a questionnaire for patients with allergic diseases in pediatrics PRQLQ together with an otorhinolaryngologist. The condition of the dental system was evaluated by a pediatric dentist. A pediatrician conducted a physical examination of all children one, three and six months after the start of the study.

Results and discussion. After comprehensive (surgical and drug) treatment, children experienced a significant decrease in nasal obstruction, a decrease in the incidence of respiratory diseases, as well as increased physical activity and improved emotional status, inflammatory phenomena in the pharynx and nasopharynx decreased by 70.9% according to visual analog scales compared to the day of discharge from the hospital. Analysis of the results of the study showed that conservative treatment in combination with surgical intervention on the lymphoid structures of the pharynx in the presence of indications in patients with persistent allergic rhinitis is safe and more effective than using only a therapeutic approach.

Conclusions. Thus, the preliminary results of the observed period demonstrate the effectiveness and safety of surgical intervention on the lymphoid structures of the pharynx in children with persistent allergic rhinitis. The complex method of treatment of combined pathology is safe and effective and has a beneficial effect on the somatic status and quality of life of children.

Keywords: hypertrophy of the pharyngeal tonsil, hypertrophy of the palatine tonsils, adenotonsillotomy, drug treatment, PRQLQ

For citation: Orlova Yu.E., Nikiforova G.N., Gerasimenko M.V. Efficacy and safety of adenotomy in children with persistent allergic rhinitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-108>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Глоточное лимфоэпителиальное кольцо Пирогова – Вальдейера представлено небными, глоточной, язычной, трубными миндалинами и скоплениями лимфоидной ткани задней стенки глотки. Его основными рабочими звеньями в детском возрасте являются глоточная и небные миндалины [1–3]. Объем лимфоидной ткани структур глотки в детском возрасте меняется, достигает максимальных размеров в возрасте 3–9 лет, после чего происходит ее естественная возрастная инволюция [4, 5].

В настоящее время частота обнаружения патологии глоточной миндалины составляет 398,8 случаев на 1000 детей в дошкольном и 199,2 на 1000 детей в школьном возрасте. По другим данным, гипертрофию аденоидов выявляют у 21% детей дошкольного возраста. В структуре патологии лор-органов у детей дошкольного возраста заболевания лимфоидной ткани носоглотки составляют более половины (53,1%) всех клинических случаев [6].

Глоточная и небные миндалины активно участвуют в формировании защитно-приспособительных процессов в организме, обеспечивают устойчивость к инфекциям дыхательных путей, но в ряде случаев могут служить источником рецидивирующих и хронических инфекций [7–9].

Увеличенные в объеме глоточная (аденоиды, аденоидные вегетации) и небные миндалины могут блокировать хоаны, область устьев слуховых труб и зев, что клинически проявляется назальной обструкцией, преимущественно ротовым дыханием, патологическим отделяемым из полости носа и по задней стенке глотки, храпом, синдромом обструктивного апноэ сна, рецидивирующими синуситами, патологией среднего уха, нарушением обоняния, фокации, снижением когнитивных функций. Достаточно часто на фоне гипертрофии глоточной миндалины развивается воспалительный процесс – аденоидит¹ [10–14].

Длительное отсутствие носового дыхания в детском возрасте влияет на развитие верхней челюсти, что приводит к появлению характерного аденоидного лица (открытый рот, уплощение и удлинение средней части лица,

втягивание верхней губы и сужение твердого неба, скученность верхнечелюстных зубов) [14–17].

Если патология лимфоэпителиального глоточного кольца вызывает вышеуказанные изменения, а адекватное консервативное лечение не решает проблемы пациента, необходимо рассматривать вопрос о проведении аденотомии или аденотонзиллотомии. По данным литературы, хирургические вмешательства на лимфоидных структурах глотки являются одними из самых распространенных в детском возрасте [18].

В настоящее время вопросы взаимовлияния респираторных атопических заболеваний и патологии лимфоэпителиального глоточного кольца остаются во многом открытыми. В литературе имеются немногочисленные данные о развитии аллергического аденоидита, аллергического отека слизистой оболочки носоглотки на фоне аллергического ринита (АР), что обусловлено образованием IgE-позитивных тучных клеток в аденоидной ткани [19, 20].

По данным Всемирной организации здравоохранения, АР страдают более 40% населения земного шара. Согласно материалам ARIA 2010 г., в мире АР страдает от 10 до 20% населения [21]. По данным исследования ISAAC, симптомы аллергического воспаления в полости носа наблюдали в среднем у 31,7% детей 6–7 лет и у 14,6% детей 13–14 лет. В России показатель распространенности АР у детей составляет 11,7%. В последние десятилетия отмечается увеличение случаев АР, особенно в развитых странах [22]. Научные прогнозы свидетельствуют о дальнейшем сохранении тенденции к росту уровня аллергических заболеваний в мире [23].

По немногочисленным данным литературы, у детей дошкольного и младшего школьного возраста АР в сочетании с гипертрофией глоточной миндалины имеет место в 45–55% клинических случаев [24]. Эпидемиологических сведений о частоте встречаемости АР на фоне гипертрофии небных миндалин в литературе нет. В ряде клинических исследований было показано, что гипертрофия глоточной миндалины увеличивает тяжесть и продолжительность симптомов АР [25–27]. Часто у таких пациентов рассматривают вопрос о хирургическом лечении – аденотомии или аденотонзиллотомии. Показаниями к аденотомии являются синдром обструктивного апноэ сна,

¹ Рамазанова Г.А. Состояние носового дыхания у детей с миофункциональными нарушениями: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2018. 152 с.

рецидивирующий или хронический синуситы и средние отиты, сопровождающиеся выраженными клиническими проявлениями и/или частыми обострениями при неэффективности нескольких курсов консервативного лечения, рецидивирующие аденоидиты, стойкое затруднение носового дыхания, приводящее к снижению качества жизни ребенка, риск развития или усугубления деформации лицевого скелета (согласно заключению врача-ортодонта). Тонзиллотомия у детей проводится при отсутствии показаний к тонзилэктомии при затруднении дыхания, вызванном обструкцией ротоглотки, усиливающимся на фоне воспалительных процессов, частых эпизодах обструктивных нарушений сна с соответствующими клиническими последствиями [28, 29]. Однако в ряде случаев данное вмешательство у детей, несмотря на наличие показаний и отсутствие противопоказаний, не проводят, в т. ч. из-за несогласия официальных представителей и сомнения некоторых врачей в целесообразности и безопасности хирургической редукции лимфоидной ткани глотки у таких пациентов [30].

Учитывая вышеизложенное, **целью** нашего исследования явилось изучение эффективности и безопасности комплексного лечения детей с патологией лимфоэпителиального глоточного кольца на фоне персистирующего АР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное сравнительное исследование проводилось на базе детского отделения ФГБУ «Поликлиника №4» Управления делами Президента РФ. В исследование были включены 124 ребенка с гипертрофией лимфоэпителиального глоточного кольца на фоне персистирующего АР среднетяжелого течения, которым было показано хирургическое лечение – аденотомия или аденотонзиллотомия при отсутствии противопоказаний к проведению данного вмешательства. Детей включали в исследование при наличии письменного информированного согласия законного представителя на участие ребенка в исследовании. На момент включения в исследование признаков аденоидита и других острых воспалительных процессов не было выявлено ни у одного ребенка.

Критериями невключения являлись отказ законного представителя от участия в исследовании ребенка, возраст младше трех и старше девяти лет, наличие медицинских противопоказаний к проведению планового хирургического вмешательства, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, СОАС (более пяти эпизодов апноэ за ночь).

Критериями исключения пациентов из исследования были отказ законных представителей и/или ребенка от участия в исследовании на любом его этапе, выявление критериев невключения и несоблюдение правил участия в исследовании. Все дети, включенные в исследование, были разделены на две группы. В основную группу вошли пациенты, получающие комплексное (хирургическое и медикаментозное) лечение, в контрольную – только медикаментозную терапию в связи с отказом по разным причинам от хирургического лечения. Обе группы были сопоставимы по всем характеристикам и клиническим признакам.

Всем детям при обращении в поликлинику проводили стандартное оториноларингологическое обследование: риноскопию, отоскопию, фарингоскопию, ларингоскопию. Для детальной оценки состояния полости носа и носоглотки выполняли эндоскопию и рентгенографическое исследование. При наличии у ребенка жалоб на нарушение слуха и/или анамнестических данных о перенесенных средних отитах, а также при выявлении патологии среднего уха пациентам проводили импедансометрию. Аллергологом-иммунологом подтверждался диагноз персистирующего АР, выявлялись особенности клинической картины и качество жизни детей с помощью опросника качества жизни для пациентов с аллергическими заболеваниями в педиатрии PRQLQ [31], который заполнялся законными представителями ребенка на первом, третьем, четвертом и пятом посещении совместно с врачом-оториноларингологом.

Сроки визитов к различным специалистам детей, включенных в настоящее исследование, отражены в *табл. 1*. На визитах врача-педиатра оценивались анамнестические данные: частота обращаемости по поводу сопутствующих заболеваний и острых респираторных инфекций, продолжительность, тяжесть и характер их течения, физическое состояние детей. Стоматолог-ортодонт определял состояние зубочелюстной системы на первом и пятом визитах ребенка в рамках настоящего исследования. У детей основной группы аденотомия ($n = 43$) или аденотонзиллотомия ($n = 19$) под эндотрахеальным наркозом была выполнена в стационаре через 5–7 дней после включения в исследование. В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось ни у одного ребенка. Все пациенты в удовлетворительном состоянии были выписаны домой на вторые сутки после операции. Пациенты после хирургического вмешательства были повторно осмотрены оториноларингологом и аллергологом-иммунологом на 7–8-е сут., в среднем на 12–14-й день от начала наблюдения.

Консервативное лечение проводилось всем детям с первого дня наблюдения, на повторном приеме аллерголог-иммунолог оценивал переносимость и возможное наличие эффекта в течение первых нескольких дней терапии.

● **Таблица 1.** Визиты к врачам-специалистам

● **Table 1.** Visits to specialist physicians

	1-й визит рандомизация	2-й визит (через 12–14 дней)	3-й визит (через 1 мес.)	4-й визит (через 3 мес.)	5-й визит (через 6 мес.)
Оториноларинголог	+	+	+	+	+
Аллерголог-иммунолог	+	+	+	+	+
Педиатр	+		+	+	+
Стоматолог-ортодонт	+		+	+	+
Анкета PRQLQ	+		+	+	+

Срок наблюдения на данный момент за всеми пациентами составил 6 мес., исследование продолжается, предполагаемый срок курации 1 год. По окончании исследования планируется осмотр оториноларинголога, аллерголога-иммунолога, педиатра, стоматолога-ортодонта и оценка заполненного законными представителями ребенка опросника PRQLQ.

Консервативное лечение детям в обеих группах проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации, и было одинаковым [28, 29]. Оториноларингологом было назначено орошение полости носа 1–2 раза в день изотоническими растворами на основе морской воды на весь период наблюдения. По рекомендации аллерголога-иммунолога дети интраназально использовали мометазон по 1 дозе (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки на период всего наблюдения; антигистаминные средства II поколения: дезлоратадин, лоратадин в возрастной дозировке 1 раз в сутки внутрь с коррекцией сроков приема на плановых визитах; антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст по 4 мг (от 2 до 6 лет), 5 мг (от 6 до 15 лет) 1 раз в сутки в течение трех месяцев с решением вопроса о пролонгации в зависимости от клинической картины. В послеоперационном периоде пациенты основной группы кроме лечения, описанного выше, получали топические препараты (комбинированное лекарственное средство Дексаметазон + Неомидин + Полимиксин В + Фенилэфрин) по 1 дозе 3 раза в день в каждый носовой ход в течение 7 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе исследования были выявлены наиболее частые жалобы наблюдаемых пациентов: затруднение носового дыхания – 124 (100%), слизистое отделяемое из полости носа – 66 (53,2%), постназальный затек – 66 (53,2%), храп – 42 (33,9%), синдром обструктивного апноэ сна (кратковременные (менее 5 с) остановки дыхания во время сна, со слов представителей ребенка), дневная сонливость – 18 (14,5%), утомляемость – 69 (55,6%), зуд в полости носа – 55 (44,4%), недостаточная успеваемость ребенка в обучении – 19 (15,3%), эпизоды конъюнктивита в анамнезе – 6 (4,8%).

По данным первого оториноларингологического осмотра, у детей основной и контрольной групп наблюдались гипертрофия глоточной миндалины III степени – 124 (100%), гипертрофия небных миндалин II–III степени – 39 (31,4%). Аллергологом у всех детей к моменту включения в исследование был подтвержден диагноз «персистирующий аллергический ринит» – 124 (100%). Среди всех детей наблюдалось два сопутствующих аллергических заболевания (бронхиальная астма).

В основной группе при втором визите (через 12–14 дней от включения в исследование) к оториноларингологу и аллергологу законные представители отмечали субъективно значительное улучшение носового дыхания, уменьшение слизистого отделяемого из полости носа, снижение дневной сонливости и утомляемости у детей.

При эндоскопии у всех пациентов носоглотка была свободная, реактивные явления в глотке и в носоглотке по визуально-аналоговым шкалам снизились на 44 (70,9%) по сравнению с днем выписки из стационара. В третий, четвертый и пятый визиты у детей основной группы при эндоскопии наблюдался свободный просвет носоглотки – 124 (100%), незначительный или умеренный отек слизистой оболочки полости носа – 24 (38,7%), небольшое количество слизистого отделяемого в носовых ходах и стекающего по задней стенке глотки – 22 (35,5%), повышение дневной активности (51,6%); в контрольной группе – аденоидные вегетации, закрывающие просвет хоан на $\frac{2}{3}$ – 124 (100%), умеренное количество слизистого отделяемого в носовых ходах и стекающего по задней стенке глотки – 27 (43,5%), выраженный или умеренный отек слизистой оболочки полости носа – 29 (46,7%) умеренно выраженная дневная сонливость и вялость – 35 (56,4%). Выраженность симптомов АР в основной группе в среднем на всех визитах была по сравнению с контрольной меньшей, по нашему предположению, это связано с повышением эффективности топического лечения на фоне восстановления ряда физиологических процессов в полости носа при улучшении носового дыхания.

Оториноларингологом и аллергологом-иммунологом проведен анализ данных анкеты PRQLQ детей. Был посчитан средний балл по шести параметрам: носовые симптомы (заложенность носа, чихание, ринорея, стекание слизи по задней стенке), глазные симптомы (зуд глаз, слезотечение, жжение глаз, гиперемия конъюнктивы), практические проблемы (необходимость носить с собой платок, вынужденность тереть нос/глаза, необходимость высморкаться), эмоциональное состояние (огорчение, вспыльчивость и нетерпеливость, раздражение, стеснение), общие симптомы (усталость, жажда/сухость во рту, сниженная работоспособность, вялость, плохая концентрация внимания, головная боль, полный упадок сил), симптомы ограничения деятельности (нарушение дневной активности, способности к учебе, общения со сверстниками, нежелание заниматься спортом, нарушение сна). Результаты опросника приведены в *табл. 2*.

Педиатром через один, три и шесть месяцев от начала исследования всем детям проводился анализ частоты развития острых респираторных заболеваний, особенностей клинической картины, лечения и наличия осложнений. Результаты представлены в *табл. 3*.

При первом обращении к стоматологу-ортодонту у детей были выявлены нарушение прикуса – у (24) 30,6%, аномалия зубных дуг – у (28) 35,5% пациентов. Все пациенты получали ортодонтическое лечение. Повторно оценить состояние зубочелюстной системы планируется через год после начала исследования.

ВЫВОДЫ

В настоящее время исследование продолжается и планируется наблюдение детей из основной и контрольной групп в течение года. По предварительным результатам видно, что в группе детей, получавших

● **Таблица 2.** Результаты анкеты PRQLQ

● **Table 2.** PRQLQ scores

Первый визит	Параметры/средний балл					
	Ограничение активности	Носовые симптомы	Глазные симптомы	Общие симптомы	Практические проблемы	Эмоциональное состояние
Основная группа	4 балла	4,5 балла	0,05 балла	4,75 балла	4,5 балла	4,5 балла
Контрольная группа	4 балла	4,5 балла	0,05 балла	4,75 балла	4,5 балла	4,5 балла
Третий визит	Средний балл					
Основная группа	2,5 балла	2,5 балла	0,05 балла	2,5 балла	2 балла	2,5 балла
Контрольная группа	3,5 балла	3 балла	0,05 балла	3 балла	3 балла	3,5 балла
Четвертый визит	Средний балл					
Основная группа	2 балла	2 балла	0,05 балла	2 балла	2 балла	2 балла
Контрольная группа	3,5 балла	3 балла	0,05 балла	3 балла	3 балла	3,5 балла
Пятый визит	Средний балл					
Основная группа	1,5 балла	2 балла	0,05 балла	2 балла	1 балл	1 балл
Контрольная группа	3 балла	3 балла	0,05 балла	3 балла	3 балла	3 балла

● **Таблица 3.** Случаи ОРВИ и осложнения со стороны лор-органов

● **Table 3.** ARVI cases and ENT complications

Посещение	Повод обращения	Основная группа	Контрольная группа
III	Частота и средняя продолжительность ОРЗ	13	14
	Осложнения	10	12
	а) бактериальный средний отит	1	3
	б) вирусный средний отит	2	3
	в) бактериальный риносинусит	7	6
	Пневмония (вирусная и бактериальная)	0	0
	Другие осложнения	0	0
	Сроки/кратность применения деконгестантов	7 дн/3 р	7 дн/3 р
	Применение системных антибактериальных препаратов	8	9
IV	Частота и средняя продолжительность ОРЗ	6	11
	Осложнения	3	7
	а) бактериальный средний отит	0	3
	б) вирусный средний отит	1	1
	в) бактериальный риносинусит	2	3
	Пневмония (вирусная и бактериальная)	0	0
	Сроки/кратность применения деконгестантов	7 дн/3 р	7 дн/3 р
	Применение системных антибактериальных препаратов	2	6
V	Частота и средняя продолжительность ОРЗ	5	7
	Осложнения	3	5
	а) бактериальный средний отит	1	1
	б) вирусный средний отит	1	1
	в) бактериальный риносинусит	1	3
	Пневмония (вирусная и бактериальная)	0	0
	Сроки/кратность применения деконгестантов	7 дн/3 р	7 дн/3 р
	Применение системных антибактериальных препаратов	2	4

только медикаментозное лечение, отмечались выраженная носовая обструкция – 29 (46,7%), увеличение частоты обращений за медицинской помощью в связи с наличием возникновения респираторных заболеваний верхних дыхательных путей и осложнений ОРВИ со стороны лор-органов, ограничивающих деятельность пациента и негативно влияющих на качество жизни детей.

После проведения комплексного (хирургического и медикаментозного) лечения у детей наблюдалось значительное уменьшение назальной обструкции, уменьшение частоты возникновения респираторных заболеваний, а также повышение физической активности и улучшение эмоционального статуса, воспалительные явления в глотке

и в носоглотке по визуально-аналоговым шкалам снизились на 70,9% по сравнению с днем выписки из стационара. Таким образом, данный метод лечения сочетанной патологии является безопасным и эффективным, оказывающим благоприятный эффект на соматический статус и качество жизни детей

Таким образом, предварительные результаты наблюдаемого периода демонстрируют эффективность и безопасность хирургического вмешательства на лимфоидных структурах глотки у детей с персистирующим АР.

Поступила / Received 20.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 09.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023



Список литературы / References

1. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. *Детская оториноларингология*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 624 с. Bogomilskii M.R., Chistiakova V.R. *Children's otorhinolaryngology*. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 624 p. (In Russ.)
2. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. *Хронический аденоидит у детей*. М.; 2009. 53 с. Режим доступа: <https://medi.ru/docplus/g760404.pdf>. Karpova E.P., Tulupov D.A. *Chronic adenoiditis in children*. Moscow; 2009. 53 p. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/docplus/g760404.pdf>.
3. Perry M., Whyte A. Immunology of the tonsils. *Immunol Today*. 1998;19(9):414–421. [https://doi.org/10.1016/S0167-5699\(98\)01307-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5699(98)01307-3).
4. Brambilla I., Pusateri A., Pagella F., Caimmi D., Caimmi S., Licari A. et al. Adenoids in children: Advances in immunology, diagnosis, and surgery. *Clin Anat*. 2014;27(3):346–352. <https://doi.org/10.1002/ca.22373>.
5. Marseglia G.L., Caimmi D., Pagella F., Matti E., Labò E., Licari A. et al. Adenoids during childhood: the facts. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(4 Suppl.):1–5. <https://doi.org/10.1177/039463201102405401>.
6. Пискунова А.С. Современные возможности терапии аденоидных вегетаций в педиатрической практике. *Практика педиатра*. 2019;(2):24–27. Режим доступа: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatria_arhiv_za_2019_god/_2_2019_mart_-aprel/15617/. Piskunova A.S. Current opportunities for the treatment of adenoid vegetations in paediatric practice. *Paediatrician Practice*. 2019;(2):24–27. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatria_arhiv_za_2019_god/_2_2019_mart_-aprel/15617/.
7. Быкова В.П. Современные представления о структуре и функции миндалин лимфаденоидного глоточного кольца. В: Быкова В.П. *Актуальная оториноларингология*. СПб.: Элби; 2003. С. 4–6. Bykova V.P. Current views on the structure and function of tonsils of the lymphadenoid pharyngeal ring. In: Bykova V.P. *Up-to-date otorhinolaryngology*. St Petersburg: Elby; 2003, pp. 4–6.
8. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(1 Suppl.):69–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2003.08.018>.
9. Brandtzaeg P. Immune functions of nasopharyngeal lymphoid tissue. *Adv Otorhinolaryngol*. 2011;72:20–24. <https://doi.org/10.1159/000324588>.
10. De Amici M., Ciprandi G., Marseglia A., Licari A., Matti E., Caputo M. et al. Adenoid hypertrophy: definition of some risk factors. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26(1 Suppl.):1–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22691244>.
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):46–44. <https://doi.org/10.1007/s11882-009-00684>.
12. Marseglia G.L., Pagella F., Licari A., Scaramuzza C., Marseglia A., Leone M., Ciprandi G. Acute isolated sphenoid sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(12):2027–2031. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2006.07.011>.
13. Marseglia G.L., Pagella F., Klersy C., Barberi S., Licari A., Ciprandi G. The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(4):581–583. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2006.12.003>.
14. Pagella F., De Amici M., Pusateri A., Tinelli G., Matti E., Benazzo M. et al. Adenoids and clinical symptoms: Epidemiology of a cohort of 795 pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(12):2137–2141. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.09.035>.
15. Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н. (ред.). *Ортопедическая стоматология*. В 2 т. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. Т. 1., 520 с. Lebedenko I.Yu., Arutyunov S.D., Riakhovskii A.N. (eds.). *Orthopaedic dentistry*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. Vol. 1. 520 p. (In Russ.)
16. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Gitto E., Salpietro C., Centorriro A. et al. Gastroesophageal reflux and congenital gastrointestinal malformations. *World J Gastroenterol*. 2015;21(28):8508–8515. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i28.8508>.
17. Pereira L., Monyror J., Almeida F.T., Almeida F.R., Guerra E., Flores-Mir C. et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;38:101–112. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.001>.
18. Pagella F., Pusateri A., Chu F., Cairello F., Benazzo M., Matti E. et al. Adenoid assessment in paediatric patients: the role of flexible nasal endoscopy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(4 Suppl.):49–54. <https://doi.org/10.1177/039463201102405410>.
19. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. *Детская оториноларингология*. М.: Медицина; 2005. Bogomilskiy M.R., Chistiakova V.R. *Children's otorhinolaryngology*. Moscow: Meditsina; 2005. (In Russ.)
20. Круговская Н.Л., Богомилский М.Р. Элиминационная терапия при аллергических аденоидитах у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(3):32–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10437798&ysclid=lgallqijn850376286>. Krugovskaya N.L., Bogomilsky M.R. Elimination therapy for allergic rhinitis in children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2008;(3):32–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10437798&ysclid=lgallqijn850376286>.
21. Brożek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Casale T.B. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466–476. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.047>.
22. Ревякина В.А., Дайхес Н.А., Генне Н.А. (ред.). *РАДАР Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. 80 с. Revyakina V.A., Daykhes N.A., Geppe N.A. (ed.). *RADAR. Allergic rhinitis in childhood: guidelines and algorithm in paediatric allergic rhinitis*. 2nd ed. Moscow: Original-maket; 2017. 80 p. (In Russ.)
23. Туровский А.Б. Аллергический ринит: новое решение старой проблемы. *Медицинский совет*. 2016;(6):44–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-44-51>. Turovsky A.B. Allergic rhinitis: a new solution to an old problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(6):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-44-51>.
24. Гаращенко Т.И. Проблемы затрудненного носового дыхания и аллергические заболевания верхних дыхательных путей. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2011;(2):86–95. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/692/6925830b2f947dbf38b4ff528e7ddffc.pdf>. Garashchenko T.I. Problems of impaired nasal airflow and allergic upper respiratory diseases. *Effective Pharmacotherapy. Pulmonology & Otorhinolaryngology*. 2011;(2):86–95. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/692/6925830b2f947dbf38b4ff528e7ddffc.pdf>.
25. Асманов А.И., Пивнева Н.Д., Злобина Н.В., Пампура А.Н. Аллергический ринит у детей: от диагностики к терапии. Что нового? (Обзор литературы). *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(1):74–78. <https://doi.org/10.17116/otorino20208501174>. Asmanov A.I., Pivneva N.D., Zlobina N.V., Pampura A.N. Allergic rhinitis in children: from diagnosis to therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(1):74–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208501174>.
26. Маланicheva T.G., Akhmadieva L.F., Agafonova E.V. Особенности мукозального иммунитета у детей с аллергическим ринитом. *Фарматека*. 2018;(1):54–60. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.1.54-60>. Malanicheva T.G., Akhmadieva L.F., Agafonova E.V. Features of mucosal immunity in children with allergic rhinitis. *Pharmateka*. 2018;(1):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.1.54-60>.

27. Pawankar R., Yamagishi S., Yagi T. Revisiting the roles of mast cells in allergic rhinitis and its relation to local IgE synthesis. *Am J Rhinol*. 2000;14(5):309–317. <https://doi.org/10.2500/105065800781329582>.
28. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Аллергический%20ринит_2020.pdf.
29. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Карнеева О.В., Поляков Д.П. *Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2022/Гипертрофия%20аденоидов.pdf>.
30. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Карнеева О.В., Поляков Д.П. *Adenoid hypertrophy. Palatine tonsil hypertrophy: clinical guidelines*. 2021. (In Russ.) Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2022/Гипертрофия%20аденоидов.pdf>.
31. Русецкий Ю.Ю., Латышева Е.Н., Спиранская О.А., Пашкова А.Е., Малявина У.С. Иммунологические последствия и риски аденотомии. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(2):73–76. <https://doi.org/10.17116/otorino201883273-76>.
32. Rusetskii Yu.Yu., Latysheva E.N., Spiranskaya O.A., Pashkova A.E., Malyavina U.S. The immunological consequences and risks of adenoidectomy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;83(2):73–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201883273-76>.
33. Juniper E.F., Howland W.C., Roberts N.B., Thompson A.K., King D.R. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:163–170. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70380-X](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70380-X).

Вклад авторов:

Концепция статьи – Никифорова Г.Н.
 Концепция и дизайн исследования – Никифорова Г.Н.
 Написание текста – Орлова Ю.Е.
 Сбор и обработка материала – Орлова Ю.Е.
 Обзор литературы – Герасименко М.В.
 Перевод на английский язык – Герасименко М.В.
 Анализ материала – Орлова Ю.Е.
 Статистическая обработка – Орлова Ю.Е.
 Редактирование – Никифорова Г.Н.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Никифорова Г.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina N. Nikiforova
 Study concept and design – Galina N. Nikiforova
 Text development – Yulya E. Orlova
 Collection and processing of material – Yulya E. Orlova
 Literature review – Maria V. Gerasimenko
 Translation into English – Maria V. Gerasimenko
 Material analysis – Yulya E. Orlova
 Statistical processing – Yulya E. Orlova
 Editing – Galina N. Nikiforova
 Approval of the final version of the article – Galina N. Nikiforova

Информация об авторах:

Орлова Юлия Евгеньевна, аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; orlova.yulya.orlova@yandex.ru

Никифорова Галина Николаевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины, 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

Герасименко Мария Владимировна, студент, участник студенческого научного кружка кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; maryu99@inbox.ru

Information about the authors:

Yulya E. Orlova, Postgraduate Student Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; orlova.yulya.orlova@yandex.ru

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

Maria V. Gerasimenko, Student, Member of the Student Scientific Circle, Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Institute of Clinical Medicine Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; maryu99@inbox.ru

Комплексный подход к лечению аллергического ринита

П.А. Кочетков[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5778-629X>, adenotom@yandex.ru

В.М. Свиштушкин, <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>, svvm3@yandex.ru

Е.С. Щенникова, <https://orcid.org/0000-0003-4755-0205>, katt-she@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Аллергический ринит – IgE-опосредованное воспаление, которое широко распространено как во взрослой, так и в детской популяции. При контакте аллергена со слизистой оболочкой возникают приступы чихания, выделения из носа, затруднение носового дыхания, зуд в носу, что существенно влияет на качество жизни пациентов и может приводить к развитию сопутствующей патологии верхних и нижних отделов дыхательных путей. Основной целью лечения является сокращение или устранение симптомов аллергического ринита, предупреждение обострений и профилактика развития осложнений. Оптимальная терапия должна поддерживать привычный для пациента образ жизни. Интраназальные глюкокортикостероиды в сочетании с антилейкотриеновым препаратом монтелукаст (Экталуст) обладают высокой эффективностью и профилем безопасности, а также удобным режимом дозирования.

Цель. Провести обзор доступной литературы по эффективности применения блокатора антилейкотриеновых рецепторов – монтелукаста (Экталуста) в комплексном лечении аллергического ринита.

Материалы и методы. Поиск данных для обзора проводился в базе данных РИНЦ и MEDLINE с использованием ключевых слов.

Результаты и обсуждение. Пациенты с аллергическим ринитом, получавшие комбинированную терапию интраназальными глюкокортикостероидами в сочетании с монтелукастом отметили лучший результат в оценке качества жизни и уменьшения клинических проявлений, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

Выводы. Основываясь на доступных в литературе данных проведенных исследований, можно заключить, что применение монтелукаста (Экталуста) в сочетании с интраназальными глюкокортикостероидами улучшает качество жизни пациентов путем уменьшения клинических проявлений аллергического ринита, в особенности в сочетании с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: аллергический ринит, бронхиальная астма, блокаторы антилейкотриеновых рецепторов, монтелукаст, интраназальные глюкокортикостероиды

Для цитирования: Кочетков П.А., Свиштушкин В.М., Щенникова Е.С. Комплексный подход к лечению аллергического ринита. *Медицинский совет.* 2023;17(7):96–100. <https://doi.org/10.21518/ms2023-115>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

An integrated approach to the treatment of allergic rhinitis

Petr A. Kochetkov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5778-629X>, adenotom@yandex.ru

Valery M. Svistushkin, <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>, svvm3@yandex.ru

Ekaterina S. Shchennikova, <https://orcid.org/0000-0003-4755-0205>, katt-she@yandex.ru

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

Abstract

Introduction. Allergic rhinitis is characterized by IgE-mediated inflammation and widely distributed in both adult and pediatric populations. The contact between allergen and mucous membrane is followed by sneezing, rhinorrhea, nasal blockage. It may affect the quality of life and result in upper and lower airway diseases. The treatment aims to reduce or eliminate symptoms, prevent exacerbations and complications. The optimal treatment should maintain a habitual way of patient's life. Intranasal corticosteroids in combination with selective antagonist of the leukotriene receptor drug – montelukast (Ektalust) have high efficiency and optimal dosing regimen.

Aim. The study was to conduct a literature search for effectiveness of selective antagonist of the leukotriene receptor – montelukast (Ektalust) in treatment of allergic rhinitis.

Materials and methods. The search was executed using RSCI and MEDLINE by keywords.

Results and discussion. Patients with allergic rhinitis who received combination therapy with intranasal glucocorticosteroids in combination with montelukast noted a better result in assessing the quality of life and reducing clinical manifestations, compared with patients who received monotherapy.

Conclusions. Based on the available data it can be concluded that montelukast (Ektalust) in combination with intranasal corticosteroids may improve quality of life due to reduction of symptoms of allergic rhinitis, especially in conjunction with asthma.

Keywords: allergic rhinitis, asthma, selective antagonist of the leukotriene receptor, montelukast, intranasal corticosteroids

For citation: Kochetkov P.A., Svistushkin V.M., Shchennikova E.S. An integrated approach to the treatment of allergic rhinitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):96–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-115>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) – IgE-опосредованный иммуновоспалительный ответ на воздействие аллергена. АР широко распространен как во взрослой, так и в детской популяции [1]. По эпидемиологическим данным, от 10 до 25% населения во всем мире страдают АР [2, 3].

К проявлениям АР относятся затруднение носового дыхания, водянистые выделения из носа, зуд в полости носа, чихание, слезотечение, что часто приводит к нарушениям сна, таким как бессонница, апноэ, необходимость использовать снотворные препараты и другое [4, 5].

АР длится годами, это может приводить к значительному снижению активности в рабочее время и способности к учебе, что негативно сказывается на социальной жизни и повседневной активности, и в конечном итоге снижается качество жизни пациентов [6, 7]. АР служит предпосылкой для развития бронхиальной астмы (БА), а иногда оба заболевания могут возникнуть одновременно. По эпидемиологическим сведениям, от 20 до 40% больных с АР страдают БА и у 30–90% пациентов с БА развивается АР [8]. АР является фактором риска развития БА [9, 10]. Также АР может способствовать развитию патологии околоносовых пазух [11] и уха [12].

По характеру течения АР может быть интермиттирующим и персистирующим. Длительность симптомов интермиттирующего АР должна составлять менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году, а персистирующего – более 4 дней в неделю и более 4 недель в году [13].

Основными целями лечения является устранение или сокращение симптомов АР, профилактика обострений и предупреждение возникновения осложнений при минимально выраженных побочных эффектах терапевтического препарата. Что должно позволить пациенту вести привычный образ жизни.

Лечение АР в целом можно разделить на 3 подхода:

- элиминация аллергена,
- фармакотерапия,
- иммунотерапия.

Элиминация воздействующего аллергена путем смены места пребывания в наиболее критический период [14, 15] или удаления аллергенов из дома [16] являются эффективными методами лечения, но их не всегда легко достичь, они носят больше вспомогательный характер [17]. Несколько исследований показали, что иммунотерапия является эффективным методом лечения АР [18, 19], однако оптимальные сроки начала и продолжительность терапии все еще до конца не ясны [20].

Фармакотерапия АР включает системные и интраназальные антигистаминные препараты, системные и топические глюкокортикостероиды, интраназальные кромоны, системные и интраназальные деконгестанты, интраназальные антихолинергические препараты и антилейкотриеновые препараты. Подбор терапии базируется на тяжести и форме АР, течения и эффективности применяемой терапии, если она проводилась.

Интраназальные глюкокортикостероиды считаются терапией первой линии в лечении АР и контроле его клинических проявлений [21]. В исследованиях и мета-анализах была показана значительная эффективность ИГКС в купировании проявлений АР по сравнению с использованием антигистаминных препаратов [22–25]. Антигистаминные препараты эффективны для уменьшения таких симптомов, как зуд носа и глазные симптомы, но менее эффективны для снижения заложенности носа [26]. Использование системных стероидов ограничено побочным действием, в частности супрессией надпочечников и иммуносупрессией [27].

Альтернативными препаратами для лечения АР, в частности с сочетанием с БА, являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Гистамин, цитокины и цистеиниловые лейкотриены (CysLTs) (LTC₄, LTD₄ и LTE₄) участвуют в формировании аллергической реакции, являются сильными воспалительными медиаторами, выделяемыми различными клетками, в том числе тучными клетками и эозинофилами. Цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы связаны с патофизиологией АР и БА. Цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы высвобождаются из слизистой оболочки носа после контакта с аллергеном на ранней и поздней фазах аллергической реакции, приводя к гиперсекреции слизи и нарушению ее клиренса, увеличивается приток эозинофилов и других воспалительных клеток, повышается проницаемость кровеносных сосудов и возникает бронхоспазм. Вследствие этого антагонисты цистеиниловых лейкотриеновых рецепторов одобрены во всем мире и являются признанным фармакологическим средством лечения АР и БА [28].

Одним из антилейкотриеновых препаратов, включенных в большинство рекомендаций, является монтелукаст, 16-й наиболее часто назначаемый препарат в мире в 2020 г.¹ Выявлено минимальное взаимодействие монтелукаста и других лекарственных препаратов при их одновременном приеме. В проведенных исследованиях у взрослых пациентов не обнаружено клинически

¹ Open Prescribing. Montelukast (0303020G0). 2020. Available at: <https://openprescribing.net/chemical/0303020G0/>.

значимого взаимодействия монтелукаста (10 мг) и преднизолона, варфарина, дигоксина, терфенадина, фексофенадина, комбинированных оральных контрацептивов и теофиллина. Метаболизм монтелукаста ускоряется на фоне приема фенобарбитала. Фармакокинетика монтелукаста не зависит от приема пищи и времени приема препарата (в утренние или же в вечерние часы). Таблетированная форма монтелукаста хорошо переносится пациентами независимо от возраста. Частота побочных эффектов, возникающих у пациентов на фоне терапии монтелукастом, не отличается от таковой в группе плацебо. В целом нежелательные эффекты лечения отмечаются редко, в основном они проявляются головной болью или диспепсией. По данным метаанализа, включавшего 10 рандомизированных контролируемых исследований, у взрослых пациентов переносимость монтелукаста и плацебо не различалась. Прекращение приема препарата из-за нежелательных явлений происходило с одинаковой частотой во время терапии плацебо, монтелукастом и ингаляционным беклометазоном. Монтелукаст, применявшийся у взрослых в течение недели в дозе, превышающей рекомендуемую (10 мг в сут.) до 200 мг в день в течение 5 месяцев, не вызывал побочных эффектов [29, 30].

После приема внутрь монтелукаст быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальный уровень концентрации в крови достигается через 2–3 ч. Биодоступность при приеме внутрь равна 64–73%. Монтелукаст активно метаболизируется в печени. При применении в терапевтических дозах концентрация метаболитов монтелукаста в плазме в равновесном состоянии у взрослых и детей не определяется.

В Российской Федерации зарегистрирован монтелукаст (Экталуст, производство компании ЗАО «Канонфарма продакшн») в дозировках в виде жевательных таблеток: 4 мг для детей от 2 до 5 лет, 5 мг для детей от 6 до 14 лет и таблетки *per os*, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг для взрослых и детей старше 15 лет. Монтелукаст, представленный в виде жевательной таблетки, удобен для применений у пациентов с дисфагией, испытывающих сложности при проглатывании целых таблеток, – дети, пациенты пожилого возраста [31].

Цель – провести обзор доступной литературы по эффективности применения блокатора антилейкотриеновых рецепторов – монтелукаста в комплексном лечении АР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск данных для обзора проводился в базе данных РИНЦ и MEDLINE с использованием ключевых слов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании 200 пациентов с АР лучший результат в оценке качества жизни был достигнут в группе, получавшей комплексную терапию интраназальных глюкокортикостероидов в комбинации с антилейкотриеновым

препаратом монтелукаст [32]. Также эффективность данной комбинации подтверждает исследование S.F. Weinstein, по результатам которого у пациентов с персистирующим АР рекомендовано использование интраназальных глюкокортикостероидов в сочетании с монтелукастом [33].

Большинство исследований показали, что антилейкотриеновые препараты эффективны в терапии АР. Это связано с тем, что, всасываясь через желудочно-кишечный тракт, оказывается воздействие на воспаление в верхних дыхательных путях и в бронхах. Также имеются данные, что у пациентов с БА, в сочетании с ринитом, добавление монтелукаста к интраназальным глюкокортикостероидам не только уменьшает выраженность ринита, но и улучшает контроль астмы [34].

В результате приема монтелукаста в течение 30 дней 89,8% пациентов с АР и БА отметили уменьшение заложенности носа и 60,8% – значительно уменьшились выделения из носа [35].

В метаанализе по оценке монтелукаста в лечении АР с сопутствующей астмой и без нее исключалось использование параллельных методов лечения ринита, оценивалась тяжесть симптомов, таких как заложенность носа, ринорея, зуд носа и чихания, а также проводилась оценка слезотечения, влияние ринита на качество сна и степень тяжести сопутствующей БА. Общим результатом было то, что пациенты, получавшие монтелукаст, отметили более выраженное уменьшение клинических симптомов АР, чем пациенты, которые принимали плацебо. Клинически значимые эффекты были стабильными на протяжении всего периода приема препарата. В исследованиях у детей с персистирующим АР при использовании монтелукаста уменьшилось количество эозинофилов в крови, улучшилась пиковая скорость выдоха через нос и в результате улучшилось качество жизни. Помимо положительного влияния на проявление симптомов со стороны полости носа, значительно уменьшились признаки аллергического конъюнктивита [36, 37].

G. Philip et al. в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании сравнивали эффективность монтелукаста 10 мг и цетиризина 10 мг у пациентов с персистирующим АР, длительность наблюдения составила 6 недель. В исследование включено 1365 пациентов в возрасте от 15 до 85 лет. В течение 4 недель монтелукаст и цетиризин показали численное улучшение клинической картины по сравнению с группой плацебо, однако в группе пациентов, получавших монтелукаст, в большей степени уменьшились симптомы риноконъюнктивита в сравнении с группой пациентов, которые получали цетиризин [38].

В проведенном плацебоконтролируемом исследовании M. Ciebiada et al. наблюдались пациенты с персистирующим АР в течение 6 недель, наибольшее улучшение клинической картины было выявлено у пациентов, получавших комбинированную терапию монтелукаста с антигистаминными препаратами – дезлоратадин и левоцетиризин, чем монотерапия [39].

Американская профессиональная ассоциация иммунологов, аллергологов и специалистов по лечению БА при

терапии АР с БА на фоне сопутствующей инфекции COVID-19 рекомендует продолжить лечение АР, чтобы обеспечить контроль симптомов заболевания, поскольку эти препараты не подавляют иммунный ответ. Продолжение местного лечения может помочь уменьшить аллергические симптомы. При лечении АР монтелукаст оказывает противовоспалительное действие и подавляет выработку цитокинов, непосредственно блокируя антилейкотриеновые рецепторы².

² American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). Important COVID-19 Information for those with asthma and/or allergies. 2020. Available at: <https://acaai.org/news/important-covid-19-information-those-asthma-and-or-allergies>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основываясь на доступных в литературе данных проведенных исследований, можно прийти к выводу, что применение монтелукаста (Экталуста, «Канонфарма продакшн», Россия) в сочетании с интраназальными глюкокортикостероидами улучшает качество жизни пациентов путем уменьшения клинических проявлений аллергического ринита, в особенности в сочетании с бронхиальной астмой.



Поступила / Received 27.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2023

Принята в печать / Accepted 17.03.2023

Список литературы / References

1. Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;(125):103–115. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.989>.
2. Fang S.Y., Perng D.W., Lee J.Y., Lin D.-Y., Huang C.-Y. An open-label, multi-centre study of levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and urticaria in Taiwanese patients. *Chin J Physiol.* 2010;(53):199–207. <https://doi.org/10.4077/cjp.2010.amk007>.
3. Janson C., Johannessen A., Franklin K., Svane C., Schioler L., Malinovschi A. et al. Change in the prevalence asthma, rhinitis and respiratory symptom over a 20 year period: associations to year of birth, life style and sleep related symptoms. *BMC Pulm Med.* <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0690-9>.
4. Roxbury C.R., Qiu M., Shargorodsky J., Lin S.Y. Association between allergic rhinitis and poor sleep parameters in U.S. adults. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(10):1098–1106. <https://doi.org/10.1002/alr.22174>.
5. Liu J., Zhang X., Zhao Y., Wang Y. The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE.* 2020;15(2):e0228533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228533>.
6. Robinson S., Buchs S., Hammerby E., Kennedy-Martin T. A Review of The Quality of Life and Educational Burden of Allergic Rhinitis on Adolescents. *Value in Health.* 2017;20(9):648. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.1508>.
7. Meltzer E.O. Allergic rhinitis: burden of illness, quality of life, comorbidities, and control. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):235–248. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.12.002>.
8. Павлова К.С. Аллергический ринит. *Медицинский совет.* 2013;(1):89–96. Режим доступа: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/864/0?locale=ru_RU. Pavlova K.S. Allergic rhinitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2013;(1):89–96. (In Russ.) Available at: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/864/0?locale=ru_RU.
9. Leynaert B., Neukirch F., Demoly P., Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5 Suppl.):S201–5. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.110151>.
10. Gaugris S., Sazonov-Kocevar V., Thomas M. Burden of concomitant allergic rhinitis in adults with asthma. *J Asthma.* 2006;43(1):1–7. <https://doi.org/10.1080/02770900500446823>.
11. Vlastos I., Athanasiopoulos I., Mastroiannis N.S., Panogeorgou T., Margaritis V., Naxakis S., Goumas P.D. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J.* 2009;88(4):17–19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19358114/>.
12. Kreiner-Moller E., Chawes B.L., Caye-Thomasen P., Bonnelykke K., Bisgaard H. Allergic rhinitis is associated with otitis media with effusion: a birth cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(11):1615–1620. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23106661/>.
13. Brożek J.L., Bousquet J., Agachee I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):950–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
14. Platts-Mills T.A., Vervloet D., Thomas W.R., Aalberse R.C., Chapman M.D. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(6):2–24. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70292-6](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70292-6).
15. Piacentini G.L., Martinati L., Mingoni S., Boner A.L. Influence of allergen avoidance on the eosinophil phase of airway inflammation in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(5):1079–1084. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(96\)70261-0](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(96)70261-0).
16. Sharma H.P., Hansel N.N., Matsui E., Diette P., Eggleston P., Breyse P. Indoor environmental influences on children's asthma. *Pediatr Clin North Am.* 2007;54(1):103–120. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2006.11.007>.
17. Platts-Mills T.A. Allergen avoidance in the treatment of asthma and rhinitis. *N Engl J Med.* 2003;349(3):207–208. <https://doi.org/10.1056/NEJMp030082>.
18. Maloney J., Bernstein D.I., Nelson H., Creticos P., Hébert J., Noonan M. et al. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(2):146–153.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2013.11.018>.
19. Creticos P.S., Maloney J., Bernstein D.I., Casale T., Kaur A., Fisher R. et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(5):1342–1349. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.019>.
20. Wheatley L.M., Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2015;372(5):456–463. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1412282>.
21. Small P., Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7 Suppl 1(Suppl 1):S3. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-S1-S3>.
22. Yanez 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;89:479–484. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62085-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62085-6).
23. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2 Suppl.):S1–S84. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.003>.
24. Pullerits T., Praks L., Ristioja V., Lötval J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(6):949–955. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.124467>.
25. Weiner J.M., Abramson M.J., Puy R.M. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998;317(7173):1624–1629. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7173.1624>.
26. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. *Basic clinical pharmacology.* 11th ed. Singapore: McGraw-Hill; 2009, pp. 271–292. Available at: https://books.google.ru/books/about/Basic_and_Clinical_Pharmacology_11th_Edi.html?id=407ghctkt4C&redir_esc=y.
27. Slavin R.G. Nasal polyps and sinusitis. *JAMA.* 1997;278(22):1849–1854. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9396646/>.
28. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит. *Практическая пульмонология.* 2014;(1):18–26. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhialnaya-astma-i-soputstvuyuschie-zabolevaniya-v-fokuse-allergicheskii-rinit>. Nenasheva N.M. Bronchial asthma and related diseases: the focus of allergic rhinitis. *Prakticheskaya Pul'monologiya.* 2014;(1):18–26. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhialnaya-astma-i-soputstvuyuschie-zabolevaniya-v-fokuse-allergicheskii-rinit>.
29. Knorr B., Holland S., Rogers J.D., Nguyen H.H., Reiss T.F. Montelukast adult (10-mg film-coated tablet) and pediatric (5-mg chewable tablet) dose selections. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(3 Suppl.):S171–S178. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.109424>.
30. Storms W., Michele T.M., Knorr B., Noonan G., Zhang J., Shingo S., Reiss T.F. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged > or = 6 years. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(1):77–87. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.00969.x>.
31. Буева В.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Тишков С.В., Алексеев В.К., Иванов А.А. Анализ современного состояния лекарственных препаратов в лекарственной форме таблетки жевательные (краткое сообщение). *Вестник новых медицинских технологий.* 2020;(6):115–119. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16736>. Bueva V.V., Blynskaya E.V., Alekseev K.V., Tishkov S.V., Alekseev V.K., Ivanov A.A. Analysis of the current state of medicinal preparations in a medicinal

- form chewable tablet (short message). *Journal of New Medical Technologies*. 2020;(6):115–119. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16736>.
32. Симсова В.А., Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Рябинин В.А. Антилейкотриеновые препараты как инструмент для улучшения показателей качества жизни у больных аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2022;16(20):134–138. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-134-138>.
Simsova V.A., Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Ryabinin V.A. Antileukotriene drugs as a tool for improving the quality of life in patients with allergic rhinitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(20):134–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-134-138>.
 33. Weinstein S.F. Combination therapy in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23(1):1–3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11894728/>.
 34. Marcello C., Carlo L. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast. *Asthma Res Pract*. 2016;(2):11. <https://doi.org/10.1186/s40733-016-0026-6>.
 35. Волкова О.А. Монтелукаст в лечении аллергического ринита у детей с бронхиальной астмой. *Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины*. 2014;(4):28–31. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43037833>.
Volkova O.A. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis in children with bronchial asthma. *Modern Problems of Hygiene, Radiation and Environmental Medicine*. 2014;(4):28–31. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43037833>.
 36. Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs*. 2007;67(6):887–901. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767060-00005>.
 37. Patel P., Philip G., Yang W. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(6):551–557. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61018-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61018-6).
 38. Philip G., Williams-Herman D., Patel P., Weinstein S.F., Alon A., Gilles L. et al. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(3):296–304. <https://doi.org/10.2500/aap.2007.28.3000>.
 39. Ciebiada M., Górski-Ciebiada M., DuBuske L.M., Górski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(5):664–671. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61098-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61098-8).

Информация об авторах:

Кочетков Петр Александрович, д.м.н., профессор, кафедра болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; adenotom@yandex.ru

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

Щенникова Екатерина Сергеевна, врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии Университетской клинической больницы № 1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; katt-she@yandex.ru

Information about the authors:

Petr A. Kochetkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of ENT Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; adenotom@yandex.ru

Valery M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of ENT Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; svvm3@yandex.ru

Ekaterina S. Shchennikova, Otorhinolaryngologist, Department of Otorhinolaryngology, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; katt-she@yandex.ru

Классификация патологической эпидермизации (холестеатомы) среднего уха НМАО

М.В. Комаров[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4471-3603>, 7_line@mail.ru

И.А. Аникин, <https://orcid.org/0000-0003-2977-2656>, dr-anikin@mail.ru

В.В. Дворянчиков, <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>, 3162256@mail.ru

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

Резюме

Из периодической литературы, опубликованной за последние 5 лет, следует отметить, что интерес к проблеме хирургии хронического отита, в т. ч. осложненного развитием холестеатомы, не ослабевает, несмотря на колоссальный накопленный опыт отосиургических школ по всему миру. На наш взгляд, в настоящий момент существует ряд значимых проблем терминологии в клинической анатомии уха, в частности номенклатуры верхнего этажа барабанной полости, что негативно сказывается на сравнении и воспроизводимости результатов хирургического лечения хронического отита. Критический анализ существующей классификации холестеатомы среднего уха, предложенной в 2017 г. и валидизированной в России в 2021 г., демонстрирует известные затруднения в применении патогистологического термина «холестеатома», а также принципиальную неточность в определении понятия и структуры передних отделов эпитимпанума. Цель работы – разработать и представить новую классификацию патологической эпидермизации (холестеатомы) среднего уха, основанной на патофизиологии вентиляции среднего уха. Современные представления о механизмах вентиляции среднего уха открывают важную роль в развитии патологической эпидермизации и вторичной холестеатомы. Использование трехмерного моделирования путей вентиляции существенно облегчает понимание патофизиологических механизмов развития ретракции барабанной перепонки. В структуру тимпанальной диафрагмы входят более 10 составных элементов. Понимание патофизиологических принципов заложены в основу предлагаемой классификации патологической эпидермизации (холестеатомы) среднего уха, основанной на распространенности поражения среднего уха и окружающих анатомических структур. Кодировка распространенности патологического процесса осуществляется с использованием аббревиатуры НМАО. В данной аббревиатуре каждой букве соответствует определенный анатомический регион. Границей между регионами выступает тимпанальная диафрагма. Каждой букве присваивается индекс, соответствующий степени инвазии патологической эпидермизации в структуры среднего уха, височной кости и полости черепа. Приведена таблица, представляющая собой наглядное пособие для удобства шифровки диагноза. Приведены примеры формулировки диагноза в соответствии с отоскопическими иллюстрациями.

Ключевые слова: хронический отит, хирургия, микроанатомия среднего уха, тимпанальная диафрагма, тимпанопластика

Для цитирования: Комаров М.В., Аникин И.А., Дворянчиков В.В. Классификация патологической эпидермизации (холестеатомы) среднего уха НМАО. *Медицинский совет*. 2023;17(7):102–110 <https://doi.org/10.21518/ms2023-074>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Classification of pathological epidermization (cholesteatoma) of the middle ear NMAO

Mikhail V. Komarov[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4471-3603>, 7_line@mail.ru

Igor A. Anikin, <https://orcid.org/0000-0003-2977-2656>, dr-anikin@mail.ru

Vladimir V. Dvoryanchikov, <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>, 3162256@mail.ru

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

Abstract

The periodicals published over the past 5 years showed that interest in the issue of surgical treatment of chronic otitis media, including one complicated by cholesteatoma, did not wane despite the large accumulated experience of schools in otosurgery around the globe. In our opinion, there are currently some significant problems of terminology in the clinical anatomy of the ear, in particular, the nomenclature of the upper floor of tympanic cavity, which negatively affects the comparison and reproducibility of the results of surgical treatment of chronic otitis media. The critical analysis of the current classification of middle ear cholesteatoma proposed in 2017 and validated in Russia in 2021 demonstrates certain difficulties in using the pathohistological term “cholesteatoma”, as well as the basic inaccuracy in defining the concept and structure of the anterior parts of the epitympanum. The work aims to develop and present a new classification of pathological middle ear epidermization (cholesteatoma), which is based on the pathophysiology of middle ear ventilation. The modern concepts on the mechanisms of middle ear ventilation reveal its important role in developing the pathological epidermization and secondary cholesteato-

ma. The use of three-dimensional modelling of airway ventilation makes it substantially easier to follow the pathophysiological mechanisms of development of tympanic membrane retraction. The tympanic diaphragm consists of more than 10 composite elements. Understanding the pathophysiological principles underlies the proposed classification of pathological middle ear epidermization (cholesteatoma), which is based on the prevalence of middle ear and surrounding anatomical formation injuries. The pathological process area is coded using the abbreviation of the National Medical Association of Otorhinolaryngologists. In this abbreviation, each letter corresponds to a specific anatomical region. The tympanic diaphragm represents the boundary between the regions. Each letter is assigned an index corresponding to the degree of pathological epidermization invasion into the structures of the middle ear, temporal bone and cranial cavity. The authors provide a table, which serves as a visual aid for ease of coding the diagnosis. Examples of how to formulate a diagnosis in accordance with otoscopic illustrations are given.

Keywords: chronic otitis, surgery, middle ear's microanatomy, tympanic diaphragm, tympanoplasty

For citation: Komarov M.V., Anikin I.A., Dvoryanchikov V.V. Classification of pathological epidermization (cholesteatoma) of the middle ear NMAO. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):102–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-074>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Из периодической литературы, опубликованной за последние 5 лет, следует отметить, что интерес к проблеме хирургии хронического отита, в т. ч. осложненного развитием холестеатомы, не ослабевает, несмотря на колоссальный накопленный опыт отоларингических школ по всему миру.

Проводятся литературные обзоры [1, 2], предлагаются новые методики хирургических доступов и санации среднего уха [3–6], разрабатываются более совершенные способы укладки лоскутов и мастоидопластики [7, 8], изучаются патофизиологические аспекты развития дисвентиляционных синдромов [9, 10], рассматриваются новые классификации, совершенствуется терапевтическое лечение в периоперационном периоде [11–14] и, наконец, демонстрируются случаи атипичного течения хронического воспаления в структуре височной кости [15–17].

В литературе за последнее столетие накопился огромный пласт информации, касающийся микроанатомии среднего уха. Однако чрезвычайная вариабельность и без того пространственно сложных к восприятию структур привели к запутанности и неточности в терминах и понятиях. Это касается не только многообразия в номенклатуре складок и связок, окружающих слуховые косточки (их наличие, положение, функциональную значимость), различных структурных пространств аттика и протимпанума, но даже определения таких базовых понятий, как аттик и другие топографические отделы барабанной полости. Более того, само фундаментальное понятие среднего уха порой искажается, и не редки ситуации, когда в одном контекстном предложении мы видим описание как будто бы различных анатомических регионов: барабанная полость и аттик, барабанная полость и расщелина среднего уха, среднее ухо и мастоидальная полость [18–20].

В качестве примера приведем данные разных авторов, касающихся того, что считать нижней границей аттика:

1) термином «аттик» (чердак), взятым из архитектуры, обозначается отдел барабанной полости, расположенный выше уровня барабанной перепонки [21, 22];

2) нижняя граница аттика образована дубликатурой слизистой оболочки – тимпанальной диафрагмой [23];

3) the attic is the part of the tympanum situated above an imaginary plane passing through the short process of the malleus [18].

Все три автора лишь примерно указывают на один и тот же уровень в среднем ухе. Эта и другие неточности и приблизительности подрывают возможность стандартизации в отоларингологии, ставят под вопрос надежность и воспроизводимость результатов хирургического лечения.

АНАЛИЗ СУЩЕСТВУЮЩЕЙ КЛАССИФИКАЦИИ ХОЛЕСТЕАТОМЫ СРЕДНЕГО УХА ЕВРОПЕЙСКОЙ АКАДЕМИИ ОТОЛОГИИ И НЕЙРООТОЛОГИИ (EAONO)

В 2017 г. Европейской академией отологии и нейроотологии (EAONO) совместно с Японским отологическим обществом (JOS) в рамках консенсусного документа была принята новая классификация холестеатомы с учетом ее локализации и развития патологического процесса в структуре височной кости. Новая классификация неслучайно в уточнении терминологии, стандартизации в сравнении результатов хирургического лечения, а также в стадировании тяжести заболевания [24]. В 2021 г. региональный представитель EAONO в Российской Федерации представил русскоязычный вариант данной классификации [25].

Предложенное в 2017 г. стадирование холестеатомы основано на анатомическом подразделении полости среднего уха на несколько областей, каждой из которой присваивался буквенный индекс: труднодоступная область (S) (передний эпителимпанум, или протимпанум (S1), и барабанный синус (S2)); барабанная полость (T); аттик (A); сосцевидный отросток (M). Вовлечение в патологический процесс нескольких областей, поражение границающих со средним ухом сосудисто-нервных структур определяют стадию от 1 до 4. Также в указанном документе дано определение термина « холестеатома », приведены различия между приобретенной, врожденной, резидуальной и рекуррентной холестеатомой, отдельное внимание уделено холестеатоме, развившейся из ретракционного

кармана и вторично образовавшейся на фоне перфорации барабанной перепонки. Над разработкой консенсусного документа работал организационный комитет – 10 отологов из Европы и Японии, при поддержке делегатов из 54 стран мира.

В основу классификации, даже собственно в ее название, заложен архаичный термин « холестеатома » – “mass formed by the keratinizing squamous epithelium in the tympanic cavity and/or mastoid and subepithelial connective tissue and by the progressive accumulation of keratin debris with/without a surrounding inflammatory reaction”, т. е. масса слущенных кератиновых бляшек с известной гистологической структурой – матрикс, периматрикс, слущенный эпидермис. Следует ли из этого, что данная классификация применима только в том случае, если в процессе вмешательства будет получен операционный материал, по результатам патогистологического исследования которого будет определено, что мы имеем дело с холестеатомой? Что делать в тех случаях, когда многослойный ороговевающий эпителий, мигрировавший по тимпаносклеротической бляшке в барабанную полость, не завершил трансформацию в холестеатому и не утратил своего механизма самоочищения? Как укладывается в данную классификацию перфорация барабанной перепонки с метаплазией слизистой оболочки барабанной полости с локусами эпидермизации, где также будет отсутствовать трехслойность строения холестеатомы?

Как известно, холестеатома может выступать как основное заболевание (первичная холестеатома), либо выступать как осложнение хронического отита (вторичная холестеатома), либо выступать как осложнение хирургического лечения (третичная холестеатома). Насколько целесообразно такой неоднозначный термин, как « холестеатома » закладывать в основу современной классификации?

Далее, в данном консенсусном документе следует отметить и очевидную некорректность в анатомической номенклатуре:

- тождественность протимпанума и переднего эпитимпанума, анатомическая разобщенность аттика и барабанной полости;
- анатомическая разобщенность аттика и переднего эпитимпанума;
- отсутствие анатомических пояснений: что подразумевается под термином « передний эпитимпанум », как он соотносится с передним молоточковым пространством, с передним эпитимпанальным синусом, а также с надтубарным пространством;
- отсутствие анатомических пояснений: что понимается авторами под термином « аттик » и каковы его границы.

К сожалению, следует признать, что только с такой яркой палитрой допущений и неточностей удалось достичь консенсуса среди существующих отоларингических школ.

Находясь в единой информационной системе, мы вынуждены ориентироваться на данную классификацию, учитывая ее недостатки, но и не умаляя ее, безусловно,

очевидные достоинства, особенно в части стадирования патологии среднего уха. С другой стороны, необходимо отдавать отчет в том, что классификация должна стандартизировать не абстрактные понятия, а ложиться в основу хирургической тактики: какой saniрующий объем костной работы необходимо выполнить, какой вариант оссикюлопластики следует выбрать в том или ином случае. Отечественная отоларингология в настоящее время не может брать только калькированной версией иностранных классификаций, архаичных по своей сути. Исходя из этого, мы считаем целесообразным полностью переработать существующую классификацию EAONO и JOS, исходя из трех следующих принципов:

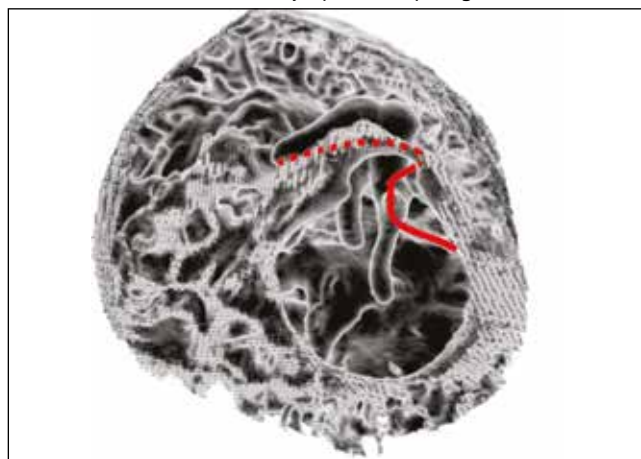
Построение классификации на основах современного понимания механизмов вентиляции пространств среднего уха. Использование исключительно терминов из топографической анатомии удачно для описания отдельных анатомических элементов, но для характеристики закономерностей, лежащих в основе развития заболевания, представляются нецелесообразными. В основе предлагаемой классификации следует заложить роль ключевой структуры среднего уха, состояние которой определяет механизм вентиляции не только среднего уха, но и височной кости в целом, а именно – тимпанальная диафрагма (тождественные термины – « эпитимпанальная диафрагма », « диафрагма барабанной полости », « диафрагма среднего уха »).

Применение аббревиатурно-индексного способа шифрования стадирования патологии, также основанного на оценке распространения патологии среднего уха. Использование формулы, в полной мере отражающей степень прогрессирования патологии, определяет возможность и удобство обмена информацией между разными исследователями без ее искажения.

Осторожное использование тривиального многозначного термина « холестеатома », предпочтение – использованию терминов « эпитимпано-антральный и туботимпанальный хронический средний отит », « патологическая эпидермизация ».

● **Рисунок 1.** Модель правого среднего уха, вид сбоку. Красной линией отмечен уровень тимпанальной диафрагмы

● **Figure 1.** Model of the right middle ear, side view. The red line marks the level of the tympanic diaphragm



АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СРЕДНЕГО УХА

Изучение микроанатомии и вентиляционных пространств еще в первой половине XX в. дало нам новое понятие тимпанальной диафрагмы, которое неактивно внедряется в практическую деятельность [20, 26, 27].

Тимпанальная диафрагма представляет собой морфо-функциональный комплекс, состоящий из ряда анатомических структур (складки мышцы, натягивающей барабанную перепонку, рукоятки и головки молоточка, передней, латеральной и задней молоточковых связок, тела наковальни, латеральной наковальне-молоточковой складки, задней складки наковальни), разделяющих среднее ухо на два отсека, – передненижний (включающий в себя большую часть мезотимпанума, нижнюю часть аттика, ретротимпанум, гипотимпанум и протимпанум) и задневерхний (включающий в себя меньшую часть мезотимпанума, большую часть эпитимпанума, пещеру и ячейки сосцевидного отростка).

Через диафрагму проходят два пути вентиляции среднего уха, по которым воздух из слуховой трубы попадает в ячейстую структуру сосцевидного отростка. Передний путь вентиляции проходит через дефект в складке мышцы, натягивающей барабанную перепонку. Задний путь вентиляции проходит через тимпанальный перешеек. Тимпанальный перешеек, в свою очередь, состоит из переднего и заднего тимпанального соустья.

Переднее тимпанальное соустье в плане объема воздуха имеет первостепенное значение, оно заключено

в пространстве между сухожилием мышцы, натягивающей барабанную перепонку спереди, и стременем сзади. Именно через это соустье поступает воздух в пространство Пруссакса через задний карман Трельча. Заднее тимпанальное соустье заключено в пространстве между коротким отростком наковальни и стременной мышцей.

Следует отметить важную деталь, заключающуюся в том, что передний и задний тимпанальные соустья лежат в совершенно иной плоскости, чем тимпанальная диафрагма.

Дисфункция структур, отвечающих за аэрацию различных отделов среднего уха, приводит к возникновению дисвентиляционных синдромов, приводящих к снижению в них давления и формированию ретракционных карманов или ателектаза [28, 29]. На настоящий момент выделено четыре дисвентиляционных синдрома:

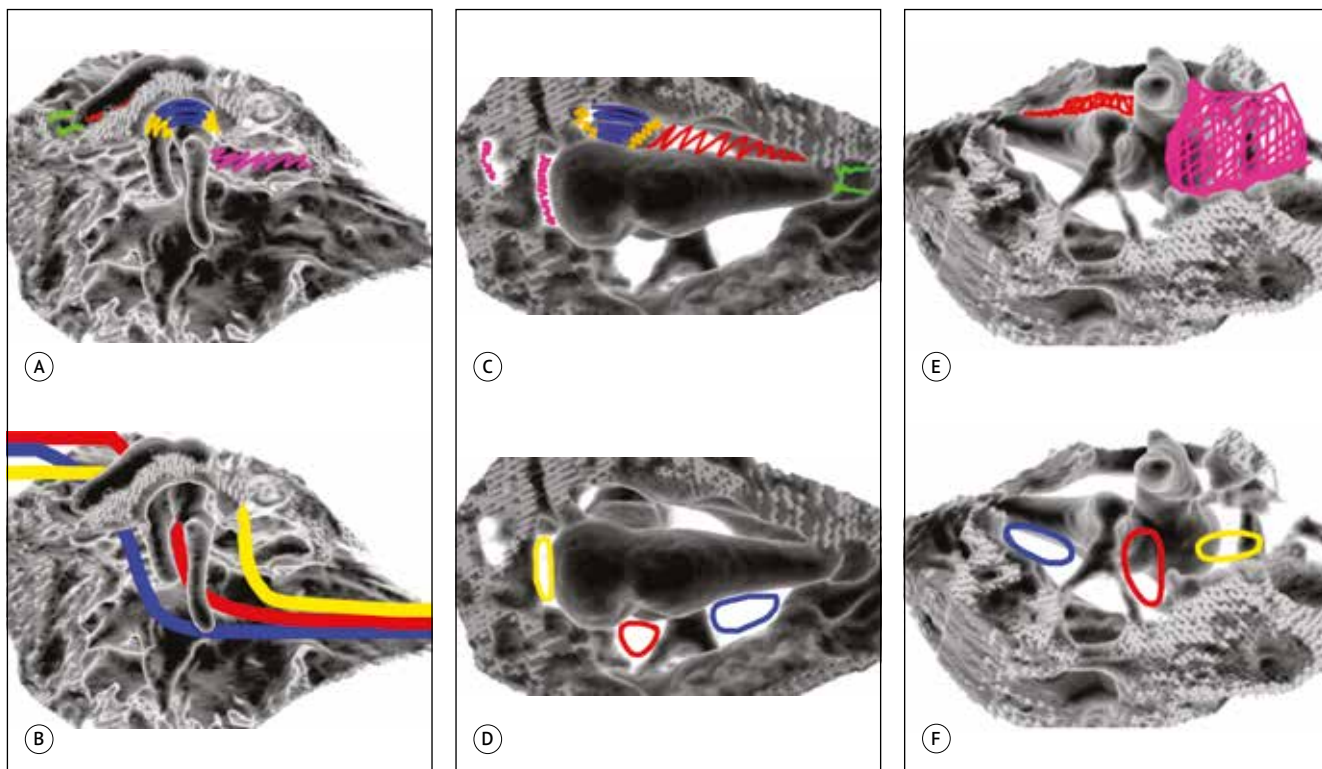
Глобальный дисвентиляционный синдром. Возникает в результате блока макровентиляции через слуховую трубу, приводя к развитию экссудативного отита, адгезивной болезни среднего уха и в конечном итоге к ателектазу среднего уха.

Селективный дисвентиляционный синдром ретротимпанума. Результат блока заднего тимпанального соустья, выражающийся в развитии ретракционного кармана в задневерхнем квадранте натянутой части барабанной перепонки.

Селективный дисвентиляционный синдром верхнего аттика. Развивается в результате блока переднего тимпанального соустья при одновременном отсутствии

● **Рисунок 2.** Пути вентиляции среднего уха. Попарно: вид сбоку (А, В), вид сверху (С, D), вид снизу (Е, F)

● **Figure 2.** Ways of ventilation of the middle ear. In pairs: side view (A, B), top view (C, D), bottom view (E, F)



Примечание: Штриховка: синий – латеральная связка молоточка, желтый – передняя и задняя связки молоточка, фиолетовый – складка мышцы, натягивающая барабанную перепонку, красный – латеральная наковальне-молоточковая складка, зеленый – задняя складка наковальни. Линии: синий – передний путь вентиляции, красный – задний путь вентиляции через переднее тимпанальное соустье, желтый – задний путь вентиляции через заднее тимпанальное соустье.

дефектов в складке мышцы, натягивающей барабанную перепонку. Приводит к развитию ретракционного кармана в ненатянутой части барабанной перепонки либо в комбинации натянутой и ненатянутой частей барабанной перепонки.

Селективный дисвентиляционный синдром нижнего аттика. Возникает в результате блока заднего кармана Трельча, приводя к ателектазу пространства Пруссакса. Данное патологическое состояние может оставаться стабильным неограниченное время в случае нормального функционирования переднего тимпанального соустья.

КОДИРОВКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АББРЕВИАТУРЫ НМАО

То, что состояние тимпанальной диафрагмы и ее составных элементов влияет на паттерн развития ретракционных карманов и вторичной холестеатомы, приводит к мнению, что именно тимпанальная диафрагма должна быть той мерой, которую можно было бы с успехом использовать и при классификации ретракционных карманов, в т. ч. осложненных холестеатомой, и при холестеатомах, вторичных к перфорациям натянутой части барабанной перепонки. Руководствуясь этим, предлагается выделить четыре региона в среднем ухе:

Регион 1 (аббревиатура Н) – пространство в среднем ухе, ограниченное снизу тимпанальной диафрагмой, спереди – головкой молоточка и верхней молоточковой складкой, сзади – вертикальным уровнем от короткого отростка наковальни. Основное содержимое пространства – тело наковальни. Регион 1 преимущественно вентилируется через задний путь вентилиции.

Регион 2 (аббревиатура М) – вся ячеистая структура сосцевидного отростка (processus mastoideus), отграниченная спереди коронарной плоскостью, проходящей через короткий отросток наковальни.

Регион 3 (аббревиатура А) – пространство среднего уха, включающее передний эпитимпанальный синус и переднее молоточковое пространство (топографически полностью передний аттик и верхняя передняя часть мезотимпанума), отделенное сзади головкой молоточка и верхней молоточковой складкой, снизу – складкой мышцы, натягивающей барабанную перепонку. Регион 3 вентилируется преимущественно через передний путь вентилиции, в меньшей степени – через реверсивный путь вентилиции.

Регион 4 (аббревиатура О) – пространство среднего уха, представленное большей частью барабанной полости, ограниченное сверху тимпанальной диафрагмой, включающее топографически полностью ретротимпанум, гипотимпанум, а также такие анатомические области, как надтубарный карман (пространство), мыс, ниша овального окна, стремя, ниша круглого окна, длинный отросток наковальни, пространство Пруссакса, рукоятка молоточка. Преимущественно вентилируется непосредственно через слуховую трубу, синусы ретротимпанума

вентилируются через заднее тимпанальное соустье заднего пути вентилиции.

В зависимости от степени инвазии многослойного ороговевающего эпителия, в дальнейшем трансформирующегося в холестеатомный периматрикс и матрикс, букве присваивается дополнительный индекс 0-1-2-Х. Далее, приведена табл. 1, в которой отражены критерии включения оценки локального статуса в тот или иной индекс (для включения достаточно выполнение одного критерия).

Изолированное нарушение вентилиции пространства Пруссакса получило индекс 0, во-первых, в связи с относительной стабильностью данного состояния, во-вторых, такое изолированное патологическое состояние достаточно затруднительно подпадает под определение хронического гнойного среднего отита.

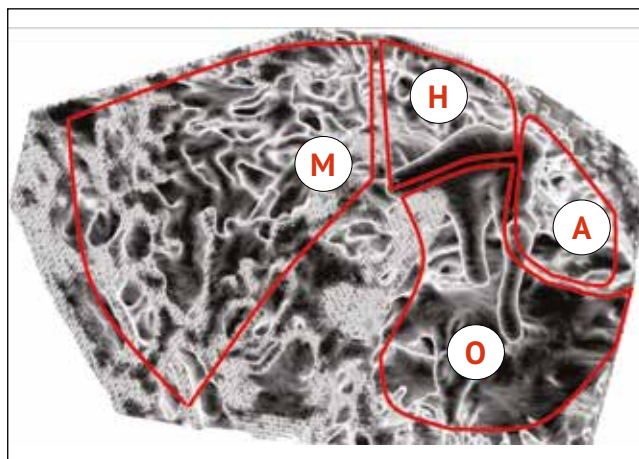
Также индекс 0 обозначает отсутствие эпидермизации во всех регионах, за исключением региона 4, где к индексу 0 отнесена любая эпидермизация тканей, не имеющих контакта с костными стенками и слуховыми косточками, прежде всего, это ятрогенные холестеатомы на ранних сроках развития, заключенные в толще барабанной перепонки, и многослойный ороговевающий эпителий, мигрирующий по тимпаносклеротическим бляшкам с наружного слоя барабанной перепонки, замещая внутренний слой.

Суть классификации заключается в том, что при индексе 0 не требуется оссиклопластика, при индексе 1 актуальным будет постановка вопроса о пластике наковальни и молоточка; при индексе 2 – требуется пластика наковальни, молоточка и суперструктур стремени, более того, чтобы провести полную санацию необходим серьезный отохирургический опыт; при индексе Х – требуется участие мультидисциплинарной хирургической бригады для проведения полноценной санации вовлеченных в патологический процесс структур латерального основания черепа (табл. 2).

Предлагаемая классификация не навязывает конкретный способ санации полостей среднего уха, но,

● **Рисунок 3.** Разделение среднего уха на регионы в соответствии с классификацией НМАО

● **Figure 3.** Division of the middle ear into regions according to the NMAO classification



● **Таблица 1.** Классификация патологической эпидермизации (холестеатомы) среднего уха НМАО

● **Table 1.** Classification of pathological epidermization (cholesteatoma) of the middle ear NMAO

Индекс	Н	М	А	О
0	Нет патологических изменений	Нет патологических изменений	Нет патологических изменений	Ателектаз пространства Пруссакса, любая эпидермизация тканей, не имеющих контакта с костными стенками и слуховыми косточками
1	Эпидермизация тела наковальни, заднего аттика, задней поверхности головки молоточка	Эпидермизация пещеры сосцевидного отростка	Эпидермизация передней поверхности молоточка, эпидермизация переднего молоточкового пространства	Эпидермизация длинного отростка наковальни, эпидермизация рукоятки молоточка, эпидермизация мыса барабанной полости
2	Разрушение кортикальной кости крыши барабанной полости	Разрушение кортикальной кости, отделяющей мозговые оболочки от ячеистой структуры сосцевидного отростка	Эпидермизация переднего эпитимпанального синуса	Эпидермизация ножек стремени, эпидермизация подножной пластинки стремени, эпидермизация синусов ретроимпанума
X	Эпидермизация эпидурального пространства средней черепной ямки	Эпидермизация эпидурального пространства средней или задней черепной ямки	Эпидермизация эпидурального пространства средней черепной ямки	Эпидермизация инфракохлеарного пространства

● **Таблица 2.** Рекомендации к объему оперативного вмешательства, соответствующие классификации НМАО

● **Table 2.** Recommendations for the volume of surgical intervention corresponding to the NMAO classification

Классификация НМАО				
Индекс	Н	М	А	О
0	-	-	-	Удаление локальной холестеатомы с пластикой барабанной перепонки
1	Удаление наковальни, трансмеатальный либо транскортикальный путь к вскрытию задней части аттика с или без сохранения костного барабанного кольца	Антротомия	Удаление головки молоточка, удаление передней части латеральной стенки аттика либо вскрытие передней части аттика с сохранением костного барабанного кольца	Удаление пораженных холестеатомным процессом слуховых косточек, удаление эпидермиса с медиальной стенки барабанной полости, пластика барабанной перепонки
2	Удаление наковальни, трансмеатальный либо транскортикальный путь к расширенному вскрытию задней части аттика с или без сохранения костного барабанного кольца, с ревизией твердой мозговой оболочки средней черепной ямки	Антромастоидотомия	Удаление головки молоточка, удаление всей передней части латеральной стенки аттика либо широкое вскрытие передней части аттика с сохранением костного барабанного кольца	Удаление пораженных холестеатомным процессом слуховых косточек, удаление эпидермиса с медиальной стенки барабанной полости, первичная пластика барабанной перепонки, трансмеатальный или транскортикальный путь к вскрытию синусов ретроимпанума, пластика барабанной перепонки
X	Трансмеатальный или транскортикальный путь с трансаттикальной ревизией мозговых оболочек средней черепной ямки, либо комбинированный отонейрохирургический подход, либо другая методика	Транскортикальный путь с трансмастоидальной ревизией пораженных черепных ямок, либо комбинированный отонейрохирургический подход, либо другая методика	Трансмеатальный или транскортикальный путь с трансаттикальной ревизией мозговых оболочек средней черепной ямки, либо комбинированный отонейрохирургический подход, либо другая методика	Трансмеатальный путь к ревизии инфракохлеарного пространства или другие методики

безусловно, увеличение индекса приводит к большим объемам костной работы и пластического замещения слуховых косточек. Та или иная отохирургическая школа использует различные отохирургические подходы к решению одних и тех же задач, но внутри этих наборов хирургических методик данная классификация найдет применение, т. к. универсализация методов обеспечивает гарантированное достижение высоких результатов в отдаленном периоде [30].

СТРУКТУРА И ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВОК ДИАГНОЗА

В случае отсутствия локусов эпидермизации среднего уха формула НМАО не выносится в диагноз. При выявлении патологических процессов эпидермизации формула НМАО выставляется в конце диагноза. Далее, на основе примеров отоскопической картины приводим индивидуальные формулировки.

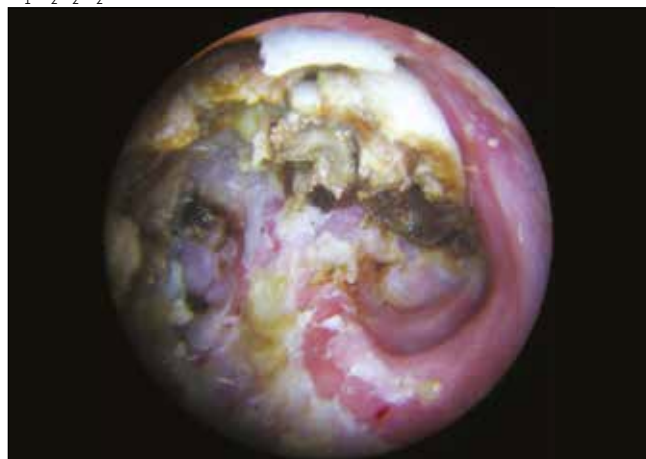
- **Рисунок 4.** Н66.2 Хронический эптитимпаноантральный гнойный средний отит $H_0M_0A_0O_0$, селективный дисвентиляционный синдром нижнего аттика
- **Figure 4.** H66.2 Chronic atticoantralsuppurative otitis media $N_0M_0A_0O_0$, selective disventilatory syndrome of the lower attic



- **Рисунок 6.** Н66.1 Хронический туботимпанный гнойный средний отит $H_0M_0A_0O_2$
- **Figure 6.** H66.2 Chronic atticoantral suppurative otitis media $N_1M_0A_1O_1$



- **Рисунок 5.** Н66.2 Хронический эптитимпаноантральный гнойный средний отит $H_1M_2A_2O_2$
- **Figure 5.** H66.2 Chronic atticoantralsuppurative otitis media $N_1M_2A_2O_2$



- **Рисунок 7.** Н66.1 Хронический туботимпанный гнойный средний отит $H_0M_0A_0O_2$
- **Figure 7.** H66.1 Chronic tubotympanic suppurative otitis media $N_0M_0A_0O_2$



ВЫВОДЫ

Предлагаемая классификация не является прокрустовым ложем для первичных статистических данных, т. к. построена исключительно на патофизиологических принципах. Предлагаемая классификация НМАО применима для оперированных и неоперированных ушей, для первичных, вторичных и третичных холестеатом, для хронических отитов, осложненных

эпидермизацией любого отдела среднего уха и латерального основания черепа.

Авторы рекомендуют к использованию предложенную классификацию в практической деятельности. Дальнейшее развитие отохирургии, безусловно, даст предпосылки к ее дальнейшему совершенствованию. 

Поступила / Received 30.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2023
Принята в печать / Accepted 06.03.2023

Список литературы / References

1. Юкачева А.А., Дубинец И.Д. Эволюция реконструктивно-санирующих оперативных вмешательств при хроническом гнойном среднем отите. *Российская оториноларингология*. 2019;(2):77–84. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-77-84>.
Yukacheva A.A., Dubinets I.D. Evolution of reparative sanitizing operations in the treatment of chronic suppurative otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;(2):77–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-77-84>.
2. Хамгужеева Н.Н., Чернушевич И.И., Аникин И.А., Кузовков В.Е., Дворянчиков В.В. Материалы для тампонады среднего уха. *Российская*

- оториноларингология*. 2022;(6):94–102. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-94-102>.
Khamgushkeeva N.N., Chernushevich I.I., Anikin I.A., Kuzovkov V.E., Dvoryanchikov V.V. Middle ear packing agents. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;(6):94–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-94-102>.
3. Михалевич А.Е., Корвяков В.С., Диаб Х.М., Пащинина О.А., Кондратчиков Д.С., Умаров П.У. и др. Результаты лечения больных хроническим средним отитом с эпидермизацией/ателектазом барабанной полости. *Российская оториноларингология*. 2016;(6):75–80. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-6-75-80>.

- Mikhalevich A.E., Korvyakov V.S., Diab Kh.M., Pashchinina O.A., Kondratchikov D.S., Umarov P.U. et al. The results of treatment of patients with chronic otitis media with epidermization/atelectasis of the tympanic cavity. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2016;(6):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-6-75-80>.
4. Аникин И.А., Астащенко С.В., Хамгушкеева Н.Н., Будкова М.А. Клинический случай открытого ведения трепанационной полости после удаления массивной лабиринтной апикальной холестеатомы пирамиды височной кости. *Российская оториноларингология*. 2019;(5):89–95. Режим доступа: <https://entru.org/2019-5-89-95.html>.
Anikin I.A., Astashchenko S.V., Khamgushkeeva N.N., Budkova M.A. A clinical case of open management of trepanation cavity after surgical removal of massive labyrinth-apical cholesteatoma of the petrous temporal bone. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;(5):89–95. (In Russ.) Available at: <https://entru.org/2019-5-89-95.html>.
 5. Хамгушкеева Н.Н. Способ хирургической санации инфралабиринтной апикальной холестеатомы пирамиды височной кости с сохранением улитки. *Российская оториноларингология*. 2018;(1):106–111. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-1-106-111>.
Khamgushkeeva N.N. The method of cochlea-sparing surgical sanation of infralabyrinthine-apical cholesteatoma of the petrous part of the temporal bone. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;(1):106–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-1-106-111>.
 6. Аникин И.А., Хамгушкеева Н.Н., Гайдуков С.С. Способ закрытия костного дефекта средней черепной ямки у пациентов с мозговой грыжей после перенесенной радикальной операции на среднем ухе. *Российская оториноларингология*. 2018;(5):9–13.
Anikin I.A., Khamgushkeeva N.N., Gaidukov S.S. A method of closure of the bone defect of the middle cranial fossa in the patients with cerebral hernia after the radical surgery of the middle ear. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;(5):9–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-5-9-13>.
 7. Семенов Ф.В., Банашек-Мещерякова Т.В., Семенов В.Ф. Облитерация полости среднего уха жировой тканью. *Российская оториноларингология*. 2017;(3):78–80. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-78-80>.
Semenov F.V., Banashchek-Meshcheryakova T.V., Semenov V.F. Tympanic cavity obliteration with fat tissue. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;(3):78–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-78-80>.
 8. Стяжкин Д.Д., Дворянчиков В.В., Сыроежкин Ф.А., Коровин П.А. Актуальные вопросы мастоидопластики при реконструктивных операциях на среднем ухе. *Российская оториноларингология*. 2019;(5):82–88. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-82-88>.
Styazhkin D.D., Dvoryanchikov V.V., Syroezhkin F.A., Korovin P.A. The important issues of mastoidoplasty during reconstructive operations on the middle ear. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;(5):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-82-88>.
 9. Михалевич А.Е., Корвяков В.С., Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Пашчинина О.А., Кондратчиков Д.С. и др. Клапанный механизм вентиляции барабанной полости при лечении пациентов с хроническим средним отитом с эпидермизацией. *Российская оториноларингология*. 2016;(5):52–58. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-5-52-58>.
Mikhalevich A.E., Korvyakov V.S., Diab Kh.M., Dakhes N.A., Pashchinina O.A., Kondratchikov D.S. et al. The valve mechanism of tympanic cavity ventilation in patients with chronic otitis media with epidermization. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2016;(5):52–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-5-52-58>.
 10. Аникин И.А., Захарова Г.П., Астащенко С.В., Сапоговская А.С. Двигательная активность мерцательного эпителия тимпанального устья слуховой трубы у пациентов с патологией среднего и внутреннего уха. *Российская оториноларингология*. 2018;(3):9–13. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-3-9-13>.
Anikin I.A., Zakharova G.P., Astashchenko S.V., Sapogovskaya A.S. Motor activity of ciliary epithelium of the auditory tube tympanic opening in the patients with the middle and the internal ear pathology. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;(3):9–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-3-9-13>.
 11. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., Коркмазов А.М., Никушкина К.В., Молчанова Г.Х. и др. Перспективы применения противовоспалительного препарата аммония глицирризината в лечении пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Российская оториноларингология*. 2022;(4):123–134. Режим доступа: <https://entru.org/2022-4-123-134.html>.
Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I., Korkmazov A.M., Nikushkina K.V., Molchanova G.Kh. et al. Prospects for use of anti-inflammatory drug ammonium glycyrrhizinate in treatment of patients with chronic suppurative otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;(4):123–134. (In Russ.) Available at: <https://entru.org/2022-4-123-134.html>.
 12. Дубинец И.Д. Прогнозирование степени потери слуха в отоларингологии при хроническом среднем отите. *Российская оториноларингология*. 2017;(4):39–44. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-4-39-44>.
Dubinets I.D. Predicting the degree of hearing loss in ear-surgery in chronic otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;(4):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-4-39-44>.
 13. Миронова Е.Ю., Лямин А.В., Чернышенко И.О., Петровская Е.В., Филева Л.В., Нурдина О.С. Комплексный подход в лечении пациента с синегнойной инфекцией после санирующей операции на среднем ухе. *Российская оториноларингология*. 2019;(4):97–102. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-97-102>.
Mironova E.Yu., Lyamin A.V., Chernyshenko I.O., Petrovskaya E.V., Fileva L.V., Nurdina O.S. An integrated approach to the treatment of a patient with pseudomonas infection after sanitizing middle ear surgery. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;(4):97–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-97-102>.
 14. Бабаев С.Ю., Новожилов А.А., Абубакиров Т.Э., Митрофанова Н.Н., Козаренко Е.А., Шахов А.В. Микробиота барабанной полости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Российская оториноларингология*. 2019;(3):22–26. Режим доступа: <https://entru.org/2019-3-22-26.html>.
Babaev S.Yu., Novozhilov A.A., Abubakirov T.E., Mitrofanova N.N., Kozarenko E.A., Shakhov A.V. Microbiota of the tympanic cavity in the patients with chronic suppurative otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;(3):22–26. (In Russ.) Available at: <https://entru.org/2019-3-22-26.html>.
 15. Аникин И.А., Хамгушкеева Н.Н. Клинический случай устранения обтурирующих наружный слуховой проход экзостозов и врожденной холестеатомы среднего уха. *Российская оториноларингология*. 2018;(6):119–123. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-6-119-123>.
Anikin I.A., Khamgushkeeva N.N. A clinical case of removal of exostoses, obturating the external auditory canal, and congenital cholesteatoma of the middle ear. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;(6):119–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-6-119-123>.
 16. Хамгушкеева Н.Н., Аникин И.А., Бокучава Т.А., Ильин С.Н. Способ хирургической санации инфралабиринтной апикальной холестеатомы пирамиды височной кости. *Российская оториноларингология*. 2017;(2):98–103. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-2-98-103>.
Khamgushkeeva N.N., Anikin I.A., Bokuchava T.A., Ilyin S.N. The method of surgical sanation of infralabyrinthine-apical cholesteatoma of the petrous part of the temporal bone. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;(2):98–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-2-98-103>.
 17. Аникин И.А., Хамгушкеева Н.Н., Бокучава Т.А. Клинические наблюдения больных с холестеатомой пирамиды височной кости. *Российская оториноларингология*. 2016;(3):16–23. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-3-16-23>.
Anikin I.A., Khamgushkeeva N.N., Bokuchava T.A. Clinical observations of patients with petrous pyramid cholesteatoma. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2016;(3):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-3-16-23>.
 18. Mansour S., Magnan J., Ahmad H. *Comprehensive and Clinical Anatomy of the Middle Ear*. Springer; 2019. 257 p.
 19. Proctor B. The development of the middle ear spaces and their surgical significance. *J Laryngol Otol*. 1964;78:631–648. <https://doi.org/10.1017/s002221510006254x>.
 20. Proctor B. Attic-aditus block and the tympanic diaphragm. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1971;80(3):371–375. <https://doi.org/10.1177/000348947108000311>.
 21. Кобрак Г. *Среднее ухо*. М.; 1963. 405 с.
Kobrag G. *Middle ear*. Moscow; 1963. 405 p. (In Russ.)
 22. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. *Атлас анатомии человека*. М.; 2010. 300 с.
Sinelnikov R.D., Sinelnikov Ya.R., Sinelnikov A.Ya. *Atlas of human anatomy*. Moscow; 2010. 300 p. (In Russ.)
 23. Стратиева О.В. *Клиническая анатомия уха*. СПб.; 2004. 271 с.
Stratieva O.V. *Clinical anatomy of ear*. St Petersburg; 2004. 271 p. (In Russ.)
 24. Yung M., Tono T., Olszewska E., Yamamoto Y., Sudhoff H., Sakagami M. et al. EAONO/JOS Joint Consensus Statements on the Definitions, Classification and Staging of Middle Ear Cholesteatoma. *J Int Adv Otol*. 2017;13(1):1–8. <https://doi.org/10.5152/iao.2017.3363>.
 25. Пчеленок Е.В., Тарасова О.Ю., Косьяков С.Я. Новая классификация холестеатомы EAONO/JOS и хирургических вмешательств на среднем ухе SAMEO-ATO: актуальность и клиническая значимость. *Consilium Medicum*. 2021;(12):956–960. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.12.201236>.
Pchelенок E.V., Tarasova O.Yu., Kosyakov S.Ya. New classification of EAONO/JOS cholesteatoma and SAMEO-ATO middle ear surgery: relevance and clinical significance. *Consilium Medicum*. 2021;(12):956–960. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.12.201236>.
 26. Олимов А.А., Аникин И.А. Хирургическое лечение пациентов с ретракционными карманами ненапрянутой части барабанной перепонки. *Российская оториноларингология*. 2014;(5):41–46. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-patsientov-s-retraktsionnymi-karmanami-nenatyantoy-chasti-barabannoy-pereponki>.
Olimov A.A., Anikin I.A. Surgical treatment of patients with retraction pockets of pars flaccida of the tympanic membrane. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2014;(5):41–46. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-patsientov-s-retraktsionnymi-karmanami-nenatyantoy-chasti-barabannoy-pereponki>.
 27. Олимов А.А. Хирургическое лечение пациентов с патологией надтубарного пространства. *Российская оториноларингология*. 2015;(3):99–102.

- Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-patsientov-s-patologiyey-nadtubarnogo-prostranstva>.
 Olimov A.A. Surgical treatment of patients with pathology of the supratubal space. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2015;(3):99–102. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-patsientov-s-patologiyey-nadtubarnogo-prostranstva>.
28. Mansour S., Magnan J., Ahmad H. *Tympanic Membrane Retraction Pocket: Overview and Advances in Diagnosis and Management*. Springer; 2015. 100 p.
 29. Mansour S., Magnan J. *Middle Ear Diseases Advances in Diagnosis and Management*. Springer; 2018. 484 p.
 30. Карапетян Р.В., Аникин М.И., Бокучава Т.А. Выбор тактики хирургического лечения пациентов с хроническим эпипантральным средним отитом с холестеатомой в зависимости от распространения патологического процесса. *Российская оториноларингология*. 2013;(2):39–46. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-taktiki-hirurgicheskogo-lecheniya-patsientov-s-hronicheskim-epiantralnym-srednim-otitom-s-holsteatomoy-v-zavisimosti-ot>.
 Karapetyan R.V., Anikin M.I., Bokuchava T.A. Choice of surgical approaches for the treatment of patients with chronic otitis media (epitympanitis) with cholesteatoma, depending on the extent of pathological process. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2013;(2):39–46. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-taktiki-hirurgicheskogo-lecheniya-patsientov-s-hronicheskim-epiantralnym-srednim-otitom-s-holsteatomoy-v-zavisimosti-ot>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Комаров М.В., Аникин И.А., Дворянчиков В.В.
 Концепция и дизайн исследования – Комаров М.В., Аникин И.А.
 Написание текста – Комаров М.В.
 Сбор и обработка материала – Комаров М.В., Аникин И.А., Дворянчиков В.В.
 Обзор литературы – Комаров М.В.
 Перевод на английский язык – Комаров М.В.
 Анализ материала – Комаров М.В., Аникин И.А.
 Статистическая обработка – Комаров М.В.
 Редактирование – Аникин И.А., Дворянчиков В.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Дворянчиков В.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail V. Komarov, Igor A. Anikin, Vladimir V. Dvoryanchikov
 Study concept and design – Mikhail V. Komarov, Igor A. Anikin
 Text development – Mikhail V. Komarov
 Collection and processing of material – Mikhail V. Komarov, Igor A. Anikin, Vladimir V. Dvoryanchikov
 Literature review – Mikhail V. Komarov
 Translation into English – Mikhail V. Komarov
 Material analysis – Mikhail V. Komarov, Igor A. Anikin
 Statistical processing – Mikhail V. Komarov
 Editing – Igor A. Anikin, Vladimir V. Dvoryanchikov
 Approval of the final version of the article – Vladimir V. Dvoryanchikov

Информация об авторах:

Комаров Михаил Владимирович, к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии наружного, среднего и внутреннего уха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; 7_line@mail.ru

Аникин Игорь Анатольевич, д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела патологии наружного, среднего и внутреннего уха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; dr-anikin@mail.ru

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; 3162256@mail.ru

Information about the authors:

Mikhail V. Komarov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Research Department of Pathology of the External, Middle and Inner Ear, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; 7_line@mail.ru

Igor A. Anikin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Pathology of the Outer, Middle and Inner Ear, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; dr-anikin@mail.ru

Vladimir V. Dvoryanchikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, Director, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; 3162256@mail.ru

Возможности закрытия перфорации перегородки носа: от прошлого к будущему

В.В. Лобачева✉, viktorina.loba4ewa@ya.ru, **В.М. Свистушкин, А.В. Золотова, М.В. Свистушкин, Е.А. Шевчик, И.А. Тычкина**

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

Резюме

Лечение перфораций перегородки носа остается сложной проблемой оториноларингологии. В статье обсуждается применение различных методов восстановления перфорации перегородки носа (ППН), описаны виды и варианты хирургического лечения в историческом аспекте. Данные операции имеют ряд недостатков, таких как сложность взятия материала, риск развития воспалительной реакции и образование фиброзной ткани при дегенерации трансплантата, а также другие послеоперационные осложнения, приводящие к рецидиву заболевания. Проведен краткий обзор эффективности различных алло- и ауто трансплантатов, применяемых с целью устранения дефекта перегородки носа. Проанализированы публикации в зарубежной литературе по разработке и применению методов регенеративной медицины с целью устранения перфорации перегородки носа. Достижения результата зависят от используемых технологий и вида импланта для регенерации тканей. Выделяют отдельное использование стромальных клеток, скаффолдов, факторов роста или их комбинаций. Подобный подход позволяет восстановить поврежденную ткань за счет целенаправленной и контролируемой дифференцировки клеток, сопровождающейся синтезом межклеточного матрикса и снижением воспалительных процессов. На данный момент в доклинических и клинических исследованиях обращают на себя особое внимание прогениторные клетки стромального происхождения. Чаще всего применяются мезенхимальные стромальные клетки (МСК) костного мозга, жировой и других тканей. При имплантации в поврежденную область регенераторный эффект мезенхимальных стромальных клеток реализуется через секрецию широкого спектра противовоспалительных медиаторов, цитокинов и трофических факторов. Положительные эффекты от клеточной терапии данного типа клеток не должны ассоциироваться с дифференцировкой имплантированных клеток в клетки поврежденных тканей. Описано применение различных материалов для лечения ППН с оценкой их эффективности и дальнейшей перспективы.

Ключевые слова: регенеративная медицина, имплант, аллотрансплантат, ауто трансплантат, мезенхимальные стромальные клетки

Для цитирования: Лобачева В.В., Свистушкин В.М., Золотова А.В., Свистушкин М.В., Шевчик Е.А., Тычкина И.А. Возможности закрытия перфорации перегородки носа: от прошлого к будущему. *Медицинский совет.* 2023;17(7):112–117. <https://doi.org/10.21518/ms2023-059>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities for nasal septum perforation healing: from the past to the future

Viktoria V. Lobacheva✉, Valery M. Svistushkin, Anna V. Zolotova, Mikhail V. Svistushkin, Elena A. Shevchik, Irina A. Tyckina
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The article discusses application of various methods for nasal septum perforation healing (NSP). The types and options of surgical treatment in the historical aspect are described. These operations have a number of disadvantages, such as: the complexity of the material taking, the risk of inflammatory reaction and scar formation, as well as other postoperative complications leading to a relapse of the disease. Effectiveness of various allo- and autografts that used to restore the defect of the nasal septum is observed. Publications of regenerative medicine methods to eliminate perforation of the nasal septum are analyzed. Implantation of stromal cells, scaffolds; growth factors or their combinations is used. Such approaches make possible the restoration of the damaged tissue due to targeted and controlled cell differentiation, accompanied by the synthesis of the intercellular matrix and a decrease in inflammatory processes. In preclinical and clinical studies, special attention is paid to stromal cells. Mesenchymal stromal cells (MSCs) of bone marrow, adipose and other tissues are most often used. The regenerative effects of mesenchymal stromal cells are realized through the secretion of a wide range of anti-inflammatory mediators, cytokines and trophic factors, the positive effects of cell therapy of this type of cells should not be associated with the differentiation of implanted cells into cells of damaged tissues. The use of various materials for the treatment of NSP is also described with an assessment of their effectiveness and future prospects.

Keywords: regenerative medicine, implant, allograft, autograft, mesenchymal stromal cells

For citation: Lobacheva V.V., Svistushkin V.M., Zolotova A.V., Svistushkin M.V., Shevchik E.A., Tyckina I.A. Possibilities for nasal septum perforation healing: from the past to the future. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):112–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-059>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из распространенных проблем, которая способствует снижению функции носового дыхания, является перфорация перегородки носа (ППН). По данным различных исследований, частота возникновения указанной патологии составляет 0,9–2,05% [1, 2].

В открытом проспективном клиническом исследовании L.K. Døsen и R. Naeve установили, что перфорация перегородки носа в 39,2% вызвана ее подслизистой резекцией. В последующем процент уменьшился до 14,7%, что, по мнению авторов, обусловлено внедрением в практику тканесберегающих методов операций – различных вариантов септопластики [3].

К другим причинам нарушения целостности перегородки носа относят различные патологические процессы, такие как травмы носа, болезни соединительной ткани, инфекционные заболевания, заболевания крови, злокачественные процессы в полости носа, интраназальные препараты [2–5]. Нарушение нормальных взаимоотношений между хрящевой, соединительной и эпителиальной тканями, ухудшение питания хряща приводят к развитию стойкой перфорации. ППН создает турбулентные потоки, в результате чего происходит нарушение увлажнения слизистой оболочки [6].

В клинической практике данная патология может проявляться не только затруднением носового дыхания, но и рецидивирующими носовыми кровотечениями, сухостью в носу, образованием корок в полости носа, нарушением обоняния. Небольшие перфорации перегородки носа иногда вызывают свист при дыхании. Перфорации больших размеров могут привести к деформации наружного носа за счет потери поддержки спинки носа. Дефекты в задних отделах перегородки носа часто носят бессимптомный характер, также как и перфорации с полной эпителизацией краев [7, 8].

Общепринято, что бессимптомная перфорация перегородки носа не требует лечебных мероприятий. В случае наличия жалоб у пациента требуется проведение хирургического лечения [9].

ФОРМИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЗАКРЫТИЯ ПЕРФОРАЦИИ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА В ИСТОРИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

По данным международной литературы, впервые термин «восстановление перфорации перегородки носа» описан в 1949 г. Seeley. В статье проанализированы данные за последние 15 лет, где применялись методы интраназальных лоскутов нижней носовой раковины по Goldstein, Ch. Jackson, F.J. Pratt и McGivern. Большая часть операций сопровождалась развитием вторичной инфекции и, как следствие, отторжением лоскута с формированием повторной, еще большей в размерах, перфорации, развитием синехий полости носа с последующим выраженным затруднением носового дыхания [10].

Уже в 1964 году H.K. Ismail обращает внимание на частую встречаемость пациентов, страдающих

от перфорации перегородки носа, и одновременно на недостаточную информацию в медицинской литературе. Автор предложил использование свободного лоскута слизистой оболочки средней носовой раковины, размером несколько превышающим диаметр перфорации. В результате наблюдения в 30% случаев произошло отторжение трансплантата [11]. Позднее использовался носогубный кожный лоскут для восстановления большого дефекта. Интраназальное размещение кожного лоскута не может поддерживать мукоцилиарный клиренс, что также способствует атрофическому риниту и, как результат, рецидиву перфорации перегородки носа [12]. При этом для восстановления целостности перегородки носа и стойкого результата необходимо активное кровоснабжение лоскута [13].

J. Gollom в 1968 г. предложил решение проблемы, применяя лоскут слизистой оболочки, выделенный с обеих сторон перегородки носа и васкуляризованный ветвями решетчатых артерий. Результатом подобной техники явилось полное закрытие дефекта перегородки носа в 86% случаев в группе из 18 пациентов [14].

Тем не менее в большинстве случаев, вплоть до 1990 г., в ринохирургии использовались в основном интраназальные ауто- и аллотрансплантаты. Неудовлетворительные результаты и осложнения их использования обозначили необходимость поиска новых графтов. Meyer, а позднее и Schultz-Coulon при больших дефектах выполняли закрытие перфорации перегородки носа в три этапа. Хрящ из ребра, ушной раковины или части перегородки носа извлекался и фиксировался в подслизистом кармане перегородки. На втором этапе слизистую оболочку с хрящевым трансплантатом переносили на питающей ножке для закрытия дефекта перегородки. На третьем этапе проводили отсечение питающей ножки. Сроки между каждым этапом были различны, но составляли не менее 5 нед. и включали в себя обязательный послеоперационный уход [15]. Этот фактор, а также длительность и кратность хирургических манипуляций увеличивают число дней нетрудоспособности, что приводит к снижению качества жизни пациента [16].

В литературе также описано применение лоскутов слизистой оболочки рта и щеки, однако в данной области отсутствует выстилка мерцательным эпителием, а следовательно, снижется ряд функций носа [17]. Фиксация лоскута шовным материалом при отсутствии мукоперихондрия и мукопериоста может привести к разрыву лоскута, таким образом, формируется реперфорация [18–22]. С целью исключения указанного осложнения предложено имплантировать между листками слизистой оболочки ауто- и аллотрансплантаты и/или другие инертные синтетические материалы [23, 24].

Зарубежные авторы использовали человеческий бесклеточный кожный аллотрансплантат. Отмечена проблематичность фиксации трансплантата, что приводило к расхождению листков слизистой оболочки [25]. Также описано применение пластины биоактивного стекла,

которую устанавливали между листками слизистой оболочки в области дефекта перегородки, тем самым имитируя хрящ. За средний период наблюдения 28 мес. в половине случаев отмечена реперфорация перегородки носа [26].

Отечественные авторы для закрытия ППН до 2 см в диаметре использовали белково-тромбоцитарно-хрящевую мембрану совместно с лоскутом преддверия полости рта на питающей ножке. Анализ результатов у 6 пациентов на сроках 3, 6 и 12 мес. показал полное и стойкое восстановление дефекта перегородки носа у всех пациентов [27].

Еще одна техника закрытия перфорации перегородки предполагает использование возвратного трансептального лоскута на ветвях решетчатых артерий [28, 29]. Методика является перспективной, однако необходимо больше сведений об отдаленных результатах.

Несмотря на явные сложности хирургической техники закрытия перфорации перегородки носа, данное направление неустанно покоряет новые ступени на пути к успеху. Следует отметить, что современные операции по закрытию перфораций перегородки носа, как правило, являются длительными, многоэтапными и имеют риск образования синехий, рубцов в послеоперационном периоде [30]. Отсутствие единой хирургической тактики восстановления перфорации перегородки носа стимулирует активный поиск альтернативных решений, одним из которых могут стать возможности методов регенеративной медицины.

Регенеративная медицина – область медицины, которая изучает восстановление тканей и органов благодаря дифференцировке, а также целенаправленной и контролируемой пролиферации клеток, сопровождающейся синтезом межклеточного матрикса и снижением воспалительных процессов [31].

Достижения результата зависят от используемых технологий и вида импланта для регенерации тканей. Выделяют отдельное использование стволовых клеток, скаффолдов, факторов роста или их комбинации [32].

Скаффолд представляет собой каркас, который является благоприятной и естественной средой для клеток и при этом полностью повторяет форму дефекта повреждения [33]. К основным методикам, используемым при изготовлении скаффолдов на основе биополимеров, синтетических полимеров и неорганических комплексов, относится децеллюляризация, электроспиннинг, 3D-принтинг [34].

На данный момент в доклинических и клинических исследованиях особое внимание обращают на себя прогениторные клетки различного происхождения. Чаще всего применяются мезенхимальные стромальные клетки (МСК), их главным источником является костный мозг, жировая и другие ткани. Они оказывают активное паракринное действие на регенеративный процесс тканей [35]. Также оптимизированы методы получения, культивирования и дифференцировки МСК, что незамедлительно вызвало повышенный интерес в клинической практике [36].

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ В ЗАКРЫТИИ ПЕРФОРАЦИИ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА

В работах на животных моделях показаны положительные результаты применения различных скаффолдов, таких как политетрафторэтилен (Gore-Tex®), глутаральдегид бычьего перикарда, двухфазный фосфат кальция, полипропиленовые пленки, пористый полиэтилен высокой плотности, различные модификации целлюлозы [37–45]. Следует отметить, что методы регенеративной медицины с использованием клеточной терапии и тканеинженерных конструкций достаточно скудно представлены в исследованиях по закрытию перфорации перегородки носа. В то же время появление к настоящему времени клеточных продуктов на основе хондроцитов, являющихся основным элементом гиалинового хряща перегородки носа, представляет значительный интерес.

A. Shokri et al. создали в хряще перегородки носа 24 новозеландских кроликов дефекты 4 × 7 мм. Затем животные случайным образом распределили на 4 группы: первая – контрольная, вторая – с имплантацией в дефект скаффолда эластин-желатин-гиалуроновой кислоты, третья группа с имплантацией в дефект скаффолда эластин-желатин-гиалуроновой кислоты, несущего в себе аутологичные хондроциты ушной раковины, и четвертая группа с имплантацией в дефект скаффолда эластин-желатин-гиалуроновой кислоты, несущего в себе гомологичные хондроциты ушной раковины, имплантированные в дефекты. После 4-месячного периода наблюдения результаты оценивались компьютерной томографией (КТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ) с последующим гистологическим исследованием перегородки носа кролика. Третья группа показала большую регенерацию в соответствии с данными КТ, МРТ и данным морфологического анализа. Лучший результат достигался при предварительном нанесении на скаффолд аутологичных хондроцитов [46, 47].

В 2022 г. в Швейцарии начата разработка методики трансплантации лоскутом височно-теменной фасции с аутологичными хондроцитами, расширенных и культивируемых на коллагеновых мембранах типа I/III в течение 2 нед. для получения позже внеклеточного матрикса (по данным clinicaltrials.gov). Перед хирургическим вмешательством и после него в течение 6 нед., 3, 6 и 12 мес. субъективные симптомы пациентов регистрируются с помощью двух анкет: оценка симптомов обструкции носа, визуальная аналоговая шкала, риноманометрия, акустическая ринометрия, эндоскопия, компьютерная томография. На сегодняшний день результаты этого исследования еще не предоставлены [48].

Значительные перспективы представляет собой использование других типов клеток, например стромальных клеток костномозгового резерва, либо жировой ткани в комплексе с несущими их скаффолдами. При имплантации в поврежденную область регенераторный эффект мезенхимальных стволовых клеток реализуется через секрецию широкого спектра противовоспалительных

медиаторов, цитокинов и трофических факторов, положительные эффекты от клеточной терапии данного типа клеток не должны ассоциироваться с дифференцировкой имплантированных клеток в клетки поврежденных тканей [35, 49]. В оториноларингологии данный тип клеток подробно изучен в экспериментах по восстановлению рубцов голосовых складок и апробирован в первых клинических исследованиях по этому направлению [50, 51].

В 2022 г. был предложен альтернативный метод индуцирования регенерации хряща перегородки носа *in vivo* на модели перфорации кролика диаметром 5 мм с помощью скаффолда гелатин-метакрилат желатина, несущего в себе фактор роста и мезенхимальные стволовые клетки. Гелатин-метакрилат желатина представляет светоотверждающий гидрогель, обладающий механическими свойствами, биосовместимостью, контролируемой деградацией. Однако чистый гелатин-метакрилат желатина эффективно не устраняет дефекты хряща перегородки носа из-за его ограниченной способности индуцировать хондрогенную дифференцировку. Таким образом, экзогенные цитокины добавляются в гелатин-метакрилат желатина для улучшения его биологической функции. Трансформирующий фактор роста – это многофункциональный полипептид, который может способствовать хондрогенной дифференциации костных мезенхимальных стволовых клеток путем транскрипционной активации сигнального пути Smad. По результатам окрашивания гематоксилином и эозином, сафранином О и толуидинового синего через 4, 12 и 24 нед. после операции дефекты хряща перегородки носа продемонстрировали более лучшую регенерацию у кроликов группы со скаффолдом гелатин-метакрилата желатина, несущего в себе фактор роста и мезенхимальные стволовые клетки [47].

Исследование по применению коллагеновой мембраны мезенхимальными стволовыми клетками пуповины с целью оценки эффективности начато с октября 2016 г. и продолжается по настоящее время. У семи из восьми пациентов в период с марта 2017 г. по октябрь 2019 г. перфорация восстановлена эндоскопической «сэндвич»-технологией с коллагеновой мембраной и мезенхимальными стволовыми клетками пуповины. По результатам пациенты значительно повысили баллы по опроснику ВАШ через 1 мес. после операции ($1,1 \pm 0,4$) по сравнению с предоперационным периодом ($5,9 \pm 0,7$) ($p < 0,05$). Подобная альтернатива восстановления целостности перегородки носа значительно упрощает и снижает период восстановления пациента, нахождения в стационаре. Авторы отмечают необходимость дальнейших исследований в этом направлении [52].

На наш взгляд, значительный интерес представляет развитие технологий регенеративной медицины, в которых используются продукты, содержащие стромальные клетки в составе выделенной фракции, но при этом не производится культивирование клеток вне организма человека, что, соответственно, в ряде стран значительно облегчает получение разрешений на клинические испытания. Так, стромально-васкулярная фракция жировой ткани активно применяется в травматологии при

консервативном ведении остеоартроза, в дерматологии – при лечении кожных ран, а также в урологии [53–56].

На базе кафедры болезней уха, горла и носа ИКМ им. Н.В. Склифосовского совместно с научно-технологическим парком биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) проводится экспериментальное исследование мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани в животной модели перфорации перегородки носа. Липоаспират жировой ткани, содержащий уникальную смесь 4 различных типов аутологичных стволовых клеток в чрезвычайно богатой среде цитокинов, обладает превосходными ангиогенными свойствами как *in vivo*, так и *in vitro*, а также способностью быстро улучшать реэпителизацию [57].

Шести кроликам под контролем эндоскопа в условиях общей анестезии выполнена перфорация перегородки носа диаметром 4 мм, закрытая в последующем конструктом, представленным коллагеновым скаффолдом, пропитанным стромально-васкулярной фракцией жировой ткани. В течение месяца наблюдения полное закрытие перфорации произошло у 4 животных, у 2 кроликов – ее существенное уменьшение в размерах. По результатам гистологического исследования происходит восстановление не только слизистой оболочки, но и хрящевой ткани перегородки носа, что также подтверждено данными иммуногистохимии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение перфораций перегородки носа остается узкой и сложной проблемой оториноларингологии. Проблема пластического восстановления связана с ограниченными размерами васкуляризированных лоскутов из местных тканей и необычайными техническими трудностями их формирования; успех операции во многом зависит от размера перфорации, регенеративного потенциала тканей пациента, мастерства и опыта хирурга. На протяжении многих лет в доклинических и клинических исследованиях продолжается поиск оптимального материала, который мог бы служить основой для регенерации слизистой оболочки и хряща перегородки носа.

За последние несколько лет в большом количестве экспериментальных исследований продемонстрированы перспективы использования различных материалов для закрытия перфораций перегородки носа. В то же время количество проводимых клинических испытаний остается сравнительно небольшим, особенно в отношении клеточных технологий.

Остаются открытыми многие вопросы в изучении механизмов восстановления хряща и слизистой оболочки перегородки носа, выбора наиболее эффективного источника клеток и подбора скаффолдов. Однако перспективность продолжения экспериментов в данном направлении очевидна, так же как и последующее внедрение в клиническую практику.



Поступила / Received 27.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2023
Принята в печать / Accepted 17.03.2023

Список литературы / References

- Oberg D., Akerlund A., Johansson L., Bende M. Prevalence of nasal septal perforation: the Skövde population-based study. *Rhinology*. 2003;41(2):72–75. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12868370>.
- Gold M., Boyack I., Caputo N., Pearlman A. Imaging prevalence of nasal septal perforation in an urban population. *Clin Imaging*. 2017;43:80–82. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.02.002>.
- Dösen L.K., Haye R. Nasal septal perforation 1981–2005: changes in etiology, gender and size. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2007;7:1. <https://doi.org/10.1186/1472-6815-7-1>.
- Friedman M., Ibrahim H., Ramakrishnan V. Inferior turbinate flap for repair of nasal septal perforation. *Laryngoscope*. 2003;113(8):1425–1428. <https://doi.org/10.1097/00005537-200308000-00031>.
- Kridel R.W.H., Delaney S.W. Approach to Correction of Septal Perforation. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019;27(4):443–449. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.07.002>.
- Riechelmann H., Rettinger G. Three-step reconstruction of complex saddle nose deformities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(3):334–338. <https://doi.org/10.1001/archotol.130.3.334>.
- Paris J., Facon F., Thomassin J.M. Saddle nose surgery: long term aesthetic outcomes of support grafts. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006;127(1–2):37–40. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16886528>.
- Zijderveld S.A., ten Bruggenkatte C.M., van Den Bergh J.P.A., Schulten E.A.J.M. Fractures of the iliac crest after split-thickness bone grafting for preprosthetic surgery: report of 3 cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(7):781–786. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.12.018>.
- Kimura K.S., Ortiz A.S., Stephan S.J. Repair of Septal Perforations. *Facial Plast Surg*. 2022;38(4):332–338. <https://doi.org/10.1055/a-1883-0539>.
- Seely R.C. Repair of the septal perforation a rhinologic problem. A rhinoplastic approach (author's technique). *Laryngoscope*. 1949;59(2):130–146. <https://doi.org/10.1288/00005537-194902000-00003>.
- Ismail H.K. Closure of septal perforations. A new technique. *J Laryngol Otol*. 1964;78:620–623. <https://doi.org/10.1017/s0022215100062502>.
- Bridger G.P. Surgical closure of septal perforations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;112(12):1283–1285. <https://doi.org/10.1001/archotol.1986.03780120047008>.
- Woolford T.J., Jones N.S. Repair of nasal septal perforations using local mucosal flaps and a composite cartilage graft. *J Laryngol Otol*. 2001;115(1):22–25. <https://doi.org/10.1258/0022215011906939>.
- Gollom J. Perforation of the Nasal Septum: The Reverse Flap Technique. *Arch Otolaryngol*. 1968;88(5):518–522. <https://doi.org/10.1001/archotol.1968.00770010520012>.
- Schultz-Coulon H.J. Nasal septum repair-plasty with pedicled flap technique in 126 patients – an analysis. *Laryngorhinotologie*. 1997;76(8):466–474. (In German.) <https://doi.org/10.1055/s-2007-997462>.
- Meyer R. Repair techniques in perforations of the nasal septum. *Ann Chir Plast Esthet*. 1992;37(2):154–161. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1456715>.
- Kogan L., Gilbey P., Samet A., Talmon Y. Nasal septal perforation repair using oral mucosal flaps. *Isr Med Assoc J*. 2007;9(5):373–375. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17591376>.
- Tang S., Kacker A. Should intranasal splints be used after nasal septal surgery? *Laryngoscope*. 2012;122(8):1647–1648. <https://doi.org/10.1002/lary.23324>.
- Raol N., Olson K. A novel technique to repair moderate-sized nasoseptal perforations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(8):714–716. <https://doi.org/10.1001/archoto.2012.1204>.
- Passali D., Spinosi M.C., Salerni L., Cassano M., Rodriguez H., Passali F.M., Bellussi L.M. Surgical treatment of nasal septal perforations: SIR (Italian Society of Rhinology) experts opinion. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2017;68(4):191–196. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2016.10.001>.
- Neumann A., Morales-Minovi C.A., Schultz-Coulon H.J. Closure of nasal septum perforations by bridge flaps. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011;62(1):31–39. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2010.09.006>.
- Пискунов Г.З. Операция при искривлении перегородки носа: практические аспекты. *Российская ринология*. 2018;2(2):54–57. <https://doi.org/10.17116/rosrino201826254>.
- Пискунов Г. Surgical interventions for the correction of the deflected septum of the nose: practical aspects. *Russian Rhinology*. 2018;2(2):54–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201826254>.
- Chhabra N., Houser S.M. Endonasal repair of septal perforations using a rotational mucosal flap and acellular dermal interposition graft. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2(5):392–396. <https://doi.org/10.1002/alr.21030>.
- Beckmann N., Ponnappan A., Campana J., Ramakrishnan V.R. Posterior septal resection: a simple surgical option for management of nasal septal perforation. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(2):150–154. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.5996>.
- Kridel R.W.H., Delaney S.W. Discussion: Acellular Human Dermal Allograft as a Graft for Nasal Septal Perforation Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2018;141(6):1525–1527. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000004434>.
- Stoor P., Grénman R. Bioactive glass and turbinate flaps in the repair of nasal septal perforations. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113(8):655–661. <https://doi.org/10.1177/000348940411300811>.
- Апостолоиди К.Г., Епифанов С.А., Крайник И.В., Бекша И.С., Крайник А.И., Михайлов В.В. Пластическая операция устранения деформации и перфорации перегородки носа. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2011;3(5):113–115. Режим доступа: https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/9ce/magazine_2011_3.pdf.
- Апостолоиди К.Г., Епифанов С.А., Крайник И.В., Бекша И.С., Крайник А.И., Михайлов В.В. Plastic operation of elimination of deformation and perforation internal septum. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2011;3(5):113–115. (In Russ.) Available at: https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/9ce/magazine_2011_3.pdf.
- Русецкий Ю.Ю., Спиранская О.А., Сергеева Н.С., Липский К.Б., Садиков И.С. Эндоскопическое закрытие перфорации перегородки носа у детей возвратным транссептальным лоскутом на ветвях решетчатых артерий. *Вестник оториноларингологии*. 2019;4(2):25–27. <https://doi.org/10.17116/otorino20198404125>.
- Rusetsky Yu.Yu., Spiranskaya O.A., Sergeeva N.S., Lipsky K.B., Sadikov I.S. Endoscopic closure of septal perforation in children with a vascularized flap on the ethmoidal artery. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;4(2):25–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198404125>.
- Castellnuovo P., Ferrelli F., Khodaei I., Palma P. Anterior ethmoidal artery septal flap for the management of septal perforation. *Arch Facial Plast Surg*. 2011;13(6):411–414. <https://doi.org/10.1001/archfacial.2011.44>.
- Kaya E., Cingi C., Olgun Y., Soken H., Pinarbasli Ö. Three Layer Interlocking: A Novel Technique for Repairing a Nasal Septum Perforation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(3):212–215. <https://doi.org/10.1177/0003489414550859>.
- Selvarajah J., Saim A.B., Bt Hj Idrus R., Lokanathan Y. Current and Alternative Therapies for Nasal Mucosa Injury: A Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):480. <https://doi.org/10.3390/ijms21020480>.
- Sampogna G., Guraya S.Y., Forgiione A. Regenerative medicine: Historical roots and potential strategies in modern medicine. *J Microsc Ultrastruct*. 2015;3(3):101–107. <https://doi.org/10.1016/j.jmau.2015.05.002>.
- Dvir T., Timko B.P., Kohane D.S., Langer R. Nanotechnological strategies for engineering complex tissues. *Nat Nanotechnol*. 2011;6(1):13–22. <https://doi.org/10.1038/nnano.2010.246>.
- Imaizumi M., Li-Jessen N.Y.K., Sato Y., Yang D.T., Thibeault S.L. Retention of Human-Induced Pluripotent Stem Cells (hiPS) With Injectable HA Hydrogels for Vocal Fold Engineering. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017;126(4):304–314. <https://doi.org/10.1177/0003489417691296>.
- Caplan A.I. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name! *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(6):1445–1451. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051>.
- Han Y., Li X., Zhang Y., Han Y., Chang F., Ding J. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. *Cells*. 2019;8(8):886. <https://doi.org/10.3390/cells8080886>.
- Mola F., Keskin G., Ozturk M., Muezzinoglu B. The comparison of acellular dermal matrix (Alloderm), Dacron, Gore-Tex, and autologous cartilage graft materials in an experimental animal model for nasal septal repair surgery. *Am J Rhinol*. 2007;21(3):330–334. <https://doi.org/10.2500/ajr.2007.21.2975>.
- Jasso-Victoria R., Olmos-Zuñiga J.R., Gutierrez-Marcos L.M., Sotres-Vega A., Manjarrez Velazquez J.R., Gaxiola-Gaxiola M. et al. Usefulness of bovine pericardium as interpositional graft in the surgical repair of nasal septal perforations (experimental study). *J Invest Surg*. 2003;16(4):209–217. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12893497>.
- de Gabory L., Bareille R., Stoll D., Bordenave L., Fricain J.C. Biphasic calcium phosphate to repair nasal septum: the first in vitro and in vivo study. *Acta Biomater*. 2010;6(3):909–919. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.08.018>.
- Martinez Neto E.E., Dolci J.E.L. Nasal septal perforation closure with bacterial cellulose in rabbits. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(4):442–449. <https://doi.org/10.1590/S1808-86942010000400007>.
- Yildirim G., Onar V., Sayin I., Onol S.D., Aydin T. The reconstruction of nasal septal perforation with high density porous polyethylene covered with fascia lata: an experimental study on rabbit model. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2011;4(3):137–141. <https://doi.org/10.3342/ceo.2011.4.3.137>.
- Elsaesser A.F., Bermueller C., Schwarz S., Koerber L., Breiter R., Rotter N. In vitro cytotoxicity and in vivo effects of a decellularized xenogenic collagen scaffold in nasal cartilage repair. *Tissue Eng Part A*. 2014;20(11–12):1668–1678. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2013.0365>.
- Hernández Martínez V.M., García Benavides L., Totsuka Sutto S.E., Cardona Muñoz E.G., Campos Bayardo T.I., Pascoe Gonzalez S. Effectiveness of degradable and non-degradable implants to close large septal perforations in an experimental model. *J Plast Surg Hand Surg*. 2016;50(4):222–226. <https://doi.org/10.3109/2006656X.2016.1152973>.
- Yücebaş K., Taşkın U., Oktay M.F., Tansuker H.D., Erdil M., Altınay S. et al. Polypropylene mesh for nasal septal perforation repair: an experimental study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(1):261–266. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4237-5>.
- Kim J.W., Woo K., Kim J.M., Choi M.E., Kim Y.M., Yang S.G. et al. Effect of expanding nanocellulose sponge on nasal mucosal defects in an animal model. *Regen Biomater*. 2020;7(1):47–52. <https://doi.org/10.1093/rb/rbz054>.
- Kim S.J., Jung S.Y., Lee M.J., Bae J.H., Kim H.S. Porcine Tracheal Mucosa-Derived Decellularized Patch to Prevent Septal Perforation in a Rabbit Model. *Am J Rhinol Allergy*. 2021;35(4):417–425. <https://doi.org/10.1177/1945892420961971>.
- Shokri A., Ramezani K., Jamalpour M.R., Mohammadi C., Vahdatinia F., Irani A.D. et al. In vivo efficacy of 3D-printed elastin-gelatin-hyaluronic acid scaffolds for regeneration of nasal septal cartilage defects. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. 2022;110(3):614–624. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34940>.
- Vavrina I. *Nasal Septum Perforation Treatment Using Tissue Engineered Cartilage Graft (NSP)*. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04633928>.

49. Vizoso F.J., Eiro N., Cid S., Schneider J., Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):1852. <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>.
50. Svistushkin M.V., Kotova S.L., Shekhter A.B., Svistushkin V.M., Akovantseva A.A., Frolova A.A. et al. Collagen fibrillar structures in vocal fold scarring and repair using stem cell therapy: a detailed histological, immunohistochemical and atomic force microscopy study. *J Microsc.* 2019;274(1):55–68. <https://doi.org/10.1111/jmi.12784>.
51. Mattei A., Magalon J., Bertrand B., Philandrianos C., Veran J., Giovanni A. Cell therapy and vocal fold scarring. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017;134(5):339–345. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.06.006>.
52. Wang H., Zhu C., Xu Z., Wei X., Shen H., Wang L. et al. Clinical application of collagen membrane with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells to repair nasal septal perforation. *Biomed Mater.* 2021;17(1). <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ac33c0>.
53. Hong Z., Chen J., Zhang S., Zhao C., Bi M., Chen X. et al. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stromal vascular fractions for knee osteoarthritis: a double-blind randomized self-controlled trial. *Int Orthop.* 2019;43(5):1123–1134. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4099-0>.
54. Deptuła M., Brzezicka A., Skoniecka A., Zieliński J., Piśkuła M. Adipose-derived stromal cells for nonhealing wounds: Emerging opportunities and challenges. *Med Res Rev.* 2021;41(4): 2130–2171. <https://doi.org/10.1002/med.21789>.
55. Lee M.H., Kang B.Y., Wong C.C., Li A.W., Naseer N., Ibrahim S.A. et al. A systematic review of autologous adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) for the treatment of acute cutaneous wounds. *Arch Dermatol Res.* 2022;314(5):417–425. <https://doi.org/10.1007/s00403-021-02242-x>.
56. Haahr M.K., Jensen C.H., Toyserkani N.M., Andersen D.C., Damkier P., Sørensen J.A. et al. Safety and Potential Effect of a Single Intracavernous Injection of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients with Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: An Open-Label Phase I Clinical Trial. *EBioMedicine.* 2016;5:204–210. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.01.024>.
57. Lander E. Autologous Stromal Vascular Fraction: A New Era of Personal Cell Therapy. *J Stem Cells Res Devel Ther.* 2018;4:1–6. <https://doi.org/10.24966/SRDT-2060/100011>.

Вклад авторов:

Концепция статьи и написание текста – Лобачева В.В., Золотова А.В., Шевчик Е.А., Свистушкин М.В.

Сбор и обработка материала – Лобачева В.В.

Обзор литературы – Тыхкина И.А.

Перевод на английский язык и анализ материала – Золотова А.В.

Редактирование и утверждение окончательного варианта статьи – Свистушкин В.М.

Contribution of authors:

Concept of the article and text development – Viktoria V. Lobacheva, Anna V. Zolotova, Elena A. Shevchik, Mikhail V. Svistushkin

Collection and processing of material – Viktoria V. Lobacheva

Literature review – Irina A. Tyckina

Translation into English and material analysis – Anna V. Zolotova

Editing and approval of the final version of the article – Valery M. Svistushkin

Информация об авторах:

Лобачева Виктория Викторовна, ассистент 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; <https://orcid.org/0000-0001-7734-6892>; viktoria.loba4ewa@ya.ru

Свистушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, директор клиники 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; <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; svvm3@yandex.ru

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

Свистушкин Михаил Валерьевич, к.м.н., ассистент 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; <https://orcid.org/0000-0002-8552-1395>; svistmih@live.ru

Шевчик Елена Александровна, 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; <https://orcid.org/0000-0002-0051-3792>; elena.shevchik@gmail.com

Тыхкина Ирина Андреевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2464-0742>; tyckina010203@mail.ru

Information about the authors:

Viktoria V. Lobacheva, Assistant of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicines, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7734-6892>; viktoria.loba4ewa@ya.ru

Valery M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicines, Director of the Ear, Throat and Nose Diseases Clinic, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; svvm3@yandex.ru

Anna V. Zolotova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicines, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3700-7367>; zolotova.anna.vl@gmail.com

Mikhail V. Svistushkin, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicines, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8552-1395>; svistushkin1@gmail.com

Elena A. Shevchik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicines, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0051-3792>; elena.shevchik@gmail.com

Irina A. Tyckina, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2464-0742>; tyckina010203@mail.ru

Оценка эффективности и безопасности различных способов хирургии стремени при отосклерозе

Э.В. Синьков[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4870-5977>, 1178461@mail.ru

И.В. Стожкова, <https://orcid.org/0000-0002-5158-8903>, istozhkova@bk.ru

А.Р. Текоев, <https://orcid.org/0000-0001-9511-9212>, arturtekoev@yandex.ru

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

Резюме

Введение. С помощью классических микроинструментов при проведении стапедопластики не всегда можно создать перфорацию в подножной пластинке стремени, которая точно будет соответствовать нужным параметрам, более того, эти инструменты в некоторых случаях могут быть опасны, ввиду того что можно спровоцировать попадание подножной пластинки в ушной лабиринт, мобилизовав ее.

Цель. Определить эффективность и безопасность различных способов хирургии стремени при отосклерозе с оценкой частоты интра- и послеоперационных осложнений.

Материалы и методы. В клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) был проведен ряд экспериментальных и клинических исследований, частичные результаты которых были подвергнуты анализу, в том числе с использованием ретроспективного сравнения. Данные 1-й группы пациентов были взяты из результатов проведенного ранее исследования с CO₂-лазером. Данные 2-й группы пациентов были получены из результатов исследования с диодным (синим) лазером с длиной волны 445 нанометров. Данные 3-й группы пациентов были набраны из архивных данных историй болезни с 2020 по 2022 г., у которых использовался набор микроинструментов для стапедопластики (ручной микроперфоратор, микроигла).

Результаты. Полученные данные показали схожие результаты в группах с CO₂ и синим лазером. Основным отличием группы пациентов, у которых проводилась стапедопластика с классическими микроинструментами, являлось более длительное время операции по сравнению с лазерными стапедотомиями, а также большее количество интраоперационных осложнений, связанных с мобилизацией подножной пластинки стремени во время манипуляций ручным перфоратором.

Выводы. Использование синего лазера и CO₂-лазера при выполнении стапедотомии дает многообещающие результаты с точки зрения хирургической точности и скорости проведения операции. Дальнейшие исследования помогут оценить долгосрочные эффекты этих 3 методов, чтобы определить наиболее эффективный и безопасный.

Ключевые слова: отосклероз, стапедопластика, синий лазер, CO₂-лазер, стапедотомия

Для цитирования: Синьков Э.В., Стожкова И.В., Текоев А.Р. Оценка эффективности и безопасности различных способов хирургии стремени при отосклерозе. *Медицинский совет.* 2023;17(7):118–122. <https://doi.org/10.21518/ms2023-049>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evolution of methods of assistance in stapes surgery in patients with otosclerosis

Eduard V. Sinkov[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4870-5977>, 1178461@mail.ru

Irina V. Stozhkova, <https://orcid.org/0000-0002-5158-8903>, istozhkova@bk.ru

Artur R. Tekoev, <https://orcid.org/0000-0001-9511-9212>, arturtekoev@yandex.ru

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

Abstract

Introduction. It is not always possible to create a perforation in the footplate of the stirrup with the help of classical microinstruments during stapedoplasty, which will exactly correspond to the required parameters, moreover, these tools can be dangerous in some cases, since it is possible to provoke the footplate to enter the ear labyrinth, mobilizing it.

Aim. To determine the efficacy and safety of various methods of stapes surgery in otosclerosis with an assessment of the frequency of intra- and postoperative complications.

Materials and methods. In the Clinic of Ear, Throat and Nose Diseases of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University) a number of experimental and clinical studies were conducted, partial results of which we decided to retrospectively compare and analyze. The data of the first group of patients were taken from the results of a study with a CO₂ laser. The data of the second group of patients were obtained from the results of a study with a diode (blue) laser with a wavelength of 445 nanometers. The data of the third group of patients were col-

lected from archival data of medical histories from 2020 to 2022, who used a set of micro-tools for stapedoplasty (manual microperforator, microneedle).

Results. The data obtained showed similar results in the CO₂ and blue laser groups. The main difference in the group of patients who underwent stapedoplasty with classical microinstruments was a longer operation time compared to laser stapedotomies, as well as a greater number of intraoperative difficulties associated with the mobilization of the foot plate of the stapes during manipulations with a manual perforator.

Conclusions. The use of blue laser and CO₂ laser in stapedotomy procedures shows promising results in terms of surgical accuracy and speed of the operation. Further research should compare the long-term effects of these three methods to determine the most effective and safest.

Keywords: otosclerosis, stapedoplasty, blue laser, CO₂ laser, stapedotomy

For citation: Sinkov E.V., Stozhkova I.V., Tekoev A.R. Evolution of methods of assistance in stapes surgery in patients with otosclerosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):118–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-049>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Отосклероз является локализованным заболеванием эндохондральной части кости капсулы лабиринта, проявляющимся чередованием фаз костеобразования и ремоделирования [1]. По различным литературным источникам отосклероз клинически проявляется у 0,1–1% населения, гистологические проявления выявляют в 10–12% случаев [2]. Проблема является актуальной, поскольку заболевание поражает наиболее социально активную часть населения.

Выделяют разные формы отосклероза, такие как тимпанальные, кохлеарные и смешанные. Лечение тугоухости у больных отосклерозом с тимпанальной и смешанной тугоухостью – только хирургическое. Совершенствование протезов, методик хирургии и ассистенции при проведении вмешательств на стремени, во многом определяет интерес к изучению проблемы и перспективы развития технологий ее проведения [3]. На смену обычным холодным инструментам пришли другие средства ассистенции при проведении стапедопластики для отохирургов [4]. Проблема в том, что с помощью классических микроинструментов не всегда можно создать отверстие в подножной пластинке стремени, которое точно будет соответствовать нужным параметрам, более того, эти инструменты в некоторых случаях могут быть опасны, ввиду того что можно спровоцировать попадание подножной пластинки в ушной лабиринт, мобилизовав ее [5, 6].

Операционный блок клиники требует адекватного оснащения, т. к. хирургия стремени является высокотехнологичным методом оказания медицинской помощи. Современными средствами ассистенции при стапедопластике являются лазерные системы и микроборы. Они облегчили и ускорили выполнение технически сложных операций, но риски развития осложнений остаются высокими [7]. В ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах могут наблюдаться тимпанальные и лабиринтные негативные проявления [8]. Причинами этих кохлеовестибулярных нарушений являются неосторожные манипуляции на подножной пластинке стремени, дефицит перелимфы, попадание костных отломков

в преддверие, аспирация перелимфы и неправильный подбор размера протеза стремени [9, 10].

Современные методы хирургического лечения отосклероза направлены на то, чтобы минимизировать всевозможные осложнения, связанные с манипуляциями на цепи слуховых косточек. Способы перфорации подножной пластинки стремени начинались от использования микроинструментов до микродрелей, и впоследствии стали применять хирургические лазеры. Основные преимущества лазера заключаются в том, что он сочетает в себе высокую точность и низкий риск мобилизации подножной пластины стремени благодаря отсутствию механических манипуляций. Поскольку повреждение внутреннего уха в результате механической травмы менее вероятно, потенциально вредные последствия использования лазера не следует недооценивать [11, 12].

Термическое воздействие на перелимфу, связанное с использованием CO₂-лазера, акустическая травма при использовании лазера Er:YAG и проникновение в нейроэндотелий аргонового и КТР лазера гипотетически могут спровоцировать дисфункцию внутреннего уха [13]. Свет лазера имеет характеристики, аналогичные видимому свету, в том смысле, что он может отражаться зеркалами и фокусироваться линзами. Основными свойствами, характеризующими лазер и, следовательно, определяющими взаимодействие лазера с тканью, являются длина волны, мощность и продолжительность воздействия. То, как лазер взаимодействует с тканью, также зависит от того, насколько хорошо ткань-мишень поглощает энергию. В этом контексте поглощение означает преобразование лазерной энергии в тепло [14–17]. Не стоит забывать о том, что использование лазеров, особенно CO₂-лазера, чревато более высокими затратами на операцию по сравнению с микродрелью или лазером КТР [11, 18].

На базе кафедры болезней уха, горла и носа ИКМ имени Н.В. Склифосовского и оториноларингологического отделения УКБ №1 Сеченовского университета для хирургии стремени отохирурги используют классические микроинструменты, CO₂-лазер и диодный (синий) лазер с длиной волны 445 нм. Также немаловажным показателем эффективности проводимых операций является оценка

качества жизни пациента с отосклерозом. Для этой цели был выбран опросник SPOT-25, с которым было проведено несколько научно-клинических исследований [19].

Цель – определить эффективность и безопасность различных способов хирургии стремени при отосклерозе с оценкой частоты интра- и послеоперационных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) был проведен ряд экспериментальных и клинических исследований, частичные результаты которых мы решили ретроспективно сравнить и проанализировать.

Данные 1-й группы пациентов были взяты из результатов исследования с CO₂-лазером (Lumenis со сканирующей системой SurgiTouch), проведенного в 2017 г.: 52 пациента (50 женщин и 2 мужчин), из них 38 – по данным аудиометрии с тимпанальной формой отосклероза, 14 – со смешанной; лазер использовался на 4 этапах стапедопластики (испарение сухожилия стремени, наковальне-стремени сочленения, задней ножки стремени и перфорации подножной пластинки стремени).

Данные 2-й группы пациентов были получены из результатов исследования с диодным (синим) лазером с длиной волны 445 нм (Лазермед-10), проводившегося в 2021–2022 гг.: 31 пациент (22 женщины и 9 мужчин), из них 18 – по данным аудиометрии с тимпанальной формой отосклероза, 13 – со смешанной; использование лазера проводилось на аналогичных этапах, как и в исследовании с CO₂-лазером.

Данные 3-й группы пациентов были набраны из архивных данных историй болезни с 2020 по 2022 г.: 30 пациентов (18 женщин и 12 мужчин), из них 23 – с тимпанальной формой отосклероза, 7 – со смешанной; использовался набор микроинструментов для стапедопластики (ручной микроперфоратор, микроигла).

Во всех исследуемых группах использовались титановые протезы типа К-пистон. Стоит отметить, что обе лазерные системы (CO₂-лазер и диодный (синий) лазер с длиной волны 445 нм) перед клиническими исследованиями прошли экспериментальную часть (*ex vivo*), где были подобраны оптимальные параметры воздействия (мощность – Вт, время – с и режим – одиночный, импульсный, суперимпульсный) для всех этапов стапедопластики.

Пациенты исследования дважды проходили анкетирование по русскоязычной версии опросника SPOT-25: за сут. до планируемой операции, повторно – на 10-е сут. после операции.

Критерии для сравнения между группами строились в балльной системе и включали:

- n1 – аудиологические данные на 10-е сут. после операции (улучшение слуха – 1 балл, ухудшение слуха – 0 баллов),
- n2 – выраженный нистагм и субъективное ощущение головокружения в послеоперационном периоде (отсутствует – 1 балл, незначительное в первые сут. после операции – 0,5 балла, значительное в течение 3 и более сут. – 0 баллов),

■ n3 – время проводимой операции (70–100 мин. – 0,5 балла, <70 мин. – 1 балл, >100 мин. – 0 баллов),

■ n4 – осложнения, возникающие интраоперационно при манипуляциях на подножной пластинке стремени (присутствуют – 1 балл, отсутствуют – 0,5 балла).

В каждой из всех 3 групп было выбрано 30 пациентов для того, чтобы уравнивать количество участников, в противном случае разница между 1-й (52) и 3-й (30 – наименьшее количество) группами была слишком велика.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По окончании исследования были получены следующие результаты:

По данным аудиометрии (n1): 1-я группа с CO₂-лазером показала наилучший результат (n1 = 30); группы с синим лазером (n1 = 29) и с использованием классических инструментов (n1 = 29) показали схожий результат – только у одного пациента из группы наблюдалось снижение слуха по нейросенсорному типу на 10-й день после стапедопластики; разница между 1-й и 2-й группами составляет 1 балл, разница между 1-й и 3-й группами – 1 балл, разница между 2-й и 3-й группами – 0 баллов.

По показателям нистагма и субъективного ощущения головокружения в послеоперационном периоде (n2): группа с использованием классических инструментов (n2 = 26) имела наибольшее количество осложнений по сравнению с группами CO₂-лазера (n2 = 30) и синего лазера (n2 = 27,5); разница между 1-й и 2-й группами составляет 2,5 балла, разница между 1-й и 3-й группами – 4 балла, разница между 2-й и 3-й группами – 1,5 балла.

По критериям скорости проведения операции (n3): группа с использованием синего лазера показала наименьшее количество затраченного времени (n3 = 23,5) по сравнению с группой CO₂-лазера (n3 = 21) и классических инструментов (n3 = 18,5); разница между 1-й и 2-й группами составляет 2 балла, разница между 1-й и 3-й группами составляет 2,5 балла, а разница между 2-й и 3-й группами составляет 5 баллов.

По данным осложнений, возникших интраоперационно при манипуляциях на подножной пластинке стремени (n4): группа с использованием классических инструментов имела наибольшее количество осложнений (n4 = 9), связанных с мобилизацией стремени; группы с использованием CO₂-лазера (n4 = 13) и синего лазера (n4 = 14) показали схожий между собой результат, в котором единичные осложнения были связаны с неточным размером перфорации из-за труднодоступного расположения стремени; разница между 1-й и 2-й группами составляет 1 балл, разница между 1-й и 3-й группами – 4 балла, разница между 2-й и 3-й группами 5 баллов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью настоящего исследования было сравнение результатов стапедопластики, выполненной с использованием CO₂-лазера, синего лазера и классических микроинструментов. Всего в исследование было включено

90 пациентов в 3 группах (в каждой по 30). Полученные данные показали схожие результаты в группах с CO₂- и синим лазером. Основным отличием группы пациентов, у которых проводилась стапедопластика с классическими микроинструментами, являлось более длительное время операции по сравнению с лазерными стапедотомиями, а также большее количество интраоперационных осложнений, связанных с мобилизацией подножной пластинки стремени во время манипуляций ручным перфоратором.

Разные авторы описывают схожие результаты с некоторыми небольшими расхождениями по сравнению с нашим исследованием, что может быть связано с текущим размером выборки, недолгосрочными наблюдениями, а также другими факторами, которые могут повлиять на результаты, такие как возраст пациента, степень потери слуха и хирургическая техника [20–23]. Зарубежные исследования показали, что процедура с использованием классических микроинструментов заняла больше всего времени, а CO₂- и синий лазер привели к более быстрому завершению операции и меньшему количеству послеоперационных осложнений. Синий лазер дал аналогичные CO₂-лазеру результаты слуха, значительно лучшие результаты по сравнению с группой классических микроинструментов [24–31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что использование синего лазера и CO₂-лазера при стапедотомии дает многообещающие результаты с точки зрения хирургической точности, скорости проведения операции и сохранения слуха пациента. Тем не менее эти методы требуют определенных навыков от отохирурга, которые следует принимать во внимание. Более того, классические микроинструменты по-прежнему надежны и должны учитываться в хирургически сложных случаях. Использование синего лазера при стапедотомии все еще является относительно новой разработкой, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью оценить его долгосрочные результаты и определить его оптимальное применение при лечении отосклероза. Кроме того, выбор хирургической техники будет зависеть от нескольких факторов, включая конкретное состояние пациента, опыт и квалификацию хирурга, а также доступность технологии. Дальнейшие исследования должны сравнить долгосрочные эффекты этих трех методов, чтобы определить наиболее эффективный и безопасный.



Поступила / Received 17.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 06.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

- Minovi A., Probst G., Dazert S. Aktuelle Aspekte zur chirurgischen Therapie der Otosklerose. *HNO*. 2009;57(3):273–286. <https://doi.org/10.1007/s00106-009-1888-1>.
- McKenna M. Similar Col1A1 expression in fibroblasts from some patient with clinical otosclerosis and those with type1 osteogenesis imperfect / M. McKenna, A. Kristiansen, A. Tropitzsch. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(2):184–189. <https://doi.org/10.1177/000348940211100214>.
- Свиштушкин В.М., Синьков Э.В., Стожкова И.В. Этиопатогенетические аспекты отосклероза. *Российская оториноларингология*. 2021;20(5):68–74. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-5-68-74>.
Svistushkin V.M., Sin'kov E.V., Stozhkova I.V. Etiopathogenetic aspects of otosclerosis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(5):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-5-68-74>.
- Крюков А.И., Гаров Е.В., Зеленкова В.Н., Антонян Р.Г., Загорская Е.Е. Результаты поршневой стапедопластики с лазерной ассистенцией при отосклерозе. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(2):17–20. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/2/030042-4668201324>.
Krukov A.I., Garov E.V., Zelenkova V.N., Antonian R.G., Zagorskaia E.E. Results of piston stapedoplasty with laser assistance in otosclerosis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;78(2):17–20. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/2/030042-4668201324>.
- Гадян А.Т., Янов Ю.К., Левинина М.В., Аникин И.А. Анализ результатов стапедопластики, выполненной традиционным способом и с помощью лазера, при отосклерозе и адгезивном отите. *Российская оториноларингология*. 2008;2(2):216–220.
Gadyan A.T., Yanov Yu.K., Levinina M.V., Anikin I.A. Analysis of the results of traditional and laser stapedoplasty in otosclerosis and adhesive otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2008;2(2):216–220. (In Russ.)
- Вишняков В.В., Свиштушкин В.М., Синьков Э.В. Современные высокоэнергетические лазерные технологии при хирургическом лечении больных отосклерозом. *Вестник оториноларингологии*. 2017;1(1):56–58. <https://doi.org/10.17116/otorino201782156-58>.
Vishnyakov V.V., Svistushkin V.M., Sin'kov E.V. The application of the modern high-energy laser technologies for the surgical treatment of the patients with otosclerosis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;1(1):56–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201782156-58>.
- Kos M., Montandon P.B., Guyot J.P. Short- and long-term results of stapedotomy and stapedectomy with a Teflon-wire piston prosthesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(10):907–911. <https://doi.org/10.1177/000348940111001003>.
- Pauli N., Strömbäck K., Lundman L., Dahlin-Redfors Y. Surgical technique in stapedotomy hearing outcome and complications. *Laryngoscope*. 2020;130(3):790–796. <https://doi.org/10.1002/lary.28072>.
- Langman A., Lindeman R. Revision stapedectomy. *Laryngoscope*. 1993;103(9):954–958. <https://doi.org/10.1288/00005537-199309000-00002>.
- Smyth G., Hassard T. Eighteen years of experience with stapedotomy. The case for the small fenestra operation. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1978;87(49):3–36. <https://doi.org/10.1177/000348947808705301>.
- Bartel R., Huguet G., Cruellas F., Hamdan M., Gonzalez-Compta X., Cisa E. Laser vs drill for footplate fenestration during stapedotomy: a systematic review and meta-analysis of hearing results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(1):9–14. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06117-1>.
- Arnoldner C., Schwab B., Lenarz T. Clinical results after stapedotomy: a comparison between the erbium: yttrium–aluminum–garnet laser and the conventional technique. *Otol Neurotol*. 2006;27(4):458–465. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000217355.96334.ba>.
- Wegner I., Kamalski D.M., Tange R.A., Vincent R., Stegeman I., van der Heijden D.J.M., Grolman W. Laser versus conventional fenestration in stapedotomy for otosclerosis: a systematic review. *Laryngoscope*. 2014;124(7):1687–1693. <https://doi.org/10.1002/lary.24514>.
- Young E., Mitchell-Innes A., Jindal M. Lasers in stapes surgery: a review. *J Laryngol Otol*. 2015;129(7):627–633. <https://doi.org/10.1017/s0022215115001280>.
- Frenz M. Physical characteristics of various lasers used in stapes surgery. *Adv Otorhinolaryngol*. 2007;65:237–249. <https://doi.org/10.1159/000098838>.
- Fang L., Lin H., Zhang T.-Y., Tan J. Laser versus non-laser stapedotomy in otosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(4):337–342. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2013.12.014>.
- Yavuz H., Caylakli F., Ozer F., Ozluoglu L.N. Reliability of microdrill stapedotomy: comparison with pick stapedotomy. *Otol Neurotol*. 2007;28(8):998–1001. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31815a3548>.
- Casazza G.C., Thomas A.J., Dewey J., Gurgel R.K., Shelton C., Meier J.D. Variations in stapes surgery cost within a multihospital network. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;161(5):835–841. <https://doi.org/10.1177/0194599819855055>.
- Свиштушкин В.М., Синьков Э.В., Стожкова И.В. Качество жизни пациентов с отосклерозом. *Медицинский совет*. 2022;16(8):126–130. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-126-130>.
Svistushkin V.M., Sin'kov E.V., Stozhkova I.V. Quality of life in patients with otosclerosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(8):126–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-126-130>.
- Vincent R., Bittermann A.J.N., Oates J., Sperling N., Grolman, Wilko. KTP Versus CO₂ Laser Fiber Stapedotomy for Primary Otosclerosis. *Otol Neurotol*. 2012;33(6):928–933. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3182f24ff>.
- Fang L., Lin H., Zhang T.Y., Tan J. Laser versus non-laser stapedotomy in otosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(4):337–342. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2013.12.014>.

22. Shabana Y., Allam H., Pedersen C. Laser stapedotomy. *J Laryngol Otol.* 1999;113(5):413–416. <https://doi.org/10.1017/S0022215100144111>.
23. Barbara M., Lazzarino A.I., Murè C., Macri C., Volpini L., Monini S. Laser Versus Drill-Assisted Stapedotomy for the Treatment of Otosclerosis: A Randomized-Controlled Trial. *J Inter Adv Otol.* 2011;7:283–288. Available at: <https://www.advancedotology.org/en/laser-versus-drill-assisted-stapedotomy-for-the-treatment-of-otosclerosis-a-randomized-controlled-trial-161193>.
24. Buchman C.A., Fucci M.J., Roberson J.B. Jr., De La Cruz A. Comparison of argon and CO₂ laser stapedotomy in primary otosclerosis surgery. *Am J Otolaryngol.* 2000;21(4):227–230. <https://doi.org/10.1053/ajot.2000.8380>.
25. Motta G., Mosillo L. Functional results in stapedotomy with and without CO₂ laser. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2002;64(5):307–210. <https://doi.org/10.1159/000066079>.
26. Lescanne E., Robier A., Soin C., Manceau A., Benlyazid A., Beutter P. Otosclerosis surgery: a series of 227 cases. Introduction of CO₂ laser. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1999;116(1):28–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10367067/>.
27. Haberkamp T.J., Harvey S.A., Khafagy Y. Revision stapedectomy with and without the CO₂ laser: an analysis of results. *Am J Otol.* 1996;17(2):225–229. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8723952/>.
28. Jovanovic S., Schönfeld U., Hensel H., Scherer H. Clinical experiences with the CO₂ laser in revision stapes surgery. *Laser-Medizin: eine interdisziplinäre Zeitschrift; Praxis, Klinik, Forschung.* 1997;13(1):37–40. [https://doi.org/10.1016/S0938-765X\(97\)80009-0](https://doi.org/10.1016/S0938-765X(97)80009-0).
29. Malafronte G., Filosa B., Barillari M.R. Stapedotomy: is the color of the footplate important in the choice of the type of perforator? *Otol Neurotol.* 2011;32(7):1047–1049. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31822a1ccc>.
30. Garin P., Van Prooyen-Keyser S., Jamart J. Hearing outcome following laser-assisted stapes surgery. *J Otolaryngol.* 2002;31(1):31–34. <https://doi.org/10.2310/7070.2002.19196>.
31. Parida P.K., Kalaiaresi R., Gopalakrishnan S. Diode Laser Stapedotomy vs Conventional Stapedotomy in Otosclerosis: A Double-Blinded Randomized Clinical Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(6):1099–1105. <https://doi.org/10.1177/0194599816635132>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Синьков Э.В.**
 Концепция и дизайн исследования – **Синьков Э.В.**
 Написание текста – **Текоев А.Р.**
 Сбор и обработка материала – **Текоев А.Р.**
 Обзор литературы – **Текоев А.Р., Стожкова И.В.**
 Перевод на английский язык – **Текоев А.Р., Стожкова И.В.**
 Анализ материала – **Синьков Э.В., Текоев А.Р.**
 Статистическая обработка – **Текоев А.Р.**
 Редактирование – **Синьков Э.В.**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Синьков Э.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Eduard V. Sinkov**
 Study concept and design – **Eduard V. Sinkov**
 Text development – **Artur R. Tekoev**
 Collection and processing of material – **Artur R. Tekoev, Irina V. Stozhkova**
 Literature review – **Artur R. Tekoev, Irina V. Stozhkova**
 Translation into English – **Artur R. Tekoev, Irina V. Stozhkova**
 Material analysis – **Eduard V. Sinkov, Artur R. Tekoev**
 Statistical processing – **Artur R. Tekoev**
 Editing – **Eduard V. Sinkov**
 Approval of the final version of the article – **Eduard V. Sinkov**

Информация об авторах:

Синьков Эдуард Викторович, 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; 1178461@mail.ru

Стожкова Ирина Владимировна, 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; istozhkova@bk.ru

Текоев Артур Русланович, 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; arturtekoev@yandex.ru

Information about the authors:

Eduard V. Sinkov, Cand. Sci. (Med.), Associate of the Department of Ear, Nose and Throat 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; 1178461@mail.ru

Irina V. Stozhkova, Postgraduate Student of the Department of Ear, Nose and Throat 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; istozhkova@bk.ru

Artur R. Tekoev, Postgraduate Student of the Department of Ear, Nose and Throat 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; arturtekoev@yandex.ru

Тонотопическая настройка слухового процессора кохлеарного импланта при нормальной анатомии улитки

С.В. Левин^{1,2✉}, megalor@gmail.com, А.С. Лиленко¹, Е.А. Левина¹, В.Е. Кузовков¹, М. Шукурян³, А.Е. Пашкова⁴, В.А. Воронов²

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 Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Герацци; 0025, Армения, Ереван, ул. Корьюна, д. 2

⁴ Российский научный центр имени акад. Б.В. Петровского; 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Резюме

Введение. Кохлеарная имплантация очень эффективна из-за известной тонотопической организации улитки. Эти данные используются при распределении сигналов по каналам электрода кохлеарного импланта. Чем точнее и естественнее будет раздражение волокон слухового нерва, тем лучше будет восприятие речи, звуков и разборчивость речи.

Цель. Сравнить клиническую и анатомическую настройку процессора кохлеарного импланта.

Материалы и методы. В исследование включено 63 пациента в возрасте от 2 до 60 лет с использованием системы кохлеарной имплантации, импланты со стандартной длиной электродной решетки (31,5 мм). Всем участникам была проведена компьютерная томография (КТ) височных костей с шагом 0,6 мм и менее. Для обработки данных КТ использовалось программное обеспечение Otoplan, Sliser 3D. Рассчитывались геометрические размеры улитки, длина улиткового канала, угловое положение и тонотопическая частота каждого электрода, строилась 3D-реконструкция улитки и электрода.

Результаты и обсуждение. Коррекцию частотных фильтров электродов и анатомическую настройку процессора проводили по данным, полученным в программе Otoplan. Было проведено сравнение между клинической и анатомической настройкой. После перераспределения частотных фильтров пациенты отмечали более естественное звучание, улучшение разборчивости речи. Таким образом, при анатомической настройке достигается точное соответствие между центральной частотой каждого электродного канала и тонотопической частотой зоны улитки, индивидуально определяемой по данным компьютерной томографии.

Выводы. Появился новый инструмент, позволяющий значительно улучшить качество и обеспечить индивидуальный подход к настройке процессоров после кохлеарной имплантации.

Ключевые слова: клиническая настройка, анатомическая настройка, частотное картирование, 3D-модель, естественное звучание, улучшение разборчивости речи

Для цитирования: Левин С.В., Лиленко А.С., Левина Е.А., Кузовков В.Е., Шукурян М.А., Пашкова А.Е., Воронов В.А. Тонотопическая настройка слухового процессора кохлеарного импланта при нормальной анатомии улитки. *Медицинский совет.* 2023;17(7):124–130. <https://doi.org/10.21518/ms2023-125>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tonotopic fitting of the sound processor cochlear implant in normal cochlea anatomy

Sergey V. Levin^{1,2✉}, megalor@gmail.com, Andrey S. Lilenko¹, Elena A. Levina¹, Vladislav E. Kuzovkov¹, Mikayel Shukuryan³, Aleksandra E. Pashkova⁴, Victor A. Voronov²

¹ Saint Petersburg 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 Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi; 2, Koryun St., Yerevan, 0025, Armenia

⁴ Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2, Abricosovskii Lane, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Cochlear implantation is very effective due to the known tonotopic organization of the cochlea. These data are used in the distribution of signals along the channels of the cochlear implant electrode. The more accurate and natural the stimulation of the auditory nerve fibers, the better the perception of speech, sounds and speech intelligibility.

The aim of the study was to compare the clinical and anatomical settings of the cochlear implant processor.

Materials and methods. The study included 63 patients aged 2 to 60 years using cochlear implantation system, implants with a standard long electrode array (31.5 mm). All participants underwent computed tomography (CT) of the temporal bones with a step of 0.6 mm or less. CT data were processed using Otoplan and Sliser 3D software. The geometric dimensions of the cochlea, the length of the cochlear canal, the angular position and tonotopic frequency of each electrode were calculated, and a 3D reconstruction of the cochlea and electrode was built.

Results. The correction of the frequency filters of the electrodes and the anatomical adjustment of the processor were performed according to the data obtained in the *Otoplan* program. A comparison was made between the clinical and anatomical setting. After the redistribution of frequency filters, patients noted a more natural sound, improved speech intelligibility. Thus, with anatomical adjustment, an exact correspondence is achieved between the central frequency of each electrode channel and the tonotopic frequency of the cochlear zone, individually determined by computed tomography.

Conclusions. A new tool has appeared that allows you to significantly improve the quality and provide an individual approach to setting up processors after cochlear implantation.

Keywords: clinical tuning, anatomical tuning, frequency redistribution, 3D model, natural sounding, improved speech intelligibility

For citation: Levin S.V., Lilenko A.S., Levina E.A., Kuzovkov V.E., Shukuryan M., Pashkova A.E., Voronov V.A. Tonotopic fitting of the sound processor cochlear implant in normal cochlea anatomy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-125>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кохлеарная имплантация (КИ) применяется при лечении сенсоневральной тугоухости высокой степени и глухоте. При выполнении операции электрод кохлеарного импланта вводится в улитку височной кости для стимуляции слухового нерва. Как показало множество исследований, форма и размеры улитки могут значительно отличаться. По этой причине тип и длина электродной решетки кохлеарного импланта подбирается хирургом индивидуально с использованием данных компьютерной томографии или вычисления длины улиткового канала (ДУК) по данным рентгенографии непосредственно перед операцией [1, 2]. В настоящее время появились различные технологии, позволяющие достаточно точно вычислить длину улиткового канала. Предоперационное планирование с измерением ДУК помогает выбрать правильную длину электрода и тактику хирургического вмешательства [3, 4]. Для измерения могут применяться различные методы. М. Hardy использовал прямой метод для измерения длины улитки на гистологических срезах с помощью микрометра [5]. Непрямой метод реконструировал двухмерную модель с помощью серии гистологических срезов [6, 7]. В связи с появлением персональных компьютеров появилась возможность строить компьютерную 3D-реконструкцию. Была применена компьютерная 3D-модель с использованием гистологических срезов А. Takagi и I. Sando [8]. С 1998 г. КТ стала использоваться для предоперационной диагностики, выявления патологии внутреннего уха, в том числе планирования кохлеарной имплантации. Длина улиткового канала рассчитывалась по размерам улитки (апикальный диаметр и константа спирали) с помощью уравнения Архимеда [9]. В 2012 г. В. Escudé et al. разработали формулу для расчета длины улиткового канала [10]. В дальнейшем было разработано линейное уравнение для измерения средней длины электрода [11]. В настоящее время самым удобным и точным методом является анализ компьютерной томографии с использованием метода G. Alexiades et al. и программным обеспечением *Otoplan* для планшетов [11, 12]. Этот метод достаточно простой и позволяет определить геометрические размеры улитки и вычислить ДУК.

Программное обеспечение *Otoplan* позволяет по данным КТ точно рассчитать ДУК. С помощью данного программного обеспечения возможно определить тип и длину электрода, наиболее подходящую для пациента, определить возможные осложнения операции, выделить на 3D-модели основные хирургические ориентиры и анатомические особенности. Провести послеоперационный анализ электрода кохлеарного импланта. Определить на 3D-модели в автоматическом режиме контакты электродной решетки, их местоположение в пространстве. Рассчитать частотное (тонотопическое) положение (глубина введения) контактов электродной решетки в градусах и герцах относительно нервных тканей спирального ганглия и Кортиева органа.

Во время первого подключения системы кохлеарной имплантации используется частотное распределение электродов, приближенное к тонотопической организации улитки. Этот принцип обеспечивает эффективность кохлеарной имплантации. Обычно при клинической настройке используется стандартное частотное распределение, выбираемое по умолчанию в зависимости от типа электрода и стратегии кодирования. По данным исследований, ДУК достаточно сильно варьирует в популяции и может различаться на 30–40% между самой короткой и самой длинной улиткой [5, 10–14]. Такая вариативность при стандартном частотном распределении приводит к несоответствию между частотой электрода и местом в улитке – характерной частотой нейронов, которые он стимулирует. Это несоответствие, особенно у пациентов с постлингвальной глухотой, создает искажения восприятия звуков, передаваемых при помощи КИ и характеристиками звука, которые они ожидают услышать на основе своей слуховой памяти [15–18]. Распределение частот на уровне базилярной мембраны подчиняется логарифмическому закону, известному как функция Гринвуда. Зная ДУК, возможно сопоставить тонотопическое положение волосковых клеток в Кортиевом органе (КО) с частотами, стимулируемыми каждым электродом кохлеарного импланта путем изменения значений частотных фильтров электродов. Для этого необходим наиболее точный расчет данных ДУК [17–19].

Целью данного исследования являлось сравнение клинической и анатомической настройки речевого процессора, включающей тонотопическое картирование

электродов кохлеарного импланта с индивидуальным перераспределением частот в улитке в зависимости от расположения электрода. Анатомическая настройка процессора кохлеарного импланта выполнялась с использованием данных компьютерной томографии височных костей при помощи программного обеспечения *Otoplan*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали пациенты с хронической двусторонней сенсоневральной тугоухостью 4-й степени или глухотой, перенесшие КИ. Было включено 63 пациента в возрасте от 2 до 60 лет. Все пациенты являлись пользователями системы КИ: импланты со стандартной длиной электродной решетки (31,5 мм). Всем участникам была проведена КТ височных костей с шагом 0,6 мм и менее. Пациенты были распределены на 2 группы. 1-я группа от 2 до 60 лет. В нее были включены все пациенты. В этой группе проводился анализ анатомических особенностей улитки и положения электрода. Во 2-ю группу были включены постлингвальные пациенты от 14 до 60 лет. Пациентам 2-й группы проводилась тональная аудиометрия, речевая аудиометрия до и после частотного распределения электродов. Критериями исключения являлись: аномалии развития внутреннего уха, менингит в анамнезе. Введение электродной решетки через кохлеостому. Для обработки данных КТ использовалось программное обеспечение *Otoplan* версии 1.4.0, *Sliser 3D* версии 5.0.3. Коррекцию частотных фильтров электродов и анатомическую настройку процессора проводили по данным, полученным в программе *Otoplan*. Рассчитывались геометрические размеры улитки, ДУК, угловое положение и тонотопическая картина каждого электрода, строилась 3D-реконструкция улитки и электрода.

Для настройки процессоров, перераспределения частот фильтров по данным тонотопического исследования использовалась программа *Maestro* версии 9.0.4, в которой во время анатомической настройки перераспределялись центральные частоты электродов. Для вычисления длины канала улитки (Cochlear Duct Length) и частотного положения каждого электрода используются формулы, разработанные с применением данных анатомии полученной на синхротроне с высокой точностью 3D-реконструкции до 0,009 мм. Использовались данные исследования, в котором дендриты слухового нерва были индивидуально прослежены от базилярной мембраны до спирального ганглия для каждой частоты в режиме 3D-реконструкции улитки, что позволило провести трехмерный анализ тонотопики спирального ганглия. Также были получены угловые частоты для BM и SG и их соответствие тонотопической частоте (рис. 1) [20].

ДУК для каждой частоты (А) и общая длина (Б) вычислялись по формулам [11]:

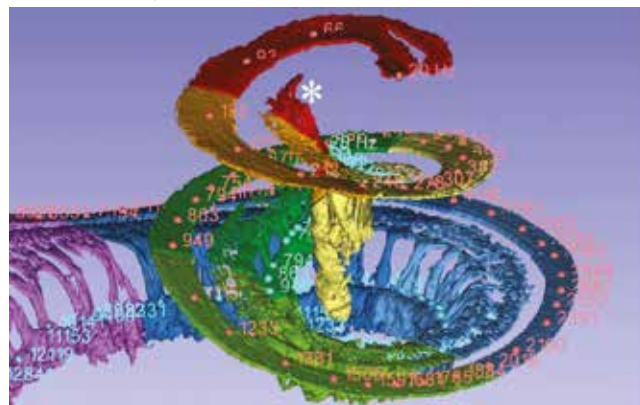
$$A: CDL_{oc}(q) = [r_{BTL}(q) * [1,18 * (A_{oc}) + 2,69 * (B_{oc}) - \sqrt{0,72 * A_{oc} * B_{oc}}]] + 2,5$$

$$B: CDL_{oc}(q) = [1,71 * [1 * 1,18 * (A_{oc}) + 2,69 * (B_{oc}) - \sqrt{0,72 * A_{oc} * B_{oc}}] + 0,18] + 2,5$$

В программе *Maestro* формула перераспределения частотного диапазона работает таким образом, что

● **Рисунок 1.** Данные тонотопической организации улитки, полученные с применением синхротрона

● **Figure 1.** Data on the tonotopic organization of the cochlea obtained using the synchrotron



частоты будут максимально согласованы в диапазоне 950–3000 Гц. Эти зоны наиболее важны для разборчивости речи. Электроды с частотами ниже 950 Гц кодируют тонкую структуру, поэтому для них выбрано частотное кодирование, а не согласование топики как более важное для разборчивости речи. В диапазоне ниже 950 Гц и выше 3000 Гц используется остаточное логарифмическое распределение частоты между электродами. На рис. 2, 3 показано перераспределение частоты в зависимости от местоположения электродной решетки.

Полученные карты оценивались испытуемыми до и через 1 час после анатомической настройки процессора. Проводились анкетирование, тональная пороговая аудиометрия, речевая аудиометрия. Статистический анализ проводился с применением программного обеспечения Статистика 10, Excel. Исследование было одобрено этическим комитетом, от всех пациентов было получено информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами были проанализированы результаты расположения электродной решетки в улитке височной кости. Из данного анализа были исключены пациенты с аномалией внутреннего уха, неполным введением электрода, после перенесенного менингита. Анализировалось топическое расположение электродов стандартной длины введения 31,5 мм, как наиболее часто используемых.

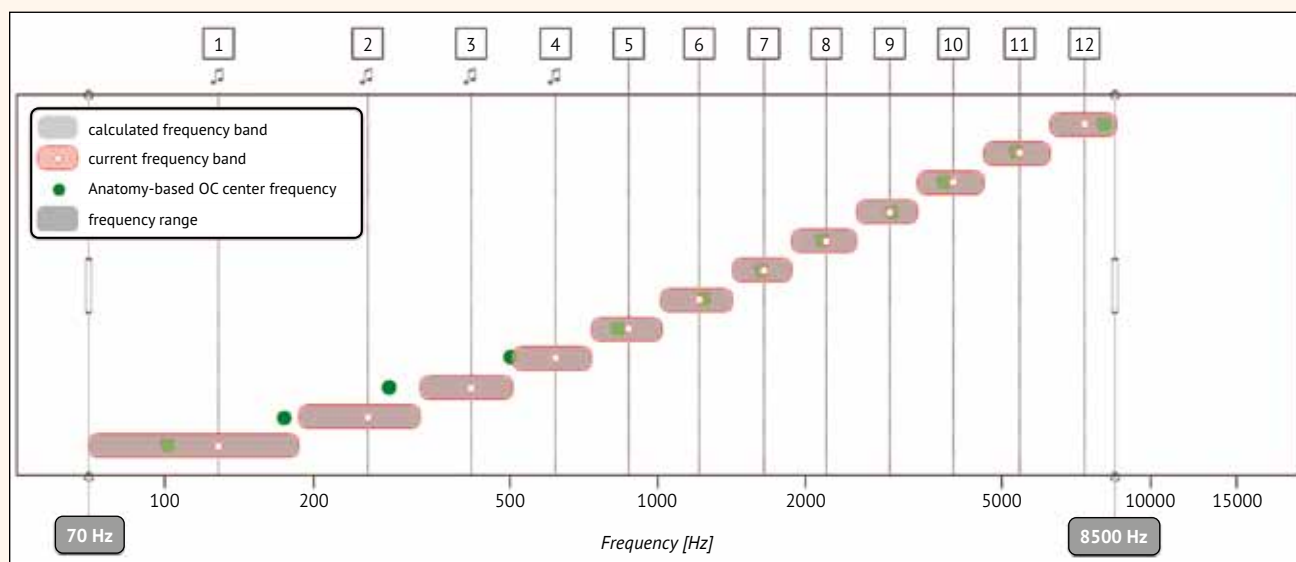
Нами были получены следующие данные: средняя ДУК, рассчитанная в программе *Otoplan*, составила $39,83 \pm 2,59$ мм (33,4–46,3 мм; рис. 4).

Средняя глубина введения 1 электрода составила $685,03 \pm 50,34$ град., минимальное введение – 542,6 град., максимальное введение было вычислено на глубине 848,1 град. (рис. 5).

При определении тонотопической частоты нервных волокон в зоне расположения первого (апикального) электрода были получены следующие данные:

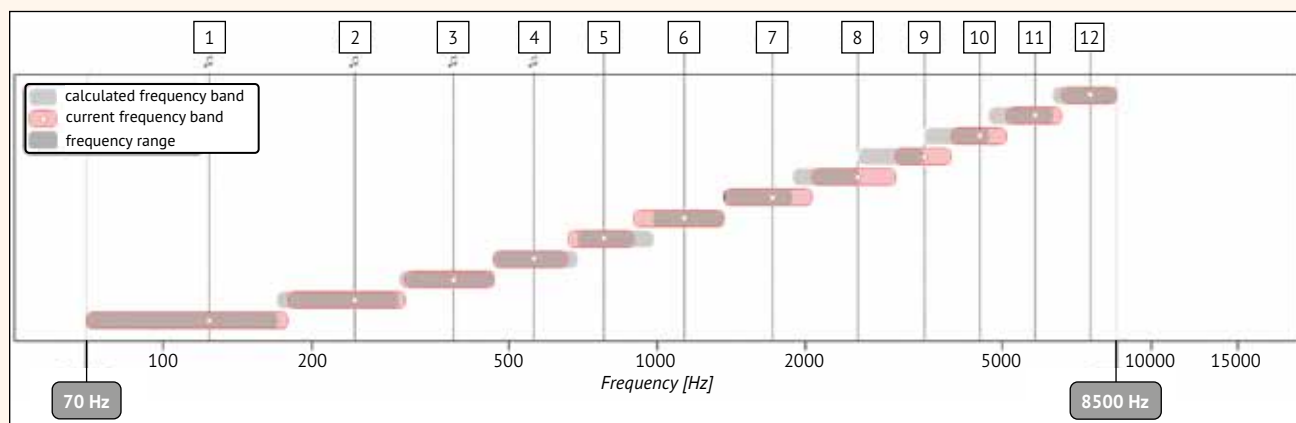
- среднее значение – $127,2 \pm 55,7$ Гц;
- минимальные значения – 7,4 Гц;
- максимальные – 342,1 Гц (рис. 6).

- **Рисунок 2.** Анатомическое распределение частот электродной решетки в программе Maestro
 ● **Figure 2.** Anatomical frequency distribution of the electrode array in the Maestro program



Примечание. Зеленая точка – анатомическое положение центральной частоты канала. Белая точка – реальное положение центральной частоты канала.

- **Рисунок 3.** Частотные фильтры до частотного перераспределения, после частотного перераспределения
 ● **Figure 3.** Frequency filters before frequency redistribution, after frequency redistribution



Примечание. Частотные фильтры до частотного перераспределения – серый прямоугольник, после частотного перераспределения – прямоугольник в тонкой рамке.

- **Рисунок 4.** Длина улиткового канала ($p > 0,05$)
 ● **Figure 4.** The length of the cochlear canal ($p > 0.05$)



- **Рисунок 6.** Расположение первого (апикального) электрода в улитке ($p > 0,05$)
 ● **Figure 6.** Location of the first (apical) electrode in the cochlea ($p > 0.05$)



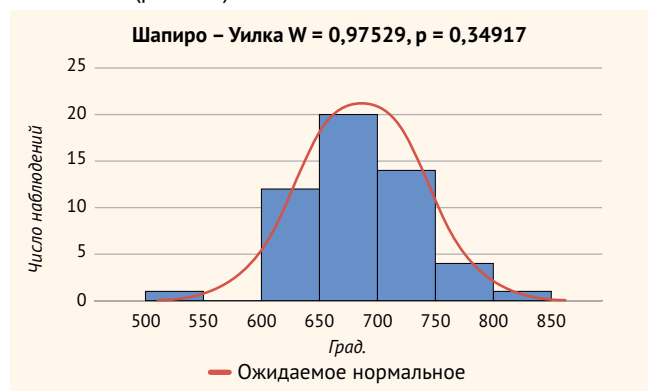
Частота нервных волокон рассчитывалась по формуле, применяемой в *Otoplan*, с учетом латерального расположения электродной решетки. Это положение электрода обеспечивает стимуляцию дендритов слухового нерва, подходящих к Кортиеву органу и обеспечивающих наиболее детальное восприятие электрической стимуляции.

По данным исследования, расположение 12-го (базального) электрода сильно вариативно. Средние значения составили $10793,21 \pm 2044,45$ Гц и находились в пределах от 5219,3 Гц – 111,3 град. от круглого окна до 14748,6 Гц – 4,7 град. от круглого окна (рис. 7).

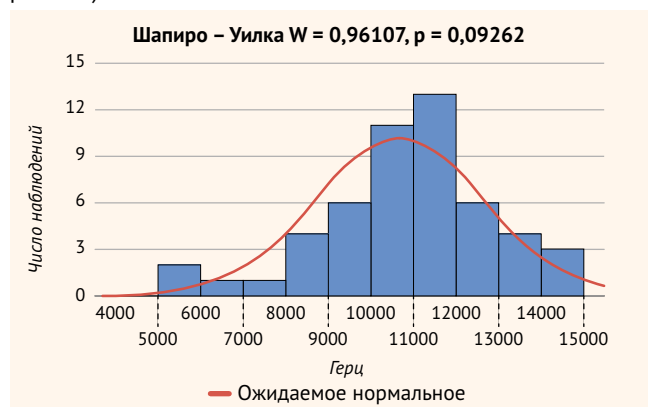
Аудиологические результаты. Аудиометрия и разборчивость речи определялись в группе постлингвальных испытуемых в возрасте от 14 до 59 лет, имеющих опыт ношения КИ. В эту группу вошли 13 человек. Всем испытуемым была выполнена аудиометрия, средние значения порогов (ПТА) составили $37,8 \pm 3,07$ и $37,3 \pm 3,99$ ($t = 0,77$, $p = 0,45$) после перераспределения частоты. Не было обнаружено статистической разницы до и после проведения аудиометрии (рис. 8).

Также всем испытуемым в данной группе было проведено тестирование разборчивости речи. Средние значения порогов составили $56,9 \pm 7,78$ и $51,9 \pm 5,5$ ($t = 2,66$, $p = 0,02$) после перераспределения частоты. Тестирование разборчивости речи показало статистически значимую разницу разборчивости до и после перераспределения частот (рис. 9).

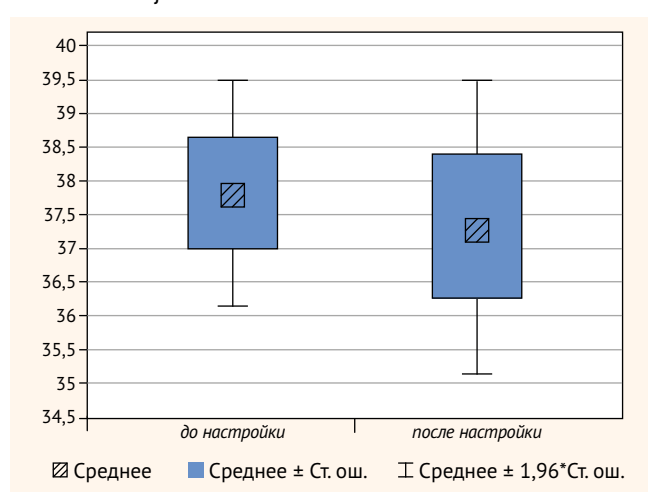
- **Рисунок 5.** Глубина введения электродной решетки в улитку ($p > 0,05$)
 ● **Figure 5.** Depth of insertion of the electrode array into the cochlea ($p > 0.05$)



- **Рисунок 7.** Расположение 12-го (базального) электрода в улитке ($p > 0,05$)
 ● **Figure 7.** Location of the 12th (basal) electrode in the cochlea ($p > 0.05$)



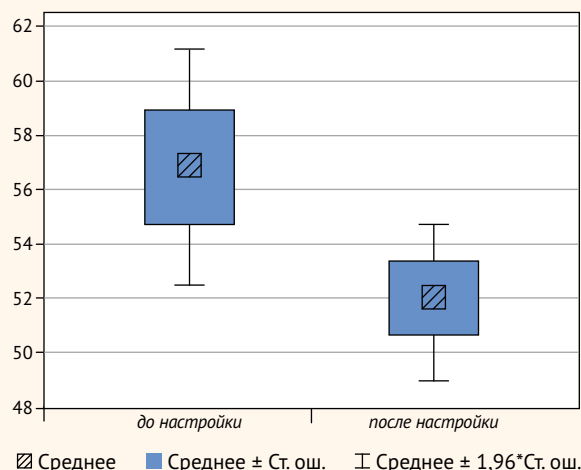
- **Рисунок 8.** Пороги тональной аудиометрии до и после анатомической настройки
 ● **Figure 8.** Pure tone audiometry thresholds before and after anatomical adjustment



После анатомической настройки 7 человек отметили субъективное улучшение звука в КИ. Не заметили субъективных различий 4 человека и 2 испытуемых отметили ухудшение качества звука (неприятно непривычное звучание), которое на следующий день прошло.

● **Рисунок 9.** Разборчивость речи до и после анатомической настройки

● **Figure 9.** Speech intelligibility before and after anatomical adjustment



ВЫВОДЫ

Появился новый инструмент, позволяющий оптимизировать предоперационную диагностику при проведении кохлеарной имплантации, выбор электрода и планирование операции КИ. Также этот метод применим в послеоперационной реабилитации в том числе для анатомической настройки процессора КИ. Специальное программное обеспечение позволяет с высокой точностью проводить диагностику состояния внутреннего уха с использованием компьютерной томографии. Эти технологии позволяют значительно улучшить качество реабилитации и обеспечить индивидуальный подход к настройке процессоров после кохлеарной имплантации. При анатомической настройке достигается точное соответствие между центральной частотой каждого электродного канала и частотами нервных тканей расположенных в зоне электродной решетки.

Поступила / Received 13.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 31.03.2023

Принята в печать / Accepted 05.04.2023

Список литературы / References

- Кузовков В.Е., Сугарова С.Б., Лиленко А.С., Преображенская Ю.С., Каляпин Д.Д. Хирургический этап кохлеарной имплантации у детей с врожденной синдромальной глухотой. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;26(4):30–37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44491193>.
- Kuzovkov V., Sugarova S., Lilenko A., Preobrazhenskaya Y., Kaliapin D. Cochlear implantation surgical stage in children with congenital syndromic deafness. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;26(4):30–37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44491193>.
- Милешина Н.А., Федосеев В.И., Володькина В.В. Особенности ведения пациентов после кохлеарной имплантации с последствиями травм височно-теменной области. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(3):77–84. <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2021-27-3-77-84>.
- Milesheina N.A., Fedoseev V.I., Volodkina V.V. Peculiarities of management of patients after cochlear implantation with the consequences of injuries of the temporo-parietal region. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(3):77–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2021-27-3-77-84>.
- Левин С.В., Кузовков В.Е., Левина Е.А., Шапорова А.В., Сугарова С.Б. Настройка процессоров кохлеарного импланта с учетом индивидуальной анатомии улитки. В: Янов Ю.К., Рязанцев С.В. (ред.). *Материалы XX съезда оториноларингологов России. Москва, 6–9 сентября 2021 г.* СПб.: Полифорум Групп; 2021. С. 222–223. Режим доступа: https://otolar-centre.ru/images/pdf/Abstracts_XX_Congress_Otorhinolaryngologists_2021.pdf.
- Levin S.V., Kuzovkov V.E., Levina E.A., Shapорова A.V., Sugarova S.B. Cochlear implant fitting according to the individual anatomical peculiarities. In: Yanov Yu.K., Ryazantsev S.V. (eds.). *Materials XX congress otorhinolaryngologists Russia. Moscow, September 6–9, 2021*. St Petersburg: Poliforum Grupp; 2021, pp. 222–223. (In Russ.) Available at: https://otolar-centre.ru/images/pdf/Abstracts_XX_Congress_Otorhinolaryngologists_2021.pdf.
- Кузовков В.Е., Чернушевич И.И., Сугарова С.Б., Лиленко А.С., Каляпин Д.Д., Луппов Д.С. Алгоритм диагностического обследования и хирургического этапа кохлеарной имплантации у пациентов с различной этиологией врожденной глухоты. *Российская оториноларингология*. 2022;21(2):45–50. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-2-45-50>.
- Kuzovkov V.E., Chernushevich I.I., Sugarova S.B., Lilenko A.S., Kaliapin D.D., Luppov D.S. Algorithm of diagnostics and surgery stage of cochlear implantation in patients with various congenital deafness etiology. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(2):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-2-45-50>.
- Hardy M. The length of the organ of corti in man. *Am J Anat*. 1938;62:291–311. <https://doi.org/10.1002/aja.1000620204>.
- Guild S. A graphic reconstruction method for the study of the organ of corti. *Anat Rec*. 1921;22:140–157. <https://doi.org/10.1002/ar.1090220205>.
- Schuknecht H. Techniques for study of cochlear function and pathology in experimental animals: development of the anatomical frequency scale for the Cat. *Arch Otolaryngol*. 1953;58(4):377–397. <https://doi.org/10.1001/archoto.1953.00710040399001>.
- Takagi A., Sando I. Computer-aided three-dimensional reconstruction: a method of measuring temporal bone structures including the length of the cochlea. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98(7 Pt 1):515–522. <https://doi.org/10.1177/000348948909800705>.
- Ketten D., Skinner M., Wang G., Vannier M., Gates G., Neely J. In vivo measures of cochlear length and insertion depth of nucleus cochlear implant electrode arrays. *Ann Oto Rhinol Laryngol*. 1998;175:1–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9826942/>.
- Escudé B., James C., Deguine O., Cochard N., Eter E., Fraysse B. The size of the cochlea and predictions of insertion depth angles for cochlear implant electrodes. *Audiol Neurotol Suppl*. 2006;(1):27–33. <https://doi.org/10.1159/000095611>.
- Alexiades G., Dhanasingh A., Jolly C. Method to estimate the complete and two-turn cochlear duct length. *Otol Neurotol*. 2015;36(5):904–907. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000620>.
- Canfarotta M., Dillon M., Buss E., Pillsbury H., Brown K., O'Connell B. Validating a new tablet-based tool in the determination of cochlear implant angular insertion depth. *Otol Neurotol*. 2019;40(8):1006–1010. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002296>.
- Кац Л.К., Митрофанова Т.В. Некоторые аспекты морфометрии внутреннего уха человека. *Forcipe*. 2022;5(3):33–44. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/5484>.
- Kats L.K., Mitrofanova T.V. Some aspects of morphometry of the human inner ear. *Forcipe*. 2022;5(3):33–44. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/5484>.
- Asadi H., Mohamed S., Lim C.P., Nahavandi S., Nativaiko E. Semicircular canal modeling in human perception. *Rev Neurosci*. 2017;28(5):537–549. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0058>.
- Würfel W., Lanfermann H., Lenarz T., Majdani O. Cochlear length determination using cone beam computed tomography in a clinical setting. *Hear Res*. 2014;316:65–72. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.07.013>.
- Verbist B.M., Ferrarini L., Briare JJ., Zarowski A., Admiraal-Behloul F., Olofsen H. et al. Anatomic considerations of cochlear morphology and its implications for insertion trauma in cochlear implant surgery. *Otol Neurotol*. 2009;30(4):471–477. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181a32c0d>.
- Levin S.V., Kuzovkov V.E., Levina E.A., Pudov N.V. Rehabilitation of patients with a cochlear implant using artificial intelligence algorithms. *Journal of Hearing Science*. 2022;12(1):183–184. Available at: <https://elibrary.ru/ossatt?ysclid=lgp4jh9hwt75362485>.
- Svirsky M.A., Talavage T.M., Sinha S., Neuburger H., Azadpour M. Gradual adaptation to auditory frequency mismatch. *Hear Res*. 2015;322:163–170. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.10.008>.
- Янов Ю.К., Левин С.В., Вахрушев С.Г., Наркевич А.Н., Кузовков В.Е., Россиев Д.А. и др. Реабилитация глухих детей после кохлеарной имплантации с применением интеллектуальной нейросетевой системы. *Медицинский академический журнал*. 2016;16(1):90–96. <https://doi.org/10.17816/MAJ16190-96>.
- Yanov Y.K., Levin S.V., Vachrushev S.G., Narkevich A.N., Kuzovkov V.E., Rossiev D.A. et al. Rehabilitation of deaf children after cochlear implantation using an intelligent neural net system. *Medical Academic Journal*. 2016;16(1):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/MAJ16190-96>.
- Li H., Helpard L., Ekeroot J., Rohani S.A., Zhu N., Rask-Andersen H., Ladak H.M., Agrawal S. Three-dimensional tonotopic mapping of the human cochlea based on synchrotron radiation phase-contrast imaging. *Sci Rep*. 2021;11:4437. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-83225-w>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Кузовков В.Е.

Концепция и дизайн исследования – Левин С.В.

Написание текста – Левин С.В., Левина Е.А., Шукурян М.А., Воронов В.А., Пашкова А.Е.

Сбор и обработка материала – Левин С.В., Левина Е.А., Шукурян М.А.

Обзор литературы – Пашкова А.Е.

Перевод на английский язык – Левина Е.А., Воронов В.А.

Анализ материала – Левин С.В., Лиленко А.С.

Статистическая обработка – Левин С.В.

Редактирование – Кузовков В.Е., Лиленко А.С.

Утверждение окончательного варианта статьи – Кузовков В.Е.

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav E. Kuzovkov

Study concept and design – Sergey V. Levin

Text development – Sergey V. Levin, Elena A. Levina, Mikayel Shukuryan, Victor A. Voronov, Aleksandra E. Pashkova

Collection and processing of material – Sergey V. Levin, Elena A. Levina, Mikayel Shukuryan

Literature review – Aleksandra E. Pashkova

Translation into English – Elena A. Levina, Victor A. Voronov

Material analysis – Sergey V. Levin, Andrey S. Lilenko

Statistical processing – Sergey V. Levin

Editing – Vladislav E. Kuzovkov, Andrey S. Lilenko

Approval of the final version of the article – Vladislav E. Kuzovkov

Информация об авторах:

Левин Сергей Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0001-9770-7739>; megalor@gmail.com

Лиленко Андрей Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0003-1641-506X>; aslilenko@gmail.com

Левина Елена Алексеевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0003-0285-6526>; xramoval@gmail.com

Кузовков Владислав Евгеньевич, д.м.н., заместитель директора по инновационной деятельности, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-2581-4006>; v_kuzovkov@mail.ru

Шукурян Михаил, врач-оториноларинголог, аспирант кафедры, Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Герацци; 0025, Армения, Ереван, ул. Корьюна, д. 2; <https://orcid.org/0009-0001-9884-4070>; arturshukuryan@gmail.com

Пашкова Александра Елефтерьевна, научный сотрудник отдела оториноларингологии и сурдологии, Российский научный центр имени акад. Б.В. Петровского; 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2404-8477>; aepashkova@yandex.ru

Воронов Виктор Алексеевич, к.м.н., доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0002-6755-7618>; voronov.ent@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey V. Levin, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9770-7739>; megalor@gmail.com

Andrey S. Lilenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1641-506X>; aslilenko@gmail.com

Elena A. Levina, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0285-6526>; xramoval@gmail.com

Vladislav E. Kuzovkov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Innovation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2581-4006>; v_kuzovkov@mail.ru

Mikayel Shukuryan, Otorhinolaryngologist, Postgraduate Student of the Department, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi; 2, Koryun St., Yerevan, 0025, Armenia; <https://orcid.org/0009-0001-9884-4070>; arturshukuryan@gmail.com

Aleksandra E. Pashkova, Research Associate, Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2, Abricosovskii Lane, Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2404-8477>; aepashkova@yandex.ru

Victor A. Voronov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6755-7618>; voronov.ent@yandex.ru

К вопросу о предоперационной подготовке пациентов с туботимпанальной формой хронического гнойного среднего отита

М.В. Комаров^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4471-3603>, 7_line@mail.ru

И.А. Аникин¹, <https://orcid.org/0000-0003-2977-2656>, dr-anikin@mail.ru

О.И. Гончаров², <https://orcid.org/0000-0003-3738-4944>, entgoncharov@gmail.com

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

² Городская больница №26; 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2

Резюме

Введение. В практике отохирурга нередко встречаются случаи рефрактерного к консервативной терапии обострения хронического гнойного среднего отита (ХГСО). Зачастую прямое раздражающее действие желудочного содержимого, обусловленное гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), приводит к альтерации слизистой оболочки среднего уха и поддержанию процесса воспаления.

Цель. Обосновать значимость терапии ГЭРБ при купировании обострения ХГСО, рефрактерного к стандартным протоколам консервативной терапии.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 42 пациента в возрасте от 19 до 67 лет (средний возраст 47,6 года), 13 мужчин и 29 женщин, проходивших лечение с ежедневным наблюдением лечащего врача-оториноларинголога. Из них 31 пациент являлся пероральным потребителем никотина (жевательная резинка, курение, системы нагревания табака). Консервативная терапия ХГСО проводилась в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями, действовавшими на момент осуществления лечебного процесса. Консервативная терапия ГЭРБ проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Российской гастроэнтерологической ассоциацией.

Результаты и обсуждение. У 25 пациентов была выявлена изолированная недостаточность кардии, у 13 – недостаточность кардии с рефлюкс-эзофагитом, у 4 – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эффективность антирефлюксной терапии в отношении обострения хронического среднего отита оценивалась на 10-е сут. от момента ее начала.

В результате проведенного гастроэнтерологического лечения удалось достичь состояния «сухого» уха у 34 пациентов, что позволило в дальнейшем провести им реконструктивное вмешательство. У 5 пациентов ремиссия ХГСО была отмечена к концу первого месяца антирефлюксной терапии. У 3 пациентов состояния ремиссии ХГСО достигнуть не удалось.

Выводы. Высокая эффективность антирефлюксной терапии на уровне 81% в купировании обострения ХГСО, не поддающегося стандартным схемам консервативной терапии, позволяет рекомендовать проведение дальнейших исследований в области доказательств причинно-следственной связи ГЭРБ и неэффективности лечения патологии уха.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, антирефлюксная терапия, микробная флора, консервативная терапия, «сухое» ухо

Для цитирования: Комаров М.В., Аникин И.А., Гончаров О.И. К вопросу о предоперационной подготовке пациентов с туботимпанальной формой хронического гнойного среднего отита. *Медицинский совет.* 2023;17(7):132–137. <https://doi.org/10.21518/ms2023-122>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

On the issue of preoperative preparation of patients with chronic suppurative otitis media

Mikhail V. Komarov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4471-3603>, 7_line@mail.ru

Igor A. Anikin¹, <https://orcid.org/0000-0003-2977-2656>, dr-anikin@mail.ru

Oleg I. Goncharov², <https://orcid.org/0000-0003-3738-4944>, entgoncharov@gmail.com

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

² City Hospital No. 26; 2, Kostyushko St., St Petersburg, 196247, Russia

Abstract

Introduction. In the otosurgeon practice, there are often cases of exacerbation of chronic suppurative otitis media (CSOM) refractory to conservative therapy. The direct irritant effect of gastric contents due to the gastroesophageal reflux disease (GERD) often leads to alteration of the middle ear mucosa and persistence of the inflammation process.

Aim. To substantiate the significance of GERD therapy in the treatment of CSOM exacerbation refractory to the standard conservative therapy protocols.

Materials and methods. The study group included 42 patients aged 19 to 67 years (mean age 47.6 years), 13 men and 29 women, who received treatment and daily observations of the attending otorhinolaryngologist. Of these, 31 patients were users of oral nicotine products (chewing gum, smoking, tobacco heating systems). The conservative treatment of CSOM was carried out in accordance with the medical care standards and clinical guidelines as in force on the time of the treatment process. The conservative treatment of GERD was carried out in accordance with the clinical guidelines approved by the Russian Gastroenterological Association.

Results and discussion. 25 patients were diagnosed with isolated incompetence of the gastric cardia, 13 – with incompetence of the gastric cardia accompanied by reflux esophagitis, 4 – with hiatal hernia. The efficacy of anti-reflux therapy for chronic otitis media exacerbation was assessed on Day 10 after start of the therapy. Due to the gastroenterological therapy, the “dry” ear status could be achieved in 34 patients, which made it possible to offer them reconstructive intervention in the future. 5 patients achieved the CSOM remission by the end of the first month of anti-reflux therapy. 3 patients failed to achieve the state of CSOM remission

Conclusions. The high efficacy of anti-reflux therapy for the management of CHSO exacerbation refractory to the standard conservative therapy regimens at the level of 81% allows us to recommend further research to prove the causal relationship between GERD and ineffectiveness of treatment of ear pathology.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, anti-reflux therapy, microbial flora, conservative therapy, “dry” ear

For citation: Komarov M.V., Anikin I.A., Goncharov O.I. On the issue of preoperative preparation of patients with chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):132–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-122>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В условиях федерального центра по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с воспалительной патологией уха немаловажным аспектом является предоперационная подготовка. На современном этапе развития медицины проведение полноценного обследования пациента, поступающего на оперативное лечение в плановом порядке, включающее клинический минимум, лучевые исследования, специализированный аудиологический скрининг и консультации основных специалистов для исключения фоновой патологии, не представляет особых технических трудностей. Зачастую гораздо более сложной задачей является достижение приемлемого для проведения операции status localis.

Логистические трудности, связанные с приездом пациентов на лечение из отдаленных регионов, с жесткими временными рамками пребывания пациента в стационаре в соответствии с технологическими картами хирургического лечения, несовершенством информационной системы контроля этапов оказания высокотехнологичной медицинской помощи (дата направления, дата открытия и закрытия талонов ВМП), нередко приводят к критическому ограничению временных рамок, в течение которых состояние обострения хронического отита необходимо перевести в состояние стойкой ремиссии.

В практике отохирурга нередко встречаются случаи рефрактерного к консервативной терапии обострения хронического гнойного среднего отита (ХГСО). И если в случае эпитимпано-антрального ХГСО можно ожидать, что проведение санационного этапа оперативного вмешательства решит вопрос с постоянным гноетечением, и рассчитывать на достижение анатомического результата, даже проводя операцию не на «сухом» ухе, то в случае обострения туботимпанального (ТТ) ХГСО, более, сопровождающегося мукозитом барабанной полости, уверенно рассчитывать на успешное приживление неотимпанальной мембраны не приходится [1].

Цель данной работы – доказать значимость при купировании обострения у пациентов с ТТ ХГСО такой фоновой патологии, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Задачами данного исследования являлись: 1) отбор пациентов в группу исследования с ТТ ХГСО, имеющих фоновое заболевание ГЭРБ, подтвержденную эндоскопическими исследованиями, прошедших полноценный курс консервативной терапии обострения ТТ ХГСО; 2) бактериологическое исследование отделяемого из среднего уха для исключения специфических агентов воспаления; 3) анализ эффективности антирефлюксной терапии, проводимой в случае неэффективности курса консервативной терапии, утвержденной действующими стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями.

Экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ разнообразны и выражаются в различных патологических состояниях уха, горла и носа [2–15]. Достаточно изученной темой является связь ГЭРБ и секреторного среднего отита у детей [16–20]. Напротив, о связи ГЭРБ и ХГСО существуют лишь единичные публикации в мировой литературе, посвященные прежде всего предикторам развития тимпаносклероза (попадание *H. pylori* в барабанную полость) [21, 22].

Механизм влияния ГЭРБ на состояние слизистой оболочки хронически воспаленного уха достаточно прост и объясняется физическим попаданием желудочного содержимого (желудочного сока, желудочных ферментов, соляной кислоты) посредством регургитации из желудка, через раскрытый кардиальный жом, пищевод, полость глотки и слуховую трубу [21, 22]. Прямое раздражающее действие желудочного содержимого приводит к альтерации слизистой оболочки среднего уха и поддержанию процесса воспаления [13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была проведена на клинической базе СПб НИИ ЛОР – оториноларингологическом отделении СПб ГБУЗ «Городская больница №26» с 2018 по 2022 г.

Группа пациентов, вошедших в исследование, была сформирована на основе указанных ниже критериев.

Критерии включения:

- Пациент с обострением ТТ ХГСО.
- Пациенту безрезультатно проведена консервативная терапия обострения ТТ ХГСО в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и стандартами на момент проведения лечебных мероприятий.
- В условиях стационара пациенту выполнена фиброэзофагогастроскопия, на основе которого установлен диагноз «ГЭРБ».

Критерии исключения:

- Наличие у пациента отоскопических признаков эпидермизации барабанной полости.
- Наличие у пациента признаков присоединения грибковой флоры.
- Наличие у пациента воспалительной патологии придаточных пазух носа либо аномалий развития челюстно-лицевой области.
- Отсутствие объективных признаков ГЭРБ при фиброэзофагогастроскопии (даже при наличии характерной симптоматики и ранее выявленных экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ).
- Наличие у пациента значимой фоновой патологии: сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, иммунодефицит различной этиологии.

Таким образом, в группу исследования вошли 42 пациента в возрасте от 19 до 67 лет (средний возраст 47,6 года), 13 мужчин и 29 женщин, проходивших лечение в условиях как круглосуточного, так и дневного стационара с ежедневным наблюдением лечащего врача-оториноларинголога. Из них 31 пациент являлся пероральным потребителем никотина (жевательная резинка, курение, системы нагревания табака).

Диагноз «ТТ ХГСО» устанавливался на основе отомикроскопии и мультиспиральной компьютерной томографии височных костей.

Консервативная терапия хронического отита проводилась в объемах и сроках, регламентированных:

- 1) Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 24 апреля 2006 г. №314 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гнойным и неуточненным средним отитом»;
- 2) Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 28 марта 2007 г. №212 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным туботимпанальным гнойным средним отитом и хроническим эптитимпано-антральным гнойным средним отитом (при оказании специализированной помощи)»;
- 3) клиническими рекомендациями КР320 «Хронический гнойный средний отит», утвержденными в 2016–2021 гг.;
- 4) клиническими рекомендациями КР698 «Хронический средний отит», утвержденными в 2021–2022 гг. включительно¹ [23–25].

Консервативная терапия ГЭРБ в отношении пациентов группы исследования соответствовала Рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, принятым в 2020 г. [26].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С уровнем убедительности рекомендаций С и в соответствии с вышеперечисленными документами пациентам проводился ежедневный (и чаще) туалет наружного слухового прохода, назначалась комбинация противовоспалительных, антибактериальных (фторхинолоны) и симптоматических препаратов для местного лечения, а также процедуры, направленные на улучшение функций слуховой трубы. Широко применялись муколитические препараты в виде порошков и таблеток для уменьшения вязкости экссудата в среднем ухе. Местно применялись растворы муколитиков и глюкокортикостероидов. Проводилась физиотерапия в объеме внутриушного электрофореза, фонофореза на сосцевидный отросток с протеолитиками и глюкокортикостероидами. Системно назначались бета-лактамы, антибиотики, респираторные фторхинолоны, анальгетики, глюкокортикостероиды.

При отсутствии клинического эффекта через 14 дней курс консервативной терапии обострения хронического гнойного среднего отита признавался неэффективным. Двухнедельный срок оценки эффективности консервативной терапии соответствует приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.08.2022 г. №578н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при хроническом среднем отите (диагностика и лечение)» и Клиническим рекомендациям КР698 «Хронический средний отит», утвержденным в 2021 г.

На рисунке представлена отоскопическая картина у пациента, прошедшего курс консервативной терапии по поводу ТТ ХГСО: определяется субтотальная перфорация левой барабанной перепонки, очаги мирингосклероза

● **Рисунок.** Эндофотоскопическая иллюстрация левой барабанной перепонки и части проксимального отдела наружного слухового прохода

● **Figure.** Endophotoscopic illustration of the left tympanic membrane and part of the proximal external auditory canal



¹ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.03.2007 г. №212 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным туботимпанальным гнойным средним отитом и хроническим эптитимпано-антральным гнойным средним отитом (при оказании специализированной помощи)». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902275023>.

в остатках барабанной перепонки, белые кристаллы антибактериального препарата фторхинолонового ряда на стенках наружного слухового прохода, сохраняющаяся экссудация утолщенной, не ярко гиперемизированной слизистой оболочки барабанной полости.

Бактериологическое исследование (посев на питательные среды с дальнейшим определением чувствительности к антибиотикам и антибактериальным препаратам) отделяемого из полостей среднего уха проводилось в отношении всех пациентов на 1-й и 9–11-й день от момента госпитализации. Ниже представлена сводная таблица по результатам бактериологического исследования (табл.). В результатах рост флоры мог быть не зафиксирован или, с другой стороны, могла быть выявлена микст-инфекция.

Очевидно, что проводившийся пациентам курс консервативной терапии приводил к подавлению флоры, содержащейся в гнойном отделяемом, особенно это заметно по *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*, в меньшей степени *H. influenzae*, в то же время следует отметить присоединение полирезистентной внутрибольничной флоры в 5 случаях.

Выполнение эндоскопического исследования пищевода и желудка проводилось пациентам через 10–14 дней от момента госпитализации в стационар.

У 25 пациентов была выявлена изолированная недостаточность кардии, у 13 – недостаточность кардии с рефлюкс-эзофагитом, у 4 – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

В соответствии с полученными в результате эндоскопического исследования находками пациент направлялся на консультацию к гастроэнтерологу, которым назначались: антирефлюксная терапия, включающая ингибиторы протонной помпы, средства, стимулирующие моторику пищевода (стимуляторы высвобождения ацетилхолина), коррекция диеты и режима жизнедеятельности, отказ от потребления никотина (использование никотинового пластыря).

В течение госпитализации пациентам выполнялась мультиспиральная компьютерная томография придаточных пазух носа и височных костей и, таким образом, с одной стороны, подтверждался диагноз «ТТ ХГСО», с другой стороны, исключалась воспалительная патология пазух носа.

В результате проведения комплексного обследования у смежных специалистов исключалась фоновая патология (сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, иммунодефицит различной этиологии), способная потенцировать рефрактерность гнойного среднего отита к консервативной терапии.

Эффективность антирефлюксной терапии в отношении обострения ХГСО оценивалась на 10-е сут. от момента ее начала.

В результате проведенного гастроэнтерологического лечения удалось достичь состояния «сухого» уха у 34 пациентов, что позволило в дальнейшем провести им реконструктивное вмешательство. У 5 пациентов ремиссия ХГСО была отмечена к концу первого месяца антирефлюксной терапии. У 3 пациентов состояния ремиссии ХГСО достигнуть не удалось.

● **Таблица.** Результаты бактериологических исследований, выполненных на 1-й и 9–11-й день госпитализации

● **Table.** The results of bacteriological studies performed on the 1st and 9–11th day of hospitalization

Возбудитель инфекции	Бактериологическое исследование, выполненное на 1-й день госпитализации, количество пациентов	Бактериологическое исследование, выполненное на 9–11-й день госпитализации, количество пациентов
Нет роста	11	27
<i>Streptotoccus pneumoniae</i>	17	5
<i>Haemophilus influenzae</i>	13	8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	16	3
<i>Acinetobacter baumani</i>	0	3
MRSA	0	2

ВЫВОДЫ

В ряде прочих фоновых патологий (выступающих причинами неэффективности как консервативной терапии обострения ХГСО, так и реконструктивных хирургических вмешательств на ухе), таких как воспалительная патология верхних дыхательных путей, аномалии строения мягкого неба, сахарный диабет, атеросклероз, анемия, болезни соединительной ткани и мн. др., ГЭРБ, вероятно, является одной из ведущих причин рефрактерных оторей.

Широкая распространенность данного заболевания среди населения любых возрастных групп, низкая информированность пациентов о непосредственной связи перорального употребления никотина с развитием ГЭРБ и об опасности таких состояний, как изжога, постназальный синдром, недооценка врачами-специалистами значимости экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ, в итоге неизбежно приводят к неэффективности лечения воспалительной патологии уха.

Оценка микробного пейзажа, меняющегося в результате проведенного курса консервативной терапии, показала результаты, в целом согласующиеся с другими исследованиями и по микробному разнообразию, и по превашированию инфицирования *H. influenza* при хроническом гнойном среднем отите [27–30]. Частое отсутствие бактериального роста на питательных средах указывает на то, что конкретный инфекционный агент не играет первостепенную роль в поддержании воспалительного процесса в полости уха у пациентов из группы исследования.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что высокая эффективность антирефлюксной терапии на уровне 81% в купировании обострения ТТ ХГСО, не поддающегося стандартным схемам консервативной терапии, позволяет рекомендовать проводить дальнейшие исследования в области доказательств причинно-следственной связи ГЭРБ и неэффективности лечения патологии уха.



Поступила / Received 10.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2023
Принята в печать / Accepted 03.04.2023

Список литературы / References

- Дворянчиков В.В., Янов Ю.К., Киреев П.В., Балацкая К.А., Ткачук И.В., Коровин П.А. Применение многослойных ауто- и аллотрансплантатов при пластике дефектов барабанной перепонки. *Российская оториноларингология*. 2021;(6):41–47. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-41-47>.
Dvoryanchikov V.V., Yanov Yu.K., Kireev P.V., Balatskaya K.A., Tkachuk I.V., Korovin P.A. The use of multilayer auto- and allografts in the plastic of tympanic membrane defects. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;(6):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-41-47>.
- Анготеева И.Б., Щепкина И.Б., Магомедова М.М. Клинические аспекты ларингофарингеального рефлюкса. *Российская оториноларингология*. 2022;(1):19–26. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-19-26>.
Angotseva I.B., Shchepkina I.B., Magomedova M.M. Clinical aspects of laryngopharyngeal reflux. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;(1):19–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-19-26>.
- Дудайты Г.А., Георгиева Л.В. Динамика акустических параметров голоса у больных после антирефлюксных операций. *Российская оториноларингология*. 2020;(4):34–38. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-34-38>.
Dudayty G.A., Georgieva L.V. Dynamics of acoustic parameters of the voice in patients after antireflux operations. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;(4):34–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-34-38>.
- Завадский А.В. Антрохоанальные полипы и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Российская оториноларингология*. 2016;(2):35–39. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-2-35-39>.
Zavadsky A.V. Antrochoanal polyps and gastroesophageal reflux disease. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2016;(2):35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-2-35-39>.
- Зубарева А.А., Шавгулидзе М.А., Перельгина Н.С. Клинические особенности развития острого среднего отита у больных с острыми параназальными синуситами в раннем (с 1 по 7 день) периоде. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;(3):91–100. <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2020-26-3-91-100>.
Zubareva A.A., Shavgulidze M.A., Perelygina N.S. Clinical features of the development of acute otitis media in patients with acute paranasal sinusitis in the early (from 1 to 7 days) period. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;(3):91–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2020-26-3-91-100>.
- Кокорина В.Э. Особенности клинической манифестации оториноларингологических заболеваний, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российская оториноларингология*. 2010;(3):84–88. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16360005>.
Kokorina V.E. Features of the clinical manifestation of otorhinolaryngological diseases caused by gastroesophageal reflux disease. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2010;(3):84–88. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16360005>.
- Кокорина В.Э. Патология полости носа и околоносовых пазух, ассоциированная с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российская оториноларингология*. 2010;(5):20–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16359335>.
Kokorina V.E. Pathology of the nasal cavity and paranasal sinuses associated with gastroesophageal reflux disease. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2010;(5):20–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16359335>.
- Кучерова Л.Р. Роль фаринголарингеального рефлюкса в течение рецидивирующего респираторного папилломатоза. *Российская оториноларингология*. 2011;(1):101–105. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16933709>.
Kucheroval L.R. The role of pharyngolaryngeal reflux during recurrent respiratory papillomatosis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2011;(1):101–105. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16933709>.
- Лавренова Г.В., Кучеренко М.Э. Восстановление адекватного микробного пейзажа слизистой оболочки лор-органов и кишечника в целях лечения и профилактики хронического тонзиллита. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;(3):101–111. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36282452>.
Lavrenova G.V., Kucherenko M.E. Restoration of an adequate microbial landscape of the mucous membrane of the ENT organs and intestines in order to treat and prevent chronic tonsillitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;(3):101–111. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36282452>.
- Мельник С.М. Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с рефлюксной болезнью: есть ли связь между этими патологиями? (Обзор литературы). *Российская оториноларингология*. 2015;(4):126–130. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24087037>.
Melnik S.M. Obstructive sleep apnea syndrome in patients with reflux disease: is there a link between these pathologies? (Literature review). *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2015;(4):126–130. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24087037>.
- Нестерова А.А., Вермиенко В.В. Особенности лакунарного микробиома при хроническом тонзиллите у больных с гастроэзофагеальным рефлюксом. *Российская оториноларингология*. 2018;(1):85–92. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-1-85-92>.
Nesterova A.A., Vermienko V.V. Peculiarities of lacunar microbiome in chronic tonsillitis in patients with gastroesophageal reflux. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;(1):85–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-1-85-92>.
- Пестакова Л.В. Исследование риноцитогрaмм у больных ГЭРБ. *Российская оториноларингология*. 2015;(1):96–99. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25000873>.
Pestakova L.V. Study of rhinocytograms in patients with GERD. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2015;(1):96–99. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25000873>.
- Рябова М.А., Василевский Д.И., Пестакова Л.В. Влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на состояние верхних дыхательных путей. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016;(4):91–99. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27446879>.
Ryabova M.A., Vasilevsky D.I., Pestakova L.V. Influence of gastroesophageal reflux disease on the state of the upper respiratory tract. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016;(4):91–99. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27446879>.
- Хрусталева Е.В., Шишкина Н.М., Лубянская Т.Г. Клинико-диагностические характеристики фарингомикоза у пациентов с кислотозависимой патологией желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ). *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016;(2):36–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25957092>.
Khrustaleva E.V., Shishkina N.M., Lubyanskaya T.G. Clinical and diagnostic characteristics of pharyngomycosis in patients with acid-dependent pathology of the gastrointestinal tract (GERD). *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016;(2):36–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25957092>.
- Хрусталева Е.В., Шишкина Н.М., Лубянская Т.Г. Характеристика пищеводных и внепищеводных (фарингеальных) проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с хроническим атрофическим фарингитом. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016;(4):75–80. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27446877>.
Khrustaleva E.V., Shishkina N.M., Lubyanskaya T.G. Characteristics of esophageal and extraesophageal (pharyngeal) manifestations of gastroesophageal reflux disease in patients with chronic atrophic pharyngitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016;(4):75–80. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27446877>.
- Гаджиева Ч.М. Частота выявления *Helicobacter pylori* в содержимом среднего уха у пациентов с экссудативным средним отитом. *Российская оториноларингология*. 2015;(1):51–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25000862>.
Gadjieva Ch.M. The frequency of detection of *Helicobacter pylori* in the contents of the middle ear in patients with exudative otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2015;(1):51–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25000862>.
- Kotsis G.P., Nikolopoulos T.P., Yiotakis I.E., Papacharalampous G.X., Kandiloros D.C. Recurrent acute otitis media and gastroesophageal reflux disease in children. is there an association? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;19(6):627–632. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.06.016>.
- Wu Z.H., Tang Y., Niu X., Sun H.Y., Chen X. The Relationship Between Otitis Media With Effusion and Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2021;42(3):245–253. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002945>.
- Mascaro M., Rosenfeld R.M. Association between otitis media and gastroesophageal reflux: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146(3):345–352. <https://doi.org/10.1177/0194599811430809>.
- Weaver E.M. Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: a systematic review of the evidence. *Am J Med*. 2003;115 (Suppl):81–89. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00203-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00203-1).
- Iriz A., Eryilmaz A., Gocer C., Acar A., Boynuegri S., Dursun E. Could *Helicobacter pylori* play a role in the aetiopathogenesis of tympanosclerosis? *J Laryngol Otol*. 2011;125(11):1121–1124. <https://doi.org/10.1017/S0022251111002301>.
- Poelmans J., Tack J., Feenstra L. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease: a causal relation? *Otol Neurotol*. 2001;22(4):447–450. <https://doi.org/10.1097/00129492-200107000-00005>.
- Стандарт медицинской помощи больным гнойным и неутонченным средним отитом. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2007;(9):122–126. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11018210>.
Standard of care for patients with purulent and unspecified otitis media. *Health Care Standardization Problems*. 2007;(9):122–126. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11018210>.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В., Лучихин Л.А., Магомедов М.М., Ивойлов А.Ю. и др. *Хронический гнойный средний отит: клинические рекомендации*. 2016. 32 с. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR320%20HSGSO.pdf>.
Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Garov E.V., Luchikhin L.A., Magomedov M.M., Ivoylov A.Yu. et al. *Chronic purulent otitis media: clinical guidelines*. 2016. 32 p.

- (In Russ.) Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/KR320%20HGSO.pdf>.
25. Байбакова Е.В., Гаров Е.В., Гарова Е.Е., Гуров А.В., Загорская Е.Е., Зеленкова В.Н. и др. *Хронический средний отит: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/698_1. Baybakova E.V., Garov E.V., Garova E.E., Gurov A.V., Zagorskaya E.E., Zelenkova V.N. et al. *Chronic otitis media: clinical guidelines* 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/698_1.
 26. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.С., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.S., Storonova O.A., Zayratyants O.V. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
 27. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Елчуева З.Г., Соколов С.С. Клиника и микробиологические особенности острого среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2015;(4):52–55. <https://doi.org/10.17116/otorino201580452-55>. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Elchueva Z.G., Sokolov S.S. Clinic and microbiological features of acute otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;(4):52–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580452-55>.
 28. 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. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-3-21-23>. Kryukov A.I., Ivoilov A.Yu., Garov E.V., Pakina V.R., Yanovsky V.V. Influence of microbial flora on the course of chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(3):21–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-3-21-23>.
 29. Шпотин В.П., Проскурин А.И., Еремина Н.В., Галимзянов Х.М. Микробиологические особенности диагностики и лечения эпитимпанита после санлирующих операций. *Российская оториноларингология*. 2008;(6):150–155. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14565048>. Shpotin V.P., Proskurin A.I., Eremina N.V., Galimzyanov Kh.M. Microbiological features of the diagnosis and treatment of epitympanitis after sanitizing operations. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2008;(6):150–155. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14565048>.
 30. Косьяков С.Я., Анготева И.Б. Консервативное лечение хронических гнойных средних отитов: ниша современных макролидов в консервативном лечении хронических средних отитов. *Consilium Medicum*. 2008;(3):48–52. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20251756>. Kosyakov S.Ya., Angotoeva I.B. Conservative treatment of chronic suppurative otitis media: niche of modern macrolides in the conservative treatment of chronic otitis media. *Consilium Medicum*. 2008;(3):48–52. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20251756>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Комаров М.В., Аникин И.А., Гончаров О.И.
 Концепция и дизайн исследования – Комаров М.В., Аникин И.А.
 Написание текста – Комаров М.В.
 Сбор и обработка материала – Комаров М.В., Аникин И.А., Гончаров О.И.
 Обзор литературы – Комаров М.В.
 Перевод на английский язык – Комаров М.В.
 Анализ материала – Комаров М.В., Аникин И.А.
 Статистическая обработка – Комаров М.В.
 Редактирование – Аникин И.А., Гончаров О.И.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Комаров М.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail V. Komarov, Igor A. Anikin, Oleg I. Goncharov
 Study concept and design – Mikhail V. Komarov, Igor A. Anikin
 Text development – Mikhail V. Komarov
 Collection and processing of material – Mikhail V. Komarov, Igor A. Anikin, Oleg I. Goncharov
 Literature review – Mikhail V. Komarov
 Translation into English – Mikhail V. Komarov
 Material analysis – Mikhail V. Komarov, Igor A. Anikin
 Statistical processing – Mikhail V. Komarov
 Editing – Igor A. Anikin, Oleg I. Goncharov
 Approval of the final version of the article – Mikhail V. Komarov

Информация об авторах:

Комаров Михаил Владимирович, к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии наружного, среднего и внутреннего уха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; 7_line@mail.ru
Аникин Игорь Анатольевич, д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела патологии наружного, среднего и внутреннего уха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; dr-anikin@mail.ru
Гончаров Олег Игоревич, врач-оториноларинголог, Городская больница №26; 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2; entgoncharov@gmail.com

Information about the authors:

Mikhail V. Komarov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Research Department of Pathology of the External, Middle and Inner Ear, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; 7_line@mail.ru
Igor A. Anikin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Pathology of the Outer, Middle and Inner Ear, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; dr-anikin@mail.ru
Oleg I. Goncharov, ENT-physician, City Hospital No. 26; 2, Kostyushko St., St Petersburg, 196247, Russia; entgoncharov@gmail.com

Комплексная терапия затяжного кашля при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей: клиническое наблюдение

С.В. Морозова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1458-6279>, morozova_s_v@staff.sechenov.ru

Е.Б. Москвитина, <https://orcid.org/0000-0002-8873-3545>, rakunova_e_b@staff.sechenov.ru

Т.Х. Шадыев, <https://orcid.org/0000-0001-9195-0041>, tshadyev@yandex.ru

Е.А. Дядищева, <https://orcid.org/0000-0001-8304-9704>, dyadishcheva_e_a@student.sechenov.ru

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

Резюме

Кашель – один из наиболее распространенных симптомов в первичной врачебной практике. Несмотря на то что в большинстве случаев затяжной кашель проходит самостоятельно и не требует специфического лечения, он может значительно снижать качество жизни и требовать больших финансовых затрат на лечение. Инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) являются одной из наиболее распространенных патологий, сопровождающихся кашлем. Затяжной кашель может в значительной степени усугублять течение заболевания, а его продолжительность более 4 нед. может указывать на хронизацию процесса. Медикаментозная терапия должна быть комбинированной, направленной на этиологию заболевания, лежащие в его основе патогенетические механизмы и облегчение симптомов. В статье описываются причины, приводящие к затяжному кашлю при инфекционно-воспалительных заболеваниях ВДП, принципы дифференциальной диагностики и особенности терапии затяжного кашля. Приводятся варианты как этиотропного и патогенетического, так и немедикаментозного и симптоматического лечения с использованием экстракта листьев плюща обыкновенного в качестве альтернативы синтетическим отхаркивающим средствам. В случаях инфекционно-воспалительных заболеваний ВДП и бронхов, сопровождающихся кашлем с трудно отделяемой мокротой, добавление к лечению экстракта листьев плюща обыкновенного позволяет прогнозировать облегчение отхождения мокроты, а следовательно, улучшение состояния пациента уже на 4–5-й день. Важно отметить, что данный препарат не следует применять в комбинации с противокашлевыми лекарственными средствами, так как это затрудняет эвакуацию разжиженного секрета и приводит к его застою в дыхательных путях. В статье приводится клинический пример комплексного лечения полиэтиологичного затяжного кашля с применением рефлексотерапии в условиях стационара.

Ключевые слова: затяжной кашель, инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, острые респираторные вирусные инфекции, терапия кашля, рефлексотерапия

Для цитирования: Морозова С.В., Москвитина Е.Б., Шадыев Т.Х., Дядищева Е.А. Комплексная терапия затяжного кашля при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2023;17(7):138–145. <https://doi.org/10.21518/ms2023-028>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Complex therapy for prolonged cough in infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract: case report

Svetlana V. Morozova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1458-6279>, morozova_s_v@staff.sechenov.ru

Ekaterina B. Moskvitina, <https://orcid.org/0000-0002-8873-3545>, rakunova_e_b@staff.sechenov.ru

Timur Kh. Shadyev, <https://orcid.org/0000-0001-9195-0041>, tshadyev@yandex.ru

Elizaveta A. Dyadishcheva, <https://orcid.org/0000-0001-8304-9704>, dyadishcheva_e_a@student.sechenov.ru

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

Abstract

Cough is one of the most common symptoms in primary care. Despite the fact that a persistent cough resolves on its own in most cases and does not require special treatment, it can significantly reduce the quality of life and require large financial costs for treatment. Infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract are one of the most common pathologies accompanied by cough. Protracted cough can significantly aggravate the course of the disease, and its duration for more than 4 weeks may indicate a chronic process. Drug therapy should be specific and combined, i.e. it should be aimed at the etiology of the disease, the pathogenetic mechanisms underlying it, and at alleviating symptoms, which leads to a speedy recovery of the patient. The article describes the causes leading to a prolonged cough in infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract, the principles of differential diagnosis and some features of the treatment of persistent cough. Options for both etiotropic and pathogenetic therapy, as well as symptomatic treatment with ivy leaf extract and non-drug methods are given.

In cases of infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract and bronchi accompanied by a non-productive cough, adding of common ivy leaf extract to the treatment allows us to predict relief of sputum discharge, and, consequently, an improvement in the patient's condition as early as on Day 4-5. It is important to note that this drug should not be used in combination with any antitussive drugs, as it makes it difficult to evacuate thin secret and results in its congestion in the airways. A clinical case of polyetiologic chronic cough combined treatment using reflexology is presented.

Keywords: persistent cough, infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract, acute respiratory viral infections, cough therapy, reflexology

For citation: Morozova S.V., Moskvitina E.B., Shadyev T.Kh., Dyadishcheva E.A. Complex therapy for prolonged cough in infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract: case report. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(7):138–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-028>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель – весьма частый симптом как в амбулаторной, так и госпитальной практике. Он входит в первую пятерку основных поводов для обращения пациентов к врачам первичного звена. Так, хроническим кашлем страдают 10–20% взрослых [1], у 10–38% пациентов, направленных к пульмонологу, фигурирует кашель неизвестной причины [2, 3]. Кашель существенно снижает качество жизни пациентов и является не только значимой медицинской проблемой, но и социально-экономической, так как часто требует значительных финансовых затрат на лечение [4–9].

Кашель – это сложный защитный физиологический рефлекс, обеспечивающий удаление чужеродных веществ и патологического секрета из дыхательных путей. Кашель возникает в результате раздражения кашлевых рецепторов слизистой оболочки полости носа, глотки, трахеи, бронхов (а также ветвей блуждающего нерва, иннервирующих наружное ухо, плевру, диафрагму, перикард, пищевод) воспалительными, механическими, химическими и температурными факторами [10–13].

Известно более 50 возможных причин кашля. В оториноларингологии самыми частыми причинами, вызывающими кашель, являются респираторные инфекции и иные воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП): острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), риниты, синуситы, фарингиты, ларингиты, аденоидиты и т. д. Реже причинами кашля служат гипертрофия небного язычка, отек гортани, рак гортани, серная пробка в ухе и др. [10].

Острые воспалительные заболевания ВДП – одна из самых распространенных групп заболеваний в мире. По данным статистики, около 90% составляют ОРВИ, при этом в 83% случаев они сопровождаются кашлем. Вирусы вызывают поражение слизистых и катаральное воспаление, что приводит к раздражению кашлевых рецепторов и проявляется кашлем¹ [14, 15].

Кашель классифицируется:

- по интенсивности: покашливание, легкий и сильный;
- по продолжительности: эпизодический кратковременный или приступообразный постоянный;

- по течению: острый – до 3 нед., подострый (затяжной) – более 3 нед. и хронический – свыше 3 мес.

При дифференциальной диагностике кашля очень важно различать его временные характеристики [16]. Для врача наибольшее значение имеет выяснение этиологии затяжного и хронического кашля [17, 18]. Наиболее часто по характеру выделяют два вида кашля. Продуктивный кашель сопровождается выделением бронхиального секрета и является оправданным механизмом защиты организма, чаще всего возникает при воспалительных заболеваниях нижних дыхательных путей, таких как бронхит и трахеит. Второй иначе называют сухим, так как при нем нет отделяемого, и раздражение кашлевых рецепторов происходит за счет воспаления слизистых оболочек. Поэтому кашель при воспалительных заболеваниях ВДП чаще острый, непродуктивный, надсадный, приступообразный [19, 20]. Классификация кашля, основанная на длительности существования симптома, в некотором роде произвольна. Острый кашель обычно является результатом вирусной инфекции ВДП, и практически все случаи такого кашля разрешаются в течение указанного периода [21]. Постинфекционный (затяжной) кашель, однако, может сохраняться значительно дольше. Кашель на фоне инфекции ВДП, сохраняющийся более 3 нед., обычно называют поствирусным кашлем. Однако устоявшихся градаций нет. Мнение варьирует в отношении критериев продолжительности затяжного кашля – от 2 до 4 нед. [13, 22]. Этот период трудно охарактеризовать с этиологической точки зрения, поскольку любой хронический кашель начинается как острый, но четкие диагностические критерии для хронического кашля в этот период выделить нельзя из-за существования поствирусного кашля [23].

У детей подострый кашель часто связан с осложнениями ОРВИ на лор-органы, сопровождающимися синдромом постназального затекания (риносинусит, аденоидит), а также с респираторными оппортунистическими инфекциями, коклюшем, нематодозами с миграцией личинок (аскаридоз, токсокароз). В детском возрасте диагностический поиск при кашле может быть сложен, так как существует множество легочных и внелегочных причин [9, 22, 24–26].

Пациенты с затяжным кашлем нуждаются в углубленном комплексном обследовании – от тщательного сбора дополнительного анамнеза до применения дополнительных лабораторных, инструментальных методов и консультации смежных специалистов.

¹ National Institute for Health and Care Excellence. *Cough (acute): antimicrobial prescribing: NICE guideline*. 2019. 43 p. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng120/resources/cough-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-66141652166341>.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЗАТЯЖНОГО КАШЛЯ, СОПРОВОЖДАЮЩЕГО ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Подострый кашель развивается после перенесенной острой респираторной инфекции, сопровождающейся синдромом воспаления ВДП. Одной из причин подострого (постинфекционного) кашля длительностью от 3 до 8 нед. является гиперреактивность бронхов [27]. Помимо наиболее распространенных респираторных вирусов, вызывающих ОРВИ, следует учитывать возможную бактериальную этиологию воспалительного процесса. Диагностический поиск при кашле нередко представляет трудности, так как среди его причин, наряду с инфекционно-воспалительными заболеваниями ВДП, могут выступать респираторные и другие внелегочные заболевания, что усложняет диагностику. При синдроме постназального затека может наблюдаться так называемый синдром упорного кашля, который также встречается при патологиях лор-органов, бронхитах, кашлевой форме бронхиальной астмы, туберкулезе гортани и бронхов и т. д.

Верная диагностика заболевания и исключение других патологий являются одним из главных факторов назначения корректной терапии конкретному пациенту. Учитывая широкий спектр возбудителей ОРВИ и скорость появления новых штаммов, можно сделать вывод о трудности специфической терапии, так как развитие устойчивости многих штаммов вирусов к противовирусной терапии опережает разработку новых препаратов [28, 29]. Помимо этого, вирусные поражения слизистых оболочек ВДП нередко приводят к бактериальным осложнениям. Важно отметить, что затяжной кашель более характерен для инфекционно-воспалительных заболеваний ВДП, вызванных вирусами, что отличает заболевание вирусной этиологии от бактериальной. При сборе анамнеза и общем осмотре следует обратить внимание на внезапное начало заболевания, подъем температуры до субфебрильных значений, помимо кашля, наличие насморка, общего недомогания и предшествующих лихорадке катаральных симптомов. Что касается клинической картины, то при рините отделяемое прозрачное, может быть обильным и жидким (ринорея); фарингит сопровождается сухим кашлем и болью в горле; при ларингите голос может стать хриплым или осипшим, появляется сухой грубый кашель [30–32]. Все это характерно для вирусной этиологии, при которой не требуется назначение антибактериальной терапии [33]. Заболевания, вызванные бактериальной флорой, напротив, характеризуются фебрильной температурой, выраженным ухудшением общего состояния и локальной болью. Выявляется наличие гнойных выделений из носовых ходов, гнойного отделяемого при тонзиллитах, тонзиллофарингитах и ларингитах. Такие заболевания часто приводят к гнойным осложнениям и требуют проведения лабораторных исследований и назначения антибиотикотерапии, иногда с проведением теста на резистентность микроорганизмов [33–35]. Помимо наиболее распространенных респираторных вирусов, вызывающих ОРВИ, следует учитывать и другие патогенные

микроорганизмы, такие как микоплазма и хламидии. Они также способны спровоцировать развитие постинфекционного кашля. Значимой и недооцененной в клинической практике причиной подострого кашля у взрослых считается инфекция, вызванная *Bordetella pertussis* (коклюш) [27].

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЗАТЯЖНОГО КАШЛЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Терапия затяжного (постинфекционного) кашля является сложной задачей, так как данный симптом зачастую купируется самостоятельно с течением времени [36]. Адекватное лечение подострого кашля в случае инфекционно-воспалительных заболеваний ВДП, вызванных ОРВИ, должно включать этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. При неполном и несвоевременном лечении ОРВИ увеличивается риск развития таких осложнений, как острый гнойный риносинусит, острый гнойный отит, бронхит и пневмония [37]. Заподозрить развитие острого гнойного риносинусита позволяет повторное ухудшение самочувствия в течение первых 10 дней ОРВИ на фоне временного улучшения, головная боль с повышением температуры, заложенность носа больше 7 дней [38]. При появлении боли зубной или лицевой локализации можно предположить развитие гнойного риносинусита [39, 40]. Для гнойного отита на фоне заболеваний ВДП характерна боль в ухе или в области сосцевидного отростка. Он чаще встречается у детей ввиду анатомо-физиологических особенностей и в наиболее тяжелых случаях может приводить к потере слуха [34, 41]. В этой ситуации оправданно назначение антибиотикотерапии с учетом резистентности микроорганизмов. В случае затяжного кашля на фоне активной инфекции, обусловленной *B. pertussis*, *B. parapertussis*, а также *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, проводится антибактериальная терапия макролидами (азитромицин, кларитромицин) [27].

Как упоминалось ранее, одной из основных причин затяжного кашля является синдром постназального затекания [33]. Пациенты описывают кашель как малопродуктивный: на фоне длительного, мучительного (иногда до рвоты) кашля по утрам отмечается выделение нескольких слизистых сгустков. Для купирования синдрома постназального затекания необходимо провести терапию основного заболевания [42, 43]. Эффективность антихолинергического препарата – ипратропия бромид в терапии затяжного кашля [44], а также коротких курсов глюкокортикоидов [45] была доказана лишь в единичных исследованиях. Вариант терапии глюкокортикоидами оправдан в случаях кашля, значительно ухудшающего качество жизни. К настоящему времени не подтверждена эффективность центральных противокашлевых средств. В большинстве случаев их применяют при отсутствии эффекта от других вариантов терапии.

Кашель с трудно отделяемой мокротой в значительной степени усугубляет течение инфекции ВДП, что нередко приводит к употреблению пациентами множества различных препаратов от кашля. Известно, что эффективными

отхаркивающими средствами являются препараты растительного происхождения, в частности, экстракт листьев плюща обыкновенного, который в форме сиропа разрешен к назначению как во взрослой, так и в детской практике без ограничений, в том числе пациентам с сахарным диабетом. Благодаря наличию сапонинов препарат обладает также муколитическим и спазмолитическим эффектом [46]. В 2020 г. группой европейских ученых опубликованы результаты исследования эффективности и безопасности применения экстракта листьев плюща обыкновенного в сравнении с ацетилцистеином у 139 пациентов, наблюдавшихся по поводу острого бронхита. Полученные в ходе наблюдения данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности обоих лекарственных средств [47]. В случае инфекционно-воспалительных заболеваний ВДП и бронхов, сопровождающихся кашлем с трудно отделяемой мокротой, добавление к лечению экстракта листьев плюща обыкновенного позволяет прогнозировать облегчение отхождения мокроты, а следовательно, улучшение состояния пациента уже на 4–5-й день. Важно отметить, что данный препарат не следует применять в комбинации с противокашлевыми лекарственными средствами, так как это затрудняет эвакуацию разжиженного секрета и приводит к его застою в дыхательных путях.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка М., 33 года, без вредных привычек, с жалобами на охриплость, малопродуктивный кашель с трудноотделяемой мокротой, преимущественно в положении лежа, при разговоре, смехе, дискомфорт и першение в горле, периодически возникающее ощущение нехватки воздуха.

Из анамнеза: в ноябре 2021 г. перенесла микоплазменный бронхит (подтвержденный высоким титром иммуноглобулина (Ig) М к микоплазме со снижением в динамике на фоне лечения), в связи с чем принимала антибактериальный препарат из класса макролидов (джозамицин по 500 мг 2 раза в сутки) в течение 7 дней с положительным эффектом, однако у пациентки сохранялся периодически возникающий надсадный кашель и ощущение нехватки воздуха. По этому поводу проводилось тщательное обследование, включающее неоднократное проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки и околоносовых пазух, функции внешнего дыхания фармакологическими пробами, исследование IgE (в пределах референсных значений), анализ крови и мокроты (эозинофилии не выявлено), проведение аллергопроб, исследование оксида азота FeNO в выдыхаемом воздухе (результат – низкий уровень FeNO: 12–25–19 ppb), эзофагогастродуоденоскопии, консультирована врачами-аллергологами с проведением оценки иммунного статуса, врачами-пульмонологами, гастроэнтерологами, оториноларингологами, состояние расценивалось как бронхиальная астма, смешанная форма, персистирующего течения; соматоформная дисфункция с респираторными проявлениями; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии. Проводилась терапия комбинированными бронхорасширяющими препаратами

местного действия, антагонистами лейкотриеновых рецепторов – со слов пациентки, с временным эффектом. На фоне комплексной антирефлюксной терапии динамики состояния не наблюдалось. На протяжении последующих месяцев при появлении признаков ОРВИ с усилением кашля неоднократно самостоятельно принимала антибактериальные препараты (макролиды, цефалоспорины IV поколения) – без существенного эффекта. В январе 2022 г. пациентка перенесла коронавирусную инфекцию в легкой форме, в дальнейшем сообщает о частых ОРВИ и сохраняющемся кашлевом синдроме.

В сентябре 2022 г. у пациентки вновь развился эпизод ОРВИ, сопровождавшийся лихорадкой и явлениями острого ларингита, который купировался в течение 6 дней, с сохранением малопродуктивного кашля. Вновь были выполнены исследования: сцинтиграфия легких, ангиопульмонография, МСКТ легких, по результатам которых исключено наличие легочной гипертензии, выявлены поствоспалительные изменения в верхушке левого легкого. В конце сентября 2022 г. в связи с ухудшением состояния в виде указанных жалоб пациентка госпитализирована в терапевтическое отделение с диагнозом «бронхиальная астма, неаллергическая форма, легкого персистирующего течения; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы». В условиях стационара при рентгеноскопии трахеи на форсированном выдохе и кашле выявлен пролапс мембранозной стенки трахеи II степени. По результатам расширенного исследования функции внешнего дыхания нарушений вентиляции легких не выявлено, объем форсированного выдоха (ОФВ) / форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 78%, ОФВ в 1-ю секунду (ОФВ₁) 92% от должного, ФЖЕЛ в пределах возрастной нормы. Положительной реакции на салбутамол 400 мкг не выявлено. По результатам МСКТ органов грудной клетки данных о свежем воспалительном процессе в легких не получено. По данным МСКТ околоносовых пазух: пневматизация пазух не изменена, выявлено искривление перегородки носа. При эзофагогастродуоденоскопии обнаружена картина аксиальной хиатальной (пищеводной) грыжи, поверхностный антральный гастрит. Рентгеноскопия и рентгенография желудка с двойным контрастированием выявили недостаточность кардии, пролапс слизистой желудка в пищевод. Во время пребывания в терапевтическом отделении пациентке проводилось лечение в объеме ингаляций с бронхолитиком (Беродуал ингаляционно 4 раза в день), на фоне терапии отмечалось нарастание охриплости и сохранение жалоб на кашель с трудноотделяемой мокротой, в связи с чем консультирована оториноларингологом, переведена в отделение оториноларингологии. При осмотре лор-органов выявлена гиперемия слизистой оболочки гортани, голосовые складки бледно-розового цвета, медиальные края голосовых складок утолщены, отечны, неровные, неполное смыкание голосовых складок при фонации (рис. 1). Подвижность обеих половин гортани сохранена, голосовая щель анатомически широкая, обращало на себя внимание парадоксальное спазмирование голосовых складок на вдохе.

Установлен диагноз «острый катарально-отечный ларингит». С учетом анамнеза заболевания, прогрессии охриплости, клинических данных была назначена антибактериальная терапия – цефтриаксон по 1000 мг 2 раза в сутки 10 дней, интраназальное вливание раствора дексаметазона 4 мг 1 раз в сутки 5 дней, экстракт листьев плюща обыкновенного в виде сиропа по 5 мл 3 раза в день 7 дней. Пациентка консультирована врачом-физиотерапевтом, назначена магнитотерапия, ультразвуковая терапия, фонофорез с гидрокортизоном №10. На фоне лечения в течение 10 дней наблюдался регресс воспалительных явлений в виде нормализации цвета слизистой оболочки гортани и голосовых складок; смыкание последних во время фонации значительно улучшилось (рис. 2).

Субъективно пациентка отмечала восстановление звучности голоса, облегчение отхождения скудной мокроты, и ведущим симптомом в клинической картине оставался малопродуктивный кашель, преимущественно в положении лежа, при разговоре, смехе, сопровождавшийся першением в горле и ощущением нехватки воздуха. Принимая во внимание объективное отсутствие воспалительных явлений со стороны слизистой оболочки ВДП, характерную ларингоскопическую особенность в виде парадоксального спазмирования голосовых складок на вдохе и прослеживаемую анамнестически причинно-следственную взаимосвязь между резкими вдохами (разговор, смех), изменением положения тела

на лежачее и собственно возникновением кашля, который нередко сопровождается ощущением нехватки воздуха, данное состояние расценено как ларингоневроз, пациентка консультирована рефлексотерапевтом.

Рефлексотерапевтическое лечение проводилось акупунктурными стальными (марка стали STS 304) стерильными иглами фирмы DONGBANG (Корея). Лечение проводилось в положении лежа, иглы устанавливали под углом 45° на глубину от 3 до 5 мм на 40–45 мин. Первый курс лечения составил 10 сеансов. Лечение переносила хорошо. Проводилась стимуляция меридиана мочевого пузыря, заднего срединного меридиана и торможение меридиана тонкой кишки, желудка, переднего срединного меридиана. Параллельно проводилось воздействие на биологически активные точки на ушной раковине. Лечение проводилось по следующему рецепту: V62 (+); IG3 (–); V2 (+), VG 14, 20, 21, 26 (+), VC 23, 22, 19 (–), E 36, 10, 9, 5, 4 (–). Точки уха: AT-55, AT-73, AT-74, AT-75, AT-37, AT-28, AT-342 [48; 49, с. 140–143; 50; 51, р. 14, 60, 98; 52, р. 261, 279].

В результате проведенного в стационаре лечения физическое и психологическое состояние пациентки улучшилось: восстановилась звучность голоса, першение и дискомфорт в горле не беспокоят, дыхание свободное в покое и при нагрузках, кашель при разговоре и смехе не беспокоит, отмечает редкое покашливание. При выписке рекомендовано динамическое наблюдение, проведение второго курса рефлексотерапии при необходимости.

● **Рисунок 1.** Данные видеоларингоскопии до начала лечения

● **Figure 1.** Videolaryngoscopy before treatment on inhalation

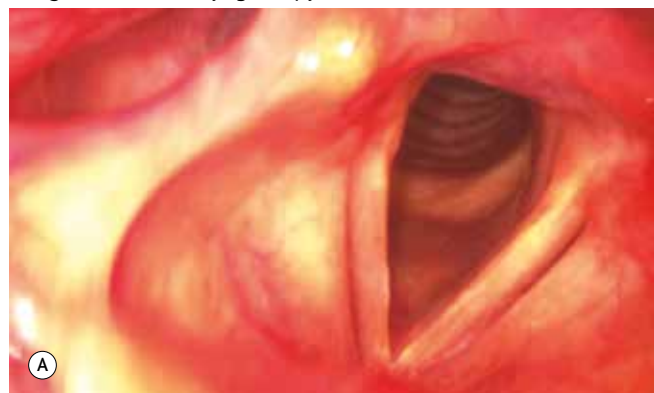


А – на вдохе; В – при фонации.



● **Рисунок 2.** Данные видеоларингоскопии после лечения

● **Figure 2.** Videolaryngoscopy after treatment



А – на вдохе; В – при фонации.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В лечении пациентов с затяжным кашлем чрезвычайно важна дифференциальная диагностика состояний, способных приводить к персистенции симптома, изнуряющего пациента и врача. Назначаемая терапия должна быть направлена как на элиминацию этиологического фактора, так и на прерывание патогенетического процесса. Симптоматические средства и немедикаментозные методы, включая рефлексотерапевтический,

помогают облегчить состояние пациентов, их также рекомендуется включать в комплекс лечебных мероприятий. Препараты растительного происхождения (экстракт листьев плюща обыкновенного) могут быть использованы в качестве альтернативы синтетическим отхаркивающим средствам для лечения кашля с трудно отделяемой мокротой.



Поступила / Received 13.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2023

Принята в печать / Accepted 03.03.2023

Список литературы / References

1. Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Кашель у детей: когда и как лечить? *Медицинский совет*. 2017;(1):116–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-116-120>.
Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitskiy Yu.L. Cough in children: when and how to treat? *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1):116–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-116-120>.
2. 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(Suppl. 1):1S–23S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
3. 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>.
4. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей. *Consilium Medicum*. 2017;19(11-1):7–16. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94856>.
Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M., Udaltsova E.V. Differential diagnosis of prolonged cough with chronic cough in children. *Consilium Medicum*. 2017;19(11-1):7–16. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94856>.
5. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. *Кашель*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с.
Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. *Cough*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 160 p. (In Russ.)
6. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):85–91. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>.
Zaytsev A.A., Okovityy S.V. Cough: Differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(12):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>.
7. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(2):115–116. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/226>.
Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Mucolytic and expectorant pharmacotherapy for lung diseases in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(2):115–116. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/226>.
8. Irwin R.S., French C.T., Lewis S.Z., Diekemper R.L., Gold P.M. Overview of the management of cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2014;146(4):885–889. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1485>.
9. Dicipinigitis P.V., Morice A.H., Birring S.S., McGarvey L., Smith J.A., Canning B.J., Page C.P. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66(2):468–512. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005116>.
10. Крюков А.И., Туровский А.Б. Кашель как симптом лор-заболеваний. *Лечебное дело*. 2008;(4):45–47. Режим доступа: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_4_2008_45.pdf.
Kryukov A.I., Turovsky A.B. Cough as a symptom of ENT diseases. *Lechebnoe Delo*. 2008;(4):45–47. (In Russ.) Available at: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_4_2008_45.pdf.
11. Shields M.D., Bush A., Everard M.L., McKenzie S., Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63(Suppl. 3):iii1–iii15. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.077370>.
12. Murgia V., Manti S., Licari A., De Filippo M., Ciprandi G., Marseglia G.L. Upper Respiratory Tract Infection-Associated Acute Cough and the Urge to Cough: New Insights for Clinical Practice. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020;33(1):3–11. <https://doi.org/10.1089/ped.2019.1135>.
13. Делягин В.М. Кашель у детей – лечить или не лечить? *Медицинский совет*. 2018;(2):82–85. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-82-85>.
Delyagin W.M. Cough in children – treat or not treat? *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):82–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-82-85>.
14. Дайхес Н.А., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Козлов Р.С., Поляков Д.П. и др. *Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации*. М.; 2021. 55 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/306_2.
Daikhes N.A., Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Kozlov R.S., Polyakov D.P. *Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis): clinical guidelines*. Moscow; 2021. 55 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/306_2.
15. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(Suppl. 1):260S–283S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
16. Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение. *Лечащий врач*. 2008;(3):60–66. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4910226>.
Tatochenko V.K. Differential diagnosis of cough in children and its treatment. *Lechaschi Vrach*. 2008;(3):60–66. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4910226>.
17. Даниляк И.Г. Кашель: этиология, патофизиология, диагностика, лечение. *Пульмонология*. 2001;(3):33–37. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2821>.
Danilyak I.G. Cough: aetiology, natural history, diagnosis, therapy. *Pulmonologiya*. 2001;(3):33–37. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2821>.
18. Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В., Музыка А.Д., Усенко Д.В., Каражас Н.В. и др. Тактика ведения детей с затяжным кашлем. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(1):110–120. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/14>.
Melekhina E.V., Chugunova O.L., Gorelov A.V., Muzyka A.D., Usenko D.V., Karazhas N.V. et al. Management tactics for children with persistent cough. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(1):110–120. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/14>.
19. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Рябинин В.А. Кашлевой синдром как следствие патологии верхних дыхательных путей. *Астма и аллергия*. 2018;(3):3–5. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_3_2018_3.pdf.
Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Ryabinin V.A. Cough syndrome as a consequence of the pathology of the upper respiratory tract. *Asthma and Allergies*. 2018;(3):3–5. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_3_2018_3.pdf.
20. Колосова Н.Г., Шаталина С.И. Противокашлевые препараты в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2017;(9):76–79. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-76-79>.
Kolossova N.G., Shatalina S.I. Antitussive drugs in children's practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(9):76–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-76-79>.
21. Curley F.J., Irwin R.S., Pratter M.R., Stivers D.H., Doern G.V., Vernaglia P.A. et al. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(2):305–311. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.2.305>.
22. Gibson P.G., Chang A.B., Glasgow N.J., Holmes P.W., Katelaris P., Kemp A.S. et al. CACADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust*. 2010;192(5):265–271. <https://doi.org/10.5694/j.1526-5377.2010.tb03504.x>.
23. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61(Suppl. 1):i1–24. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.065144>.
24. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(Suppl. 1):260S–283S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
25. Morice A.H., Millqvist E., Belvisi M.G., Bieksiene K., Birring S.S., Chung K.F. et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1132–1148. <https://doi.org/10.1183/09031936.00218613>.
26. Usta Guc B., Asilsoy S., Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. *Clin Respir J*. 2014;8(3):330–337. <https://doi.org/10.1111/crj.12076>.
27. Зайцев А.А. Кашель: по страницам международных рекомендаций. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(27):38–48. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48>.
Zaitsev A.A. Cough: Through the Pages of International Recommendations. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(27):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48>.
28. Купченко А.Н., Понезжева Ж.Б. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;6(1):6–12. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-6-12>.
Kupchenko A.N., Ponezhcheva Z.B. Actual methods of diagnosis and treatment ARVI. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(1):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-6-12>.

29. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Федякина И.Т., Бовин Н.В., Игнатиева А.В. и др. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. в отдельных регионах России. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(6):335–349. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4>.
30. Lvov D.K., Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Fedyakina I.T., Bovin N.V., Ignatieva A.V. et al. Peculiarities of the influenza and ARVI viruses circulation during epidemic season 2019–2020 in some regions of Russia. *Voprosy Virusologii*. 2020;65(6):335–349. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4>.
31. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Золотова А.В., Морозова М.А. Острые респираторные вирусные инфекции: возможности симптоматической терапии пациентов. *Медицинский совет*. 2021;(4):103–111. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-103-111>.
32. Gladikh R.A., Molochny V.P., Butakova L.V., Trotsenko O.E., Reznik V.I., Polesko I.V. Clinical and etiologic characteristics of acute respiratory viral infections in hospitalized children of the city of Khabarovsk in epidemic seasons 2014–2017. *Children Infections*. 2018;17(2):6–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-6-14>.
33. Kupchenko A.N., Ponezhova Z.B. Actual methods of diagnosis and treatment ARVI. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(1):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-6-12>.
34. Morozova S.V., Rakunova E.B., Sivokhin D.A., Litvinova E.P. Management of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract with cough. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(8):34–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-34-39>.
35. Orlova N.V., Suranova T.G. Acute respiratory diseases: progression features, pharmaceutical therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(15):82–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-82-88>.
36. Panyakina M.A., Ovchinnikov A.Yu., Korostelev S.A. Postinfectious cough – a modern view to the pathogenesis and treatment options. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;78(4):78–81. (In Russ.) Available at: <https://www.media.sphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/030042-46682013417>.
37. Chang A.B., Harry V.A., Simpson J., Masters I.B., Gibson P.G. Cough, airway inflammation, and mild asthma exacerbation. *Arch Dis Child*. 2002;86(4):270–275. <https://doi.org/10.1136/adc.86.4.270>.
38. Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Острые респираторные вирусные заболевания: современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет*. 2019;(20):32–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-32-37>.
39. Derbeneva M.L., Guseva A.L. Acute respiratory viral diseases: modern approaches to the diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(20):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-32-37>.
40. 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>.
41. 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>.
42. Starostina S.V., Sivokhin D.A. Systemic antibiotic therapy of patients with acute bacterial sinusitis taking into account resistance. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):172–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-172-177>.
43. Карнеева О.В., Поляков Д.П. Современный подход к лечению заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха как мера профилактики тугоухости. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(1):30–34. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i1.162>.
44. Zaplatnikov Z.L., Ovsyannikova E.M. Рациональное применение назальных деконгестантов при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *PMJ*. 2004;(1):36–39. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Racionalnoe_primenenie_nazalnyh_dekongestantov_pri_ostryh_respiratornyh_virusnyh_infekciyah_u_detey.
45. Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Bondareva G.P., Semkina O.V. Принципы лечения аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2013;(7):42–47. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1059>.
46. Holmes P.W., Barter C.E., Pierce R.J. Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection. *Respir Med*. 1992;86(5):425–429. [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(06\)80010-7](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(06)80010-7).
47. Poe R.H., Harder R.V., Israel R.H., Kallay M.C. Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest*. 1989;95(4):723–728. <https://doi.org/10.1378/chest.95.4.723>.
48. Büechi S., Vögelin M., von Eiff M.M., Ramos M., Melzer J. Open trial to assess aspects of safety and efficacy of a combined herbal cough syrup with ivy and thyme. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2005;12(6):328–332. <https://doi.org/10.1159/000088934>.
49. Kruttschnitt E., Wegener T., Zahner C., Henzen-Bücking S. Assessment of the Efficacy and Safety of Ivy Leaf (*Hedera helix*) Cough Syrup Compared with Acetylcysteine in Adults and Children with Acute Bronchitis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;1910656. <https://doi.org/10.1155/2020/1910656>.
50. Гапонюк П.Я. *Золотой том акупунктуры*. М.: Фирн-М; 1999. 666 с. (In Russ.)
51. Garponyuk P.Ya. *Golden volume of acupuncture*. Moscow: Firn-M; 1999. 666 p. (In Russ.)
52. Сулье де Моран Ж. *Китайская акупунктура*. М.: Профит-Сталл; 2005. 536 с. Soulie De Morant G. *Acupuncture chinoise atlas Broché*. Noisy sur Ecole: De l'evail; 2018. 237 p.
53. Вогралик В.Г., Вогралик М.В. *Иглопунктуротерапия (Пунктационная рефлексотерапия)*. Горький: Волго-Вятское издательство; 1978. 296 с. Vogradlik V.G., Vogradlik M.V. *Acupuncture (Puncture reflexology)*. Gorky: Volgo-Vyatka Publishing House; 1978. 296 p.
54. Strittmatter B. *Ear Acupuncture*. New Deli: Thieme; 2011. 440 p.
55. Ogal H.P. *The Seirin Pictorial Atlas of Acupuncture: An Illustrated Manual of Acupuncture Points*. Cologne: Konemann; 2000. 352 p.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Морозова С.В.
 Концепция и дизайн исследования – Морозова С.В., Москвитина Е.Б., Шадыев Т.Х.
 Написание текста – Морозова С.В., Москвитина Е.Б., Шадыев Т.Х., Дядищева Е.А.
 Сбор и обработка материала – Москвитина Е.Б., Шадыев Т.Х.
 Обзор литературы – Москвитина Е.Б., Дядищева Е.А.
 Перевод на английский язык – Москвитина Е.Б., Дядищева Е.А.
 Анализ материала – Москвитина Е.Б., Шадыев Т.Х.
 Редактирование – Морозова С.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Морозова С.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Morozova
 Study concept and design – Svetlana V. Morozova, Ekaterina B. Moskvitina, Timur H. Shadyev
 Text development – Svetlana V. Morozova, Ekaterina B. Moskvitina, Timur H. Shadyev, Elizaveta A. Dyadishcheva

Collection and processing of material – Ekaterina B. Moskvitina, Timur H. Shadyev
Literature review – Ekaterina B. Moskvitina, Elizaveta A. Dyadishcheva
Translation into English – Ekaterina B. Moskvitina, Elizaveta A. Dyadishcheva
Material analysis – Ekaterina B. Moskvitina, Timur H. Shadyev
Editing – Svetlana V. Morozova
Approval of the final version of the article – Svetlana V. Morozova

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; morozova_s_v@staff.sechenov.ru

Москвитина Екатерина Борисовна, к.м.н., ассистент 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; rakunova_e_b@staff.sechenov.ru

Шадыев Тимур Хаитович, 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; tshadyev@yandex.ru

Дядищева Елизавета Александровна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; dyadishcheva_e_a@student.sechenov.ru

Information about the authors:

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

Ekaterina B. Moskvitina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; rakunova_e_b@staff.sechenov.ru

Timur Kh. Shadyev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; tshadyev@yandex.ru

Elizaveta A. Dyadishcheva, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; dyadishcheva_e_a@student.sechenov.ru

Опыт применения аминодигидрофталазиндиона натрия в комплексном лечении пациента с синдромом Рамсея – Ханта

М.А. Шахова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5377-8858>, maha-shakh@yandex.ru

А.Б. Терентьева¹, <https://orcid.org/0000-0002-8375-4064>, anna-t-nn@mail.ru

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603093, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

Резюме

Синдром Рамсея – Ханта – достаточно сложная для диагностики и лечения междисциплинарная проблема. Нередко постановка диагноза требует участия разных специалистов: оториноларингологов, неврологов, инфекционистов. Классические проявления весьма типичны: везикулярные высыпания на коже наружного уха, на барабанной перепонке, оталгия и поражение мимических мышц в результате периферического пареза лицевого нерва. Однако еще сам Хант описывал разнообразные варианты поражения наружного уха и глотки с вовлечением тройничного, преддверно-улиткового, языкоглоточного, отводящего и блуждающего нервов. Редко поражается зрительный нерв, может развиваться вирусный энцефалит и васкулит сосудов мозга. В литературе приводятся традиционные схемы лечения, включающие комбинацию противовирусных и глюкокортикостероидных препаратов. Однако длительность терапии, конкретные дозы препаратов продолжают обсуждаться. Несвоевременное начало антивирусной и кортикостероидной терапии и/или неадекватно подобранные дозировки провоцируют прогрессирование заболевания, повышают риск осложнений и неблагоприятных исходов. Прогноз ухудшается при сочетании данного синдрома с другой патологией: сахарный диабет, онкопатология, ВИЧ-инфекция. Поэтому поиск новых методов и схем лечения синдрома Рамсея – Ханта актуален. Нами ранее было описано применение фотодинамической терапии в лечении этой патологии у пациента с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией. По нашему мнению, принимая в расчет герпес-вирусную этиологию заболевания, в терапии этой патологии могут быть применены препараты, обладающие иммуномодулирующим действием, протективным влиянием на пораженные ткани, регулирующие интенсивность воспалительного ответа. Использование в комплексной терапии иммуномодулирующего препарата аминодигидрофталазиндиона натрия, особенно у пациентов с отягощающими факторами в анамнезе, может повысить эффективность лечения и снизить вероятность рецидивов.

Ключевые слова: вирус Варицелла-Зостер, сахарный диабет, герпес-вирусный отит, тонзиллофарингит, парез лицевого нерва, иммуномодулирующая терапия, Галавит, аминодигидрофталазиндион натрия

Для цитирования: Шахова М.А., Терентьева А.Б. Опыт применения аминодигидрофталазиндиона натрия в комплексном лечении пациента с синдромом Рамсея – Ханта. *Медицинский совет.* 2023;17(7):146–150. <https://doi.org/10.21518/ms2023-118>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The experience of using sodium aminodihydrophthalazinedione in the complex treatment of a patient with Ramsey – Hunt syndrome

Mariia A. Shakhova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5377-8858>, maha-shakh@yandex.ru

Anna B. Terentyeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-8375-4064>, anna-t-nn@mail.ru

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603905, Russia

Abstract

Ramsey-Hunt syndrome is a rather complex interdisciplinary problem for diagnosis and treatment. Often, diagnosis requires the participation of different specialists: otorhinolaryngologists, neurologists, infectionists. Classic manifestations are quite typical (vesicular rash on the skin of the outer ear, on the eardrum, ear pain and lesion of the mimic muscles as a result of peripheral facial nerve paralysis). However, Hunt himself described various variants of pathological changes of the outer ear and pharynx in combination with lesions of the trigeminal, vestibule-cochlear, glossopharyngeal, abducens and vague nerves. The optic nerve is rarely involved, viral encephalitis and vasculitis of the brain may develop. The literature cites traditional treatment schemes that include a combination of antiviral and glucocorticosteroid drugs. However, the duration of the therapy, specific doses of the drugs continue to be discussed. Untimely initiation of antiviral and corticosteroid therapy and/or inadequately selected dosages provoke the progression of the disease, increase the risk of complications and adverse outcomes. The

prognosis gets worse when combined with another pathology (diabetes mellitus, oncopathology, HIV infection). Therefore, the search of new Ramsey-Hunt syndrome's methods and treatment regimens is essential. We have previously described the use of photodynamic therapy in the treatment of this pathology in a patient with a first-time revealed HIV infection. On our opinion, taking into account the herpes-viral etiology of the disease, drugs that have immunomodulatory effect, a protective effect on the affected tissues, regulating the intensity of inflammatory response, can be applied in the therapy of this pathology. The use of the immunomodulatory drug sodium aminodihydrophthalazinedione in complex therapy, especially in patients with a history of aggravating factors, can increase the effectiveness of treatment and reduce the risk of recurrence.

Keywords: varicella virus, diabetes mellitus, herpes-viral otitis, tonsillopharyngitis, facial nerve paralysis, immunomodulatory therapy, Galavit, aminodihydrophthalazinedione sodium

For citation: Shakhova M.A., Terentyeva A.B. The experience of using sodium aminodihydrophthalazinedione in the complex treatment of a patient with Ramsey – Hunt syndrome. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(7):146–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-118>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Рамсея – Ханта – это междисциплинарная патология. Пациент с этим заболеванием первично может оказаться на приеме у инфекциониста, невролога, оториноларинголога. Классическое развитие патологии связано с вирусом Варицелла-Зостер, представителем α -герпес-вирусов. Считается, что вирус проникает в ганглии черепных нервов и задние корешки спинного мозга лимфогенно или гематогенно. Причем возможна длительная латентная персистенция без каких-либо клинических проявлений. Ослабление иммунологической реактивности пробуждает вирус и запускает его репликацию с последующим поражением ганглия и транслокацией в соответствующую зону сегментарной чувствительности [1, 2].

Впервые синдром был описан в 1907 г. американским неврологом Джеймсом Хантом. Типичными клиническими проявлениями являются везикулярные высыпания на коже наружного уха, на барабанной перепонке, оталгия и периферический парез лицевого нерва, чаще проявляющийся поражением мимической мускулатуры [3]. Однако позднее сам Хант и другие авторы описали и иные варианты поражения наружного уха и глотки, ассоциированные с поражением других черепных нервов – тройничного, преддверно-улиткового, режее языкоглоточного, отводящего и блуждающего [4]. Также в литературе есть данные о поражении зрительного нерва, развитии вирусного энцефалита и васкулита мозговых сосудов с формированием инсульта. Такая вариабельность клинических проявлений обусловлена наличием анастомозов между черепными нервами и верхними шейными ганглиями, а также персональными особенностями анатомии [5, 6].

Синдром Рамсея – Ханта достаточно редкое заболевание, однако это вторая по частоте причина нетравматической нейропатии лицевого нерва. Среди гендерных особенностей следует отметить большую распространенность среди женщин [7, 8], а среди возрастных – единичные случаи в детском и подростковом возрасте [9, 10].

Очевидно, что своевременная диагностика заболевания является залогом успешного лечения с возможностью избежать осложнений и рецидивов. В случае классического проявления (везикулярная сыпь в зоне Ханта, оталгия и симптомокомплекс пареза лицевого нерва) для

постановки диагноза достаточно осмотра оториноларинголога и неврологического обследования [11]. Однако в сложных сомнительных случаях целесообразно выявление острофазных антител к вирусу Варицелла-Зостер методом ИФА и обнаружение ДНК вируса в биологических жидкостях методом ПЦР, а при симптомах поражения центральной нервной системы показано МРТ головного мозга и ПЦР-исследование цереброспинальной жидкости [12, 13].

Направление дифференциально-диагностического поиска определяется особенностями клинической картины у конкретного пациента. Чаще синдром Рамсея – Ханта приходится дифференцировать с наружным отитом, острым средним отитом, рожистым воспалением, параличом Белла [14], в редких случаях с инсультом [15].

Основой лечения данной патологии является комбинация противовирусных препаратов и кортикостероидов. Как правило, используют валацикловир (фамцикловир, ацикловир) в течение 10 дней и преднизолон без снижения дозы в течение 5 дней внутрь или парентерально [16, 17]. Важно отметить, что как можно более раннее начало антивирусной и кортикостероидной терапии предотвращает прогрессирование заболевания и снижает риск осложнений и нежелательных последствий [18]. Однако даже в этом случае сохраняется вероятность неполного восстановления. В схему лечения рекомендовано включать физиотерапию, массаж, витаминотерапию, иглорефлексотерапию для восстановления функции лицевого нерва [19, 20], а также дополнительные методы для купирования выраженных локальных воспалительных проявлений, например фотодинамическую терапию [21]. Хирургическое лечение, а именно декомпрессия лицевого нерва, также обсуждается в литературе, однако убедительной доказательной базы не представлено [22].

Многочисленные факторы, такие как сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, онкопатология, стресс, а также прием некоторых лекарственных препаратов повышают риск возникновения и утяжеляют течение синдрома Рамсея – Ханта [23, 24]. Так, например, у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), зачастую отмечаются множественное поражение черепных нервов, склонность к диссеминации инфекции и неврологическим осложнениям, а также частые рецидивы [25].

Таким образом, синдром Рамсея – Ханта продолжает оставаться достаточно сложной для диагностики патологией, а неудовлетворенность результатами лечения заставляет искать дополнительные способы. По нашему мнению, учитывая герпес-вирусную этиологию заболевания, целесообразно включение в стандартную терапию иммуномодулирующих препаратов, которые бы не только поддержали защитно-приспособительные механизмы организма, но и способствовали купированию воспаления, снижению уровня интоксикационного синдрома и потенцировали регенерацию поврежденных тканей. Все указанные эффекты реализуются отечественным препаратом аминоксидигидрофалазиндион натрия (Галавит®, ООО «Сэлвим», Россия) с доказанным комплексным механизмом действия. Основное действующее вещество препарата нормализует функционально-метаболическую активность клеток-участников иммунного ответа, регулирует уровень провоспалительных цитокинов, уровень оксидантного стресса, таким образом обеспечивая снижение длительности, тяжести заболевания, риска рецидива, а также оказывает опосредованное противовирусное действие за счет регуляции выработки эндогенных интерферонов [26, 27].

Приводим собственное клиническое наблюдение использования препарата Галавит® в комплексном лечении синдрома Рамсея – Ханта у пациента с сахарным диабетом 2-го типа.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Т., 59 лет, самостоятельно обратился в ГБУЗ НО «НОКБ имени Н.А. Семашко» (г. Нижний Новгород) 08.11.2021 с жалобами на интенсивную боль и скудные сукровичные выделения из левого уха, наличие «корок» на коже левой ушной раковины, жгучую боль в горле, асимметрию лица, незначительное головокружение, слезотечение, подъем температуры тела до 37,8 °С. Из анамнеза установлено, что первые симптомы (боль в ухе и в горле) заметил 02.11.2021. Лечился самостоятельно (полоскание горла раствором антисептика, антибактериальные капли в ухо 3 раза в день), без эффекта. Через 2 дня появилась асимметрия лица. Из сопутствующих заболеваний следует отметить сахарный диабет 2-го типа и гипертоническую болезнь 2 ст., риск 2. Пациент осмотрен оториноларингологом, офтальмологом, неврологом и терапевтом. Объективно: отек, гиперемия кожи с образованием корок и участками мацерации в полости ушной раковины, в области козелка, противокзелка, ножки завитка, наружного слухового прохода слева; в слуховом проходе скудное сукровичное отделяемое, барабанная перепонка синюшно-багровая, опознавательные знаки сглажены, шепотная речь слева 5 м; правое ухо – без патологических изменений. При фарингоскопии: отек, гиперемия слизистой оболочки задней стенки глотки, небных дужек, миндалин, язычка; единичные везикулы на язычке (рис. 1). В неврологическом статусе: сознание ясное, менингеальный синдром отрицательный, острота зрения сохранена, отмечается выраженный левосторонний прозопарез (сглаженность лобной и носогубной

складок, лагофthalm слева, положительный симптом Бэлла, положительный симптом ресниц), усиленное слезотечение из левого глаза, гиперакузия слева; в позе Ромберга отмечается пошатывание без четкой сторонности. По данным мультиспиральной компьютерной томография (от 08.11.2021) – костно-деструктивных изменений пирамиды и сосцевидного отростка височных костей не выявлено, объемных образований мосто-мозжечкового угла не выявлено. Выполнено стандартное лабораторное обследование, микробиологическое исследование отделяемого из уха. Из клинически значимых изменений выявлена гипергликемия 9,5 ммоль/л (от 08.11.2021).

На основании данных лор-осмотра, оценки неврологического статуса, данных МСКТ установлен основной диагноз: «Синдром Рамсея – Ханта с острым диффузным левосторонним наружным отитом, тонзиллофарингитом и выраженным парезом левого лицевого нерва (IV степень по шкале House-Brackman)». Учитывая выраженность клинических проявлений, пациент госпитализирован для стационарного лечения. Лечение основного заболевания включало: фамцикловир 500 мг 3 раза в день внутрь, преднизолон 1 мг/кг 1 раз в день парентерально, бетаметазон 24 мг 2 раза в сутки, неостигмина метилсульфат 1 мл 0,05% п/к, витамины группы В (В1, В6, В12 чередуя), местное лечение (туалет наружного слухового прохода и обработка слизистой оболочки глотки растворами антисептиков). Также проводилась медикаментозная терапия сопутствующей соматической патологии (гипотензивная терапия и коррекция гликемии). Однако в течение 3 дней положительная динамика на фоне проводимого лечения была незначительной. Нами было решено включить в стандартную схему лечения аминоксидигидрофалазиндион натрия в инъекционной форме 1 раз в день ежедневно № 5.

На 3-и сутки после начала терапии препаратом Галавит® мы получили положительный эффект: уменьшение отека и гиперемии слизистой оболочки глотки и кожи наружного уха, субъективное уменьшение болевых ощущений. На 5-е сутки отмечена выраженная положительная динамика: воспалительные явления в глотке купированы, кожа наружного уха практически очистилась от корочек, участки

● **Рисунок 1.** Фотография левой ушной раковины и глотки пациента Т. при поступлении в больницу

● **Figure 1.** Picture of a patient T.'s left ear pinna and pharynx on admission



мацерации сократились, значительно уменьшилась гиперемия (рис. 2), патологического отделяемого в слуховом проходе не было, барабанная перепонка была несколько утолщена с синюшным оттенком, боль в ухе и глотке не беспокоила. В неврологическом статусе: в позе Ромберга устойчив, уменьшение лагофталма, снижение интенсивности сглаженности носогубной складки, уменьшение слезотечения, купирование гиперемии. По шкале House-Brackman степень дисфункции лицевого нерва III. Стандартная терапия продолжена до 10 дней, с 6-х суток препарат Галавит® назначен в пероральной форме по 1 таблетке 4 раза в день через день, курс 15 дней.

Купирование местных воспалительных проявлений, а также положительная динамика в неврологическом статусе, позволили выписать пациента на амбулаторное лечение по месту жительства с рекомендацией продолжить терапию препаратом Галавит® (по 1 таблетке 4 раза в день через день до 15 дней) и лечение, направленное на восстановление функции *n. facialis* (ЛФК, массаж, иглорефлексотерапия).

Через 1,5 месяца при контрольном осмотре пациент не предъявлял жалоб, воспалительных изменений в глотке и наружном ухе не отмечено, функция лицевого нерва полностью восстановлена. За весь период наблюдения, который составил 8 месяцев (по июль 2022 г.), признаков рецидива заболевания не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение синдрома Рамсея – Ханта остается не до конца решенной задачей. Комбинация ацикловира и глюкокортикостероида является наиболее рекомендуемой терапией, однако оптимальные дозы этих препаратов варьируются и дискутируются в различных исследованиях [18, 28]. Неадекватно подобранное лечение может привести к множественному поражению черепных нервов, появлению тяжелых отсроченных симптомов и частому рецидивированию. Наибольшие проблемы возникают при сочетании с другой патологией, в частности с сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией, онкопатологией [29]. Это мотивирует исследователей к поиску новых методов и схем терапии. Например, мы в своей практике успешно использовали для лечения синдрома Рамсея – Ханта фотодинамическую терапию [21]. С учетом ассоциации заболевания с герпес-вирусной инфекцией, вероятную пользу в терапии этой патологии могут принести и препараты, обладающие иммуномодулирующим, противовоспалительным действием, а также оказывающие протективное влияние на пораженные ткани [27, 30].

● **Рисунок 2.** Фотография левой ушной раковины и глотки пациента Т. на 5-е сутки лечения с применением препарата аминодигидрофталазиндиона натрия

● **Figure 2.** Picture of a patient T.'s left ear pinna and pharynx on Day 5 of therapy with aminodihydrophthalazinedione sodium



В данной клинической ситуации включение в комплексное лечение синдрома Рамсея – Ханта, протекающего на фоне сахарного диабета, иммуномодулирующего препарата с противовоспалительным действием Галавит® позволило добиться успеха за счет коррекции местного иммунитета, снижения интенсивности воспалительного процесса, а его системное действие, направленное на повышение резистентности макроорганизма, коррекцию общего иммунитета, способствовало достаточно длительному безрецидивному периоду.

Высокая эффективность, хорошая переносимость с низкой частотой развития побочных эффектов, отсутствие метаболизма в организме и взаимодействия с другими лекарственными средствами делают его безопасным для пациентов любого возраста с различной сопутствующей патологией [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Рамсея – Ханта – это патология, требующая пристального внимания разных специалистов и подбора терапии с учетом индивидуальных особенностей течения у конкретного пациента. Данный клинический случай говорит о целесообразности применения аминодигидрофталазиндиона натрия в комплексном лечении синдрома Рамсея – Ханта, особенно у пациентов, имеющих отягощающие факторы в анамнезе, а также при наличии выраженных локальных воспалительных проявлений. MC

Поступила / Received 20.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2023

Принята в печать / Accepted 11.04.2023

Список литературы / References

1. Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Левина Ю.В. Синдром Рамсея – Ханта с кохлеовестибулопатией. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):69–72. <https://doi.org/10.17116/otorino20198406169>.
Pal'chun V.T., Guseva A.L., Levina Yu.V. Ramsay Hunt syndrom with hearing loss and vertigo. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(6):69–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198406169>.
2. Соловей Н.В., Разницына О.Т., Щерба В.В., Данилов Д.Е., Карпов И.А., Утепбергенова Г.А. Поражения нервной системы, вызванные варицелла зостер вирусом: современное состояние проблемы. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2016;1(29):115–129. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25645550>.
Solovey N.V., Raznitsyna O.T., Sherba V.V., Danilov D.E., Karpov I.A., Utepbergenova G.A. CNS diseases caused by varicella zoster virus: state of the art. *Nevrologia i Neirohirurgia. Vostochnaja Evropa*. 2016;1(29):115–129. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25645550>.
3. Hunt J.R. On herpetic inflammations of the geniculate ganglion. A new syndrome and its complication. *Arch Neurol*. 1968;18(5):584–589. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/568103>.

4. Bethlem J. Herpetic geniculate ganglionitis. *Acta Neuropathol.* 1962;(2):97–101. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00685748>.
5. Shen Y.Y., Dai T.M., Liu H.L., Wu W., Tu J.L. Ramsay Hunt syndrome complicated by brainstem encephalitis in varicella-zoster virus infection. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(23):3258–3259. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.170275>.
6. Kim J.H., Chung P.W., Oh S., Hong S.B., Chung C.S., Jung C.W. et al. Ramsay Hunt syndrome complicated by a brainstem lesion. *J Clin Virol.* 2007;39(4):322–325. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.05.002>.
7. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М., Анджел А.Е. Постзостерный синдром Рамсея – Ханта. *Лечащий врач.* 2016;(1):12–15. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/01/15436372>.
8. Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Drozdova I.M., Andzhel A.E. Post-zoster Ramsay Hunt syndrome. *Lechaschi Vrach.* 2016;(1):12–15. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/01/15436372>.
9. Paul E., Thiel T. Zur Epidemiologie der Varizella-Zoster-Infektion Ergebnisse einer prospektiven Erhebung im Landkreis Ansbach. *Hautarzt.* 1996;47(8):604–609. <https://doi.org/10.1007/s001050050476>.
10. Kimitzuki T., Komiya S. Ramsay-Hunt syndrome in a 4-year-old child. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256 Suppl 1:S6–7. <https://doi.org/10.1007/pl00014156>.
11. Шакарян А.К., Митрофанова И.В., Шахгильдян С.В. Синдром Рамсея Ханта у ребенка: описание случая и выбор тактики лечения. *Нервно-мышечные болезни.* 2021;11(4):55–60. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-4-55-60>.
12. Shakaryan A.K., Mitrofanova I.V., Shakhgildyan S.V. Ramsey Hunt syndrome in the child: case report and treatment approach. *Nervno-Myshechnye Bolezni.* 2021;11(4):55–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-4-55-60>.
13. Гусева А.Л., Замерград М.В., Левин О.С. Синдром Рамсея–Ханта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(9):151–157. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120091151>.
14. Guseva A.L., Zamergrad M.V., Levin O.S. Ramsay-Hunt syndrom. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(9):151–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120091151>.
15. Walther L.E., Prosowsky K., Walther A., Gudziol H. Herpes zoster oticus: symptom constellation and serological diagnosis. *Laryngorhinootologie.* 2004;83(6):355–362. <https://doi.org/10.1055/s-2004-814105>.
16. Godani M., Giorli E., Traverso E., Beronio A., Capellini C., Del Sette M. Ramsay Hunt syndrome with trochlear nerve involvement and EEG abnormalities: multicranial neuritis or encephalitis? *J Clin Virol.* 2013;56(4):277–279. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.08.018>.
17. Tiemstra J.D., Khatkhate N. Bell's palsy: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2007;76(7):997–1002. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17956069/>.
18. Costa A., Veiga A. Ramsay-Hunt syndrome in the differential diagnosis of stroke. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46(5):663. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0164-2013>.
19. Murakami S., Hato N., Horiuchi J., Honda N., Gyo K., Yanagihara N. Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol.* 1997;41(3):353–357. <https://doi.org/10.1002/ana.410410310>.
20. Uri N., Greenberg E., Kitzes-Cohen R., Doweck I. Acyclovir in the treatment of Ramsay Hunt syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(4):379–381. [https://doi.org/10.1016/s0194-5998\(03\)01305-6](https://doi.org/10.1016/s0194-5998(03)01305-6).
21. Monsanto R.D., Bittencourt A.G., Bobato Neto N.J., Beilke S.C., Lorenzetti F.T., Salomone R. Treatment and prognosis of facial palsy on Ramsay Hunt syndrome: results based on a review of the literature. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2016;20(4):394–400. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584267>.
22. Tan R., Yang X., Tang X., Ma W., He L. The efficacy and safety of acupuncture for Ramsay Hunt syndrome: A protocol for systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(13):e19582. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019582>.
23. Kim Y.S., Son J.S., Lee H., Doo A.R. A case report of refractory otalgia after Ramsay Hunt syndrome successfully treated by applying pulsed radiofrequency to the great auricular nerve: A CARE-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(39):e27285. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000027285>.
24. Shakhova M.A., Sapunov D.A., Avdonina Y.D., Avdonin I.S., Shakhov A.V., Kirillin M.Y. A case report of Ramsay Hunt syndrome in a patient with HIV treated by dual-wavelength photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;(28):282–285. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.10.009>.
25. Bodénez C., Bernat I., Willer J.C., Barré P., Lamas G., Tankéré F. Facial nerve decompression for idiopathic Bell's palsy: report of 13 cases and literature review. *J Laryngol Otol.* 2010;124(3):272–278. <https://doi.org/10.1017/s0022215109991265>.
26. Cai Z., Li H., Wang X., Niu X., Ni P., Zhang W., Shao B. Prognostic factors of Bell's palsy and Ramsay Hunt syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(2):e5898. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000005898>.
27. Babbain F.A., Bhatia H.S., Assiri A.H. Ramsay Hunt syndrome with multiple cranial neuropathies in a liver transplant recipient. *Neurosciences (Riyadh).* 2012;17(3):262–264. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22772935/>.
28. Arya D., Bajaj T., Gonzalez J., Elkin R. Ramsay Hunt Syndrome with Multiple Cranial Neuropathy in an Human Immunodeficiency Virus (HIV) Patient. *Am J Case Rep.* 2018;(19):68–71. <https://doi.org/10.12659/ajcr.906834>.
29. Крюков А.И., Туровский А.Б., Попова И.А., Савостикова М.В. Эффективность специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении хронической воспалительной патологии ротоглотки, осложненной вирусными инфекциями семейств Herpesviridae и Papillomaviridae. *PMJ.* 2016;(21):1435–1440. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Effektivnosty_specificheskoy_protivovirusnoy_i_immunomoduliruyushchey_terapii_v_lechenii_hronicheskoy_vospalitelnoy_patologii_rotoglotki_oslozhnennoy_virusnymi_infekciyami_semeystv_Herpesviridae_i_Papillomaviridae/.
30. Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Popova I.A., Savostikova M.V. The efficacy of specific antiviral therapy and immunomodulation for oropharyngeal chronic inflammatory disorders complicated by viral infections caused by Herpesviridae and Papillomaviridae. *RMJ.* 2016;(21):1435–1440. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Effektivnosty_specificheskoy_protivovirusnoy_i_immunomoduliruyushchey_terapii_v_lechenii_hronicheskoy_vospalitelnoy_patologii_rotoglotki_oslozhnennoy_virusnymi_infekciyami_semeystv_Herpesviridae_i_Papillomaviridae/.
31. Свистушкин В., Никифорова Г., Леонова М., Покосий И. Влияние иммуномодулятора Галавит® на течение хронического рецидивирующего тонзиллита. *Врач.* 2016;27(8):20–25. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/0236-3054/article/view/116635>.
32. Svistushkin V., Nikiforova G., Leonova M., Pokosiy I. Possibilities of using the immunomodulator Galavit® in patients with chronic tonsillitis. *Vrach.* 2016;8:20–25. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/0236-3054/article/view/116635>.
33. Kim H.J., Jung J., Kim S.S., Byun J.Y., Park M.S., Yeo S.G. Comparison of Acyclovir and Famciclovir for Ramsay Hunt Syndrome. *Otol Neurotol.* 2017;38(5):754–758. <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000001367>.
34. Kim J.M., Lee Z., Han S., Park D. Treatment of Ramsay-Hunt's syndrome with multiple cranial nerve involvement and severe dysphagia: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(17):e0591. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010591>.
35. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата Галавит. *PMJ.* 2013;(3):144–146. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Immunomodulatory_v_kompleksnoy_terapii_ORVI_vozmoghnosti_primeneniya_preparata_Galavit/.
36. Sologub T.V., Osinovets O.Y. Immunomodulators in complex therapy of ARVI: possibilities of Galavit drug use. *RMJ.* 2013;(3):144–146. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Immunomodulatory_v_kompleksnoy_terapii_ORVI_vozmoghnosti_primeneniya_preparata_Galavit/.

Информированное согласие. Пациент Т. дал свое добровольное информированное согласие на публикацию этого клинического наблюдения.
Informed consent. Patient T. has given his voluntary informed consent for publication of this clinical case report.

Информация об авторах:

Шахова Мария Андреевна, к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; врач-оториноларинголог, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603093, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; maha-shakh@yandex.ru

Терентьева Анна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; anna-t-nn@mail.ru

Information about the authors:

Mariia A. Shakhova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Otorhinolaryngologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603905, Russia; maha-shakh@yandex.ru

Anna B. Terentyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; anna-t-nn@mail.ru

Возможности интраназальных препаратов в лечении больных медикаментозным ринитом

В.М. Свистушкин, <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>, svvm3@yandex.ru

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

Е.А. Шевчик, <https://orcid.org/0000-0002-0051-3792>, elena.shevchik@gmail.com

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

А.Р. Миронова, <https://orcid.org/0000-0003-3877-0935>, mironovaana567@gmail.com

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

Резюме

Введение. Рассмотрены физиология носового дыхания, проблема назальной обструкции и механизмы ее развития. Обсуждены актуальные вопросы лекарственно-индуцированного ринита. Приведены данные о возможных механизмах патогенеза и клинике данного заболевания. Показано, что в настоящее время нет универсальной схемы лечения медикаментозного ринита.

Цель. Оценить эффективность и безопасность использования интраназальных препаратов у больных медикаментозным ринитом.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование клинического использования у пациентов с медикаментозным ринитом комплексного препарата Фринозол® (активные вещества деконгестант фенилэфрин и антигистаминный препарат цетиризин) и интраназального глюкокортикостероида Нозефрин® с активным веществом мометазона фуруат, а также их комбинации.

Результаты и обсуждение. Применение Фринозола®, Нозефрина® и их комбинации в течение 3 недель приводит к уменьшению кратности использования назальных деконгестантов, в 92,7% случаев – полному прекращению их применения пациентами с медикаментозным ринитом. Комбинация Фринозол® – Нозефрин® несколько более эффективна, чем монотерапия указанными лекарственными средствами. Ряд пациентов через некоторое время возобновляет использование назальных деконгестантов, данную проблему можно решать повторными курсами консервативной терапии медикаментозного ринита. В процессе наблюдательного исследования в совокупности во всех группах мы отметили отличную и хорошую переносимость препаратов и удовлетворенность пациентов лечением.

Выводы. Продолжается поиск оптимальных и эффективных схем консервативного лечения медикаментозного ринита. Использование Нозефрина® и Фринозола® позволяет в значительной мере снизить кратность использования назальных деконгестантов, либо совсем отказаться от их применения, а также способствует регрессу симптомов медикаментозного ринита.

Ключевые слова: неаллергический ринит, лекарственно-индуцированный ринит, назальные деконгестанты, антигистаминные препараты, интраназальные глюкокортикостероиды, Фринозол®, Нозефрин®

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Золотова А.В., Миронова А.Р. Возможности интраназальных препаратов в лечении больных медикаментозным ринитом. *Медицинский совет*. 2023;17(7):152–159. <https://doi.org/10.21518/ms2023-117>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intranasal drugs possibilities in the treatment of patients with rhinitis medicamentosa

Valery M. Svistushkin, <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>, svvm3@yandex.ru

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

Elena A. Shevchik, <https://orcid.org/0000-0002-0051-3792>, elena.shevchik@gmail.com

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

Anna R. Mironova, <https://orcid.org/0000-0003-3877-0935>, mironovaana567@gmail.com

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

Abstract

Introduction. The article presents the physiology of nasal breathing, as well as the problem of nasal obstruction and the mechanisms of its development. Topical issues of rhinitis medicamentosa are discussed, based on the pathogenic links of this condition. It has been established that there is no single treatment regimen for rhinitis medicamentosa at the moment.

Objectives. To evaluate the effectiveness and safety of the use of intranasal drugs in patients with medical rhinitis.

Materials and methods. A comparative study of the clinical use of the complex preparation Frinozol®, the active substances of which are the decongestant phenylephrine and the antihistamine drug cetirizine, intranasal glucocorticosteroid Nozefrin®, as well as their combinations, was carried out in patients with rhinitis medicamentosa.

Results. The results showed that the use of Frinozol®, Nozefrin®, as well as a combination of these drugs leads to a decrease in the frequency of use of nasal decongestants, and in a larger percentage of cases or to the complete cessation of their use by patients with drug-induced rhinitis. The combination of Frinozol – Nozefrin is somewhat more effective. However, a number of patients resume the use of nasal decongestants after some time, which leads to the need for additional courses of conservative therapy. In the course of the observational study, we noted excellent and good tolerability of the drugs, and patient satisfaction with the treatment in all groups.

Conclusions. The problem of drug-induced rhinitis remains unresolved, which is why the search for optimal and effective schemes for the conservative treatment of this disease continues. The use of intranasal glucocorticosteroids and topical antihistamines can significantly reduce the frequency of use of nasal decongestants, or completely abandon their use.

Keywords: non-allergic rhinitis, drug-induced rhinitis, nasal decongestants, antihistamines, intranasal glucocorticosteroids, Frinozol®, Nozefrine®

For citation: Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A., Zolotova A.V., Mironova A.R. Intranasal drugs possibilities in the treatment of patients with rhinitis medicamentosa. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):152–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-117>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Полость носа представляет собой уникальную структуру со сложной трехмерной анатомией и подвергается непосредственному воздействию различных факторов внешней среды, включая значительные перепады температуры и влажности, прямой контакт с патогенами, аллергенами, поллютантами. Данная анатомическая область выполняет важнейшие для организма функции, такие как дыхательная, обонятельная, защитная, рефлекторная, информационная и некоторые другие. Особая архитектура полости носа способствует прохождению значимых объемов воздуха через ограниченное пространство, увеличивает площадь и продолжительность контакта воздушного потока со слизистой оболочкой, обеспечивая его адекватное очищение, согревание и увлажнение [1–3].

Жизненно важная функция носа – дыхательная – осуществляется за счет транспорта вдыхаемого и выдыхаемого воздуха через носовые ходы. При этом сопротивление в полости носа составляет 50% от общей резистентности дыхательных путей и играет важную роль в нормальной физиологии дыхания. Во время вдоха трение, добавляемое нижней носовой раковиной, замедляет ламинарный поток воздуха и позволяет ему больше времени находиться в полости носа, контактируя со слизистой оболочкой. Это дополнительное время взаимодействия позволяет воздушным массам согреваться, увлажняться и фильтроваться. По данным литературы, воздух может нагреться до 34 °C и увлажниться до 80% относительной влажности до момента достижения глотки. Следовательно, здоровый нос может обеспечить примерно 90% необходимого тепла и влаги вдыхаемого воздуха, что необходимо для нормальных физиологических процессов в альвеолах легких [4–7].

Нижняя носовая раковина является значимой структурой полости носа, способствует кондиционированию 16%

воздушного потока. Сопротивление в носовых путях, в том числе обеспечиваемое нижней носовой раковиной, перегородкой носа и носовым клапаном, препятствует быстрому выдоху воздуха и действует как дыхательный тормоз, предоставляя достаточно времени для газообмена в альвеолах легких [5].

Объем воздуха, проходящий через обе половины носа в конкретный момент времени, неравномерен. Он регулируется состоянием кавернозной венозной ткани, находящейся в слизистой оболочке полости носа. При увеличении ее размеров возникает сужение просвета носовых ходов, в результате чего резистентность потоку воздуха повышается. При этом по мере увеличения левой нижней носовой раковины поток воздуха через левую половину полости носа уменьшается. Тем временем правая нижняя носовая раковина сокращается, и поток воздуха через правую половину носа увеличивается. Данная цикличность изменений резистентности воздушному потоку, проходящему через левую и правую половины носа, называется носовым циклом, при этом суммарное сопротивление воздушному потоку в полости носа в отсутствие патологических изменений остается постоянным [2, 4–6].

Проблема назальной обструкции как у взрослых, так и у детей до настоящего времени остается актуальной. В научной литературе описано множество причин затруднения носового дыхания, таких как инфекционные и аллергические воспалительные заболевания, гипертрофические процессы, врожденные аномалии, инородные тела, новообразования и другие изменения в полости носа и в носоглотке [3, 7, 8–10].

Одной из широко распространенных нозологий в оториноларингологии, приводящей к назальной обструкции, является лекарственно-индуцированный ринит. Данное заболевание относится к группе неаллергических неинфекционных ринитов (NANIR), включающих гетерогенные воспалительные процессы в полости

носа без клинических признаков инфекции и аллергических проявлений [11, 12]. Некоторые авторы разделяют лекарственно-индуцированный ринит на 2 подгруппы:

- вызванный системным применением лекарственных средств, таких как например нестероидные противовоспалительные препараты, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, седативные медикаменты, антидепрессанты, оральные контрацептивы и рядом других;

- развившийся при избыточном применении топических альфа-адренергических агонистов (деконгестантов), оказывающих прямое воздействие на сосуды слизистой оболочки полости носа. Данная подгруппа более известна под термином «медикаментозный ринит» [11, 13, 14].

Частота встречаемости медикаментозного ринита в человеческой популяции по данным ретроспективных исследований составляет от 1 до 9% [15, 16]. Как правило, заболевание развивается на фоне длительного применения местных сосудосуживающих препаратов, которые используются пациентами для облегчения симптома назальной обструкции при различных заболеваниях полости носа. Особую проблему для врачей представляют пациенты, которые приобретают безрецептурные назальные деконгестанты и занимаются самолечением, подвергая себя более высокому риску развития медикаментозного ринита [14, 16, 17]. При использовании топических деконгестантов происходит стимуляция эндогенного высвобождения норадреналина, который действует на α -рецепторы, вызывая вазоконстрикцию. Однако воздействие осуществляется и на β -рецепторы, при стимуляции которых происходит расширение сосудов. Но эффект вазодилатации изначально маскируется «более сильной» стимуляцией α -рецепторов. При этом β -рецепторы стимулируются дольше, чем α -рецепторы, а, следовательно, после прекращения эффекта вазоконстрикции наступает период вазодилатации. На фоне применения назальных деконгестантов могут развиваться тахифилаксия или синдром рикошета, обусловленные снижением чувствительности гладких мышечных волокон сосудов полости носа к эндогенному норадреналину [15]. Наиболее часто в клинической практике встречается медикаментозный ринит, обусловленный применением α_2 -адреномиметиков. Предметом дискуссии остается длительность использования сосудосуживающих средств, при которой происходит развитие медикаментозного ринита. Данные исследований разнятся. Так, при использовании оксиметазолина симптом рикошета, по мнению некоторых авторов, может развиваться уже через 3 дня от начала использования препарата. По результатам других исследований, эффект наступает не ранее чем через 10 дней применения оксиметазолина и усугубляется от 10-го к 30-му дню его применения. Некоторые клинические данные показывают, что применение оксиметазолина в дозе 0,5 мг/мл в течение 3–4 недель и даже однократно ежедневно в ночное время в течение 4 недель индуцировало развитие медикаментозного ринита у здоровых людей. В других источниках имеются указания, что синдром рикошета развивается не ранее чем через 8 недель от начала применения топических деконгестантов [14, 18].

Механизмы патогенеза медикаментозного ринита до настоящего времени остаются предметом дискуссии. Одна из гипотез предполагает, что хроническая вазоконстрикция вызывает гипоксию и последующую ишемию слизистой оболочки носа, что приводит к нарушению ее функции и развитию заболевания. По другой теории, возникновение ринита связано с развитием эффекта привыкания. Вследствие повторяющегося интенсивного воздействия назальных деконгестантов, происходит утомление гиперстимулированных альфа- и бета-адренергических вазоконстрикторных механизмов, приводящих к реактивной гиперемии и отеку, а также к снижению чувствительности к эндогенным катехоламинам, что требует более высокой дозы лекарства для достижения прежнего терапевтического эффекта. Также высказано предположение, что повышенная парасимпатическая активность может изменить вазомоторный тонус, обусловить повышение проницаемости сосудов и развитие отека [16, 17, 19–21].

Медикаментозный ринит вызывает у пациентов ощущение заложенности носа и отека в нем, а длительное применение назальных деконгестантов обуславливает появление и нарастание сухости, жжения, кровоточивость слизистой оболочки полости носа, снижение защитных функций полости носа. Постоянная заложенность носа приводит к значительному нарушению качества жизни пациента, становится причиной расстройства сна, низкой социальной активности [12, 14, 22].

Несмотря на признание медикаментозного ринита как клинической формы неаллергического ринита, в настоящее время нет единого стандартизированного протокола лечения данного заболевания, что подтверждают результаты проведенного в 2018 г. систематического обзора [16].

Основной целью в лечении медикаментозного ринита являются нормализация носового дыхания и отмена применения назальных деконгестантов. Однако резкое прекращение их использования может привести к еще большей заложенности носа, о чем больной должен быть обязательно проинформирован врачом. Терапия направлена на постепенное снижение потребности использования сосудосуживающих препаратов в течение определенного периода, чтобы свести к минимуму симптом рикошета. Интраназальные глюкокортикостероиды являются безопасными при использовании в рекомендованных дозах в лечении медикаментозного ринита [15, 16, 18, 20, 22]. При использовании топических ГКС обеспечивается создание эффективной локальной концентрации действующего вещества на фоне минимального риска развития системных побочных эффектов, т. к. при попадании в системный кровоток молекулы препарата быстро превращаются в малоактивные метаболиты. Рекомендуется использовать интраназальные глюкокортикостероиды длительно, столько, сколько необходимо для достижения максимального лечебного эффекта.

Основными компонентами комбинированного интраназального препарата Фринозол® являются

α 1-адреномиметик фенилэфрин и цетиризин. Цетиризин в составе Фринозола представлен активным метаболитом и является высокоселективным антагонистом периферических H1-рецепторов второго поколения, почти не метаболизируется в организме, скорость его выведения зависит от функции почек. Эффект цетиризина при местном применении развивается через несколько минут и продолжается более 24 часов. Цетиризин снижает проницаемость сосудов, тем самым предупреждая развитие отека слизистой. При курсовом применении толерантность к цетиризину не развивается. Фенилэфрин, симпатомиметический амин, избирательно стимулирует α 1-адренергические рецепторы сосудов. При местном применении вазоконстрикторное действие приводит к уменьшению отека и гиперемии слизистой оболочки носа, снижению интенсивности экссудативных проявлений, улучшает носовое дыхание. Таким образом, благодаря своему составу, Фринозол® обладает сосудосуживающим, антигистаминным и противоотечным действием. Вышеуказанное лекарственное средство также содержит вспомогательное вещество глицерол, способствующее удержанию жидкости, что помогает обеспечить увлажнение слизистой оболочки носа¹. Действие основных компонентов препарата при отмене использования на постоянной основе назальных α 2-адреномиметиков в той или иной степени купирует симптом рикошета у пациентов с медикаментозным ринитом. Нозефрин® представляет собой интраназальный глюкокортикостероид, действующим веществом которого является мометазон².

Другие схемы лечения включают применение таких назальных препаратов, как антигистаминные, антихолинэргические средства, кромогликат натрия. Однако доказательная база этих методов лечения ограничена описанием отчетов или серии случаев, таким образом, убедительные данные о клинической эффективности вышеуказанных препаратов до настоящего времени отсутствуют. В случае неэффективности консервативного лечения больных медикаментозным ринитом проводится хирургическое вмешательство на нижних носовых раковинах [15, 20–22].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность использования интраназальных препаратов у больных медикаментозным ринитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе нашей клиники было проведено сравнительное наблюдательное исследование, в котором приняли участие 124 пациента. В лечении таких больных мы использовали назальные спреи Фринозол® и Нозефрин® в виде монотерапии, а также их комбинацию. Данные препараты производятся отечественной фармацевтической компанией АО «ВЕРТЕКС».

Возраст наблюдаемых пациентов составил от 18 до 73 лет ($38,48 \pm 13,14$). Длительность заболевания варьировала от 1,5 до 6 месяцев. Все пациенты регулярно использовали сосудосуживающие препараты (от 1 до 5 раз в день), 79,3% применяли ксилометазолин, 17,4% использовали оксиметазолин, все α 2-адреномиметики были преимущественно в форме спрея.

С помощью случайных чисел пациенты были распределены на 3 группы (сопоставимые по полу, возрасту, длительности заболевания и кратности применения сосудосуживающих препаратов). В 1-ю группу вошли 40 пациентов, которым был назначен Нозефрин® в течение 21 дня по 2 впрыскивания в обе половины носа 1 раз в день. 2-я и 3-я группы включали в себя по 42 пациента, которые применяли Фринозол® (по 2 впрыскивания в обе половины носа 3 раза в день в течение 7 дней, затем при сохранении симптомов пациенты самостоятельно продолжали использовать данное средство до 21-го дня, т. к. им категорически было рекомендовано максимально сократить использование α 2-адреномиметиков, а полностью от деконгестантов они отказаться не могли) и комбинацию Фринозол® и Нозефрин® соответственно в аналогичных дозах и сроках. Нозефрин® в этой группе пациенты применяли 1 раз в сутки через 10–15 минут после использования Фринозола®. Параллельно с применением вышеуказанных лекарственных препаратов пациенты всех групп стремились отказаться от окси- и ксилометазолина или уменьшить кратность их использования насколько это возможно.

В ходе исследования по 10-балльной шкале оценивали переносимость препарата и удовлетворенность лечением как со стороны пациента, так и со стороны врача. Пациенты на 3-й, 5-й и 7-й день отмечали динамику регресса основных клинических признаков медикаментозного ринита (заложенность носа, выделения из носа, чихание, сухость), а также изменения кратности использования сосудосуживающих препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе наблюдательного исследования в совокупности во всех группах мы отметили отличную и хорошую переносимость препаратов (средний балл – $8,77 \pm 1,1$) и удовлетворенность пациентов лечением (средний балл – $8,4 \pm 0,98$).

Важным аспектом нашего исследования была сравнительная оценка эффективности препаратов Нозефрин® и Фринозол® в лечении больных медикаментозным ринитом, а также выявление преимуществ использования данных препаратов в комбинации.

Основным критерием оценки эффективности лечения стал отказ от применения назальных деконгестантов или снижение кратности их использования.

К 21-му дню практически все пациенты полностью отказались от применения сосудосуживающих капель (в 92,7% случаев – 115 пациентов), 9 пациентов (7,3%) продолжали использовать α 2-адреномиметики, но в значительной мере снизили кратность их

¹ Инструкция к препарату Фринозол® ВЕРТЕКС АО (Россия), № ЛП-004440, от 2017-09-01. Режим доступа: <https://frinozol.ru/>.

² Инструкция к препарату Нозефрин® ВЕРТЕКС АО (Россия), № ЛП-003402, от 31.10.2016. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/nozefrin-74643>.

применения. К 21-му дню кратность применения сосудосуживающих при использовании комбинации препаратов составила $0,09 \pm 0,039$, в группе Фринозол® – $0,12 \pm 0,034$, а в группе Нозефрин® – $0,5 \pm 0,078$. Положительный эффект, который заключался в уменьшении выраженности симптомов медикаментозного ринита и соответственно потребности в использовании α_2 -адреномиметиков, при применении комбинации Фринозола® и Нозефрина® наступал несколько быстрее. Уже к 3-му дню лечения наблюдается статистически значимая разница. В группе использования Нозефрина® пациенты пользовались назальными деконгестантами $2,33 \pm 1,27$ раза в сутки, в группе сочетания указанных препаратов – $1,38 \pm 1,07$ раза, в группе с применением Фринозола® данный показатель составил $1,84 \pm 1,55$ ($p = 0,0146$).

Регресс симптомов в группах пациентов, применявших Фринозол® и комбинацию Фринозол® и Нозефрин®, наступал несколько быстрее. Так, после 1 дня лечения уменьшение заложенности носа отметили 7 (16,67%) пациентов, использовавших Фринозол®, и 8 (19%) пациентов, использовавших комбинацию Фринозол® и Нозефрин®, тогда как в группе применения Нозефрина® данный показатель составил только 2,5% (1 пациент). На 3-й день в 3 раза больше пациентов отметили снижение заложенности при

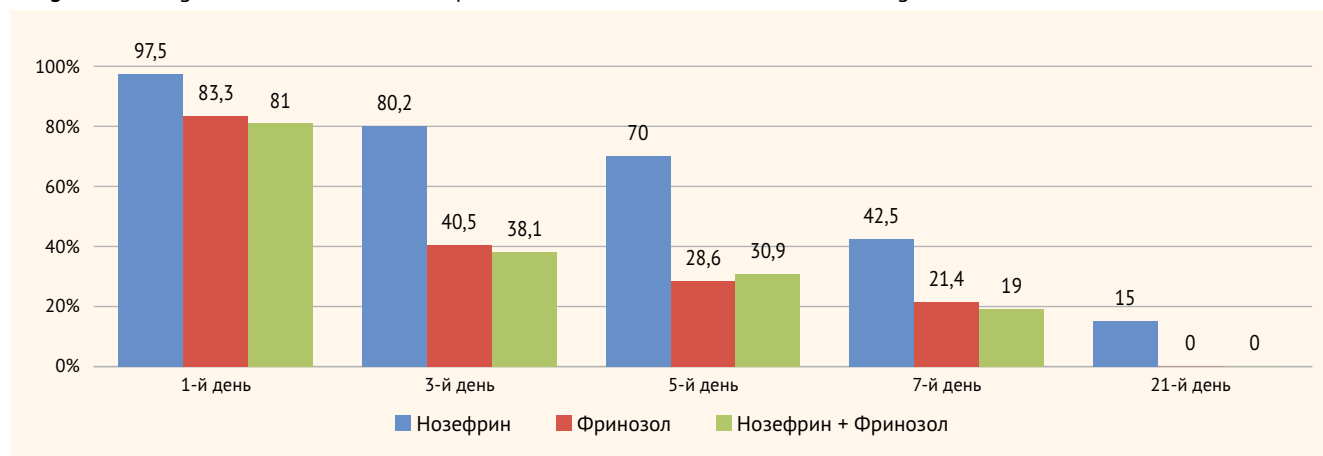
использовании Фринозола® (59,52% – 25 пациентов), по сравнению с группой, где лечение проводилось Нозефрином® (17,5% – 7 пациентов). После курса лечения заложенность носа сохранялась у 6 (15%) пациентов в группе применения Нозефрина®, а в группе использования Фринозола® такие пациенты отсутствовали. Динамика изменения носового дыхания на фоне лечения приведена на *рис. 1*.

При оценке таких показателей, как выделения из носа и чихание отмечается та же тенденция. При применении Фринозола® и комбинации Фринозол® и Нозефрин® регресс симптоматики в большинстве случаев наступает уже после 1-х суток лечения (*рис. 2 и 3*). Чихание сохранялось в 4,76% случаев (2 пациента), при применении Фринозола® – в 2,3% (1 пациент), а при применении комбинации препаратов все пациенты отметили отсутствие данного симптома (*рис. 3*).

В процессе исследования были подтверждены безопасность и хорошая переносимость Фринозола® и Нозефрина®. Пациенты всех групп исследования по окончании срока наблюдения через 21 день оценили переносимость препаратов достаточно высоко, статистически значимой разницы между группами не отмечалось. Средний балл в группе Фринозола® составил $9,19 \pm 0,99$,

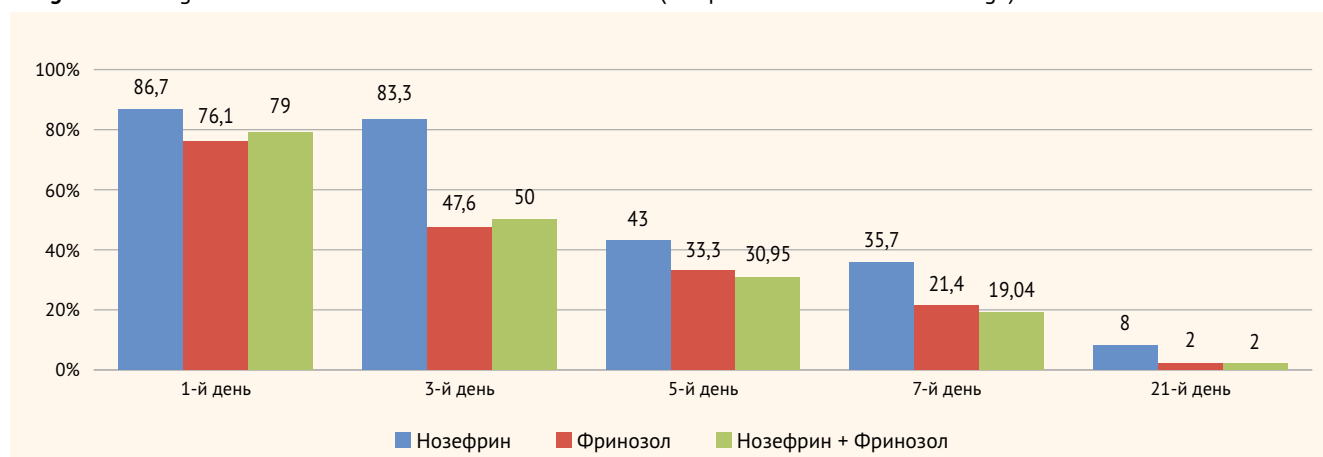
● **Рисунок 1.** Динамика назальной обструкции у пациентов с медикаментозным ринитом на фоне лечения

● **Figure 1.** Changes in nasal obstruction in patients with rhinitis medicamentosa during treatment

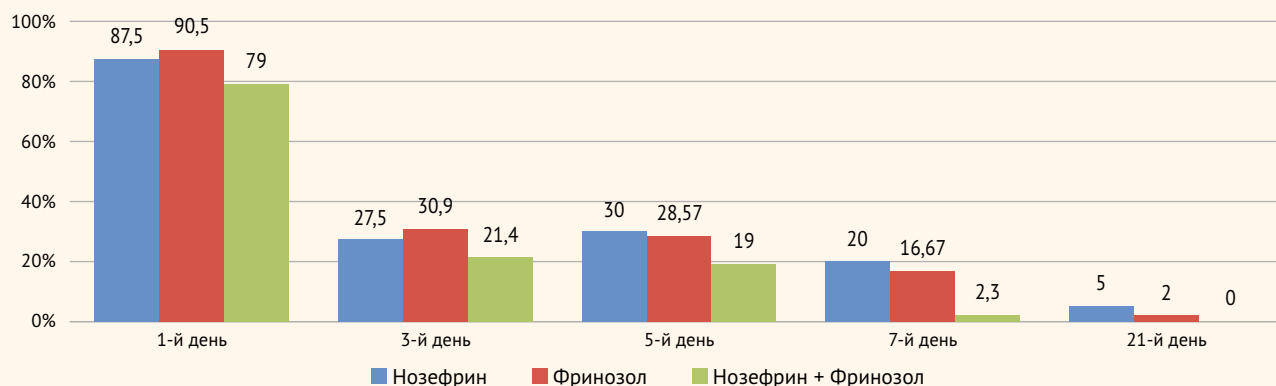


● **Рисунок 2.** Динамика экссудативных проявлений заболевания (жалобы на выделения из носа)

● **Figure 2.** Changes in exudative manifestations of the disease (complaints about nasal discharge)



● **Рисунок 3.** Динамика уменьшения чихания на фоне проведения терапии
 ● **Figure 3.** Changes in sneezing reduction in the course of the treatment



в группе Нозефрина® – $8,3 \pm 1,16$, а при использовании комбинации – $8,79 \pm 0,98$ ($p = 0,198$).

Наиболее распространенным нежелательным эффектом было ощущение сухости в полости носа на фоне лечения. При применении Фринозола® сухость отметил 1 (2,38%) пациент, а жжение беспокоило 2 (4,7%) больных. Несколько чаще явления дискомфорта отмечали пациенты при применении Нозефрина®. Так, ощущение сухости в полости носа возникло у 3 пациентов (7,5%), жжение – у 2 больных (5%), однако большинство пациентов периодически отмечали данные жалобы и до начала терапии. Все вышеуказанные нежелательные эффекты значительно уменьшались на фоне орошения слизистой оболочки полости носа изотоническими растворами морской воды.

Таким образом, применение Фринозола® и Нозефрина® при медикаментозном рините приводит к снижению выраженности клинических симптомов, а также уменьшению кратности приема сосудосуживающих препаратов. Регресс симптомов наступал быстрее при использовании Фринозола®, однако к 21-му дню терапии разницы в уменьшении выраженности клинической симптоматики в исследуемых группах не отмечалось.

Применение Нозефрина® через 2 недели позволило полностью отказаться от капель лишь в 11% случаев, но остальные пациенты в значительной степени снизили кратность приема деконгестантов. При использовании Фринозола® 19 (45%) пациентов ушли от применения сосудосуживающих лекарств, однако эффект оказался недостаточно стойким. Через 1 месяц 12 человек вновь начали использовать деконгестанты. Комбинация Фринозол® / Нозефрин® оказалась более эффективна.

Отказ от деконгестантов наблюдался в 59% случаев (25 пациентов), к применению сосудосуживающих препаратов вернулись 5 человек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известные хирургические и консервативные методы лечения не всегда эффективны, нередко через некоторое время возникает рецидив заболевания. Однако консервативное лечение, а именно использование интраназальных глюкокортикостероидов и топических антигистаминных препаратов, позволяет в значительной мере снизить кратность употребления назальных деконгестантов и в 92,7% случаев совсем отказаться от их применения. Лечение при этом может быть достаточно длительным. В некоторых случаях могут потребоваться дополнительные курсы консервативной терапии. По результатам исследования можно утверждать, что Фринозол® и Нозефрин® могут быть рекомендованы в качестве терапии медикаментозного ринита. Ввиду отсроченного начала действия ГКС, предпочтительно использовать препараты в комбинации для быстрого купирования симптомов. Схема терапии, которая использовалась в исследовании Фринозол® (по 2 впрыскивания в обе половины носа 3 раза в день в течение 7 дней) и через 10–15 минут Нозефрин® в течение 21 дня по 2 впрыскивания в обе половины носа 1 раз в день, может быть использована при лечении медикаментозного ринита.



Поступила / Received 07.03.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 21.03.2023
 Принята в печать / Accepted 21.03.2023

Список литературы / References

1. Keeler J., Most S.P. Measuring Nasal Obstruction. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 24(3):315–322. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2016.03.008>.
2. Moore M., Eccles R. Normal nasal patency: problems in obtaining standard reference values for the surgeon. *J Laryngol Otol.* 2012;126(06):563–569. <https://doi.org/10.1017/s002221511200045x>.
3. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. *Клиническая ринология*. М.: МИА; 2006. 560 с. Режим доступа: <https://www.knidky.ru/otorinolaringologiya/klinicheskaya-rinologiya/>. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. *Clinical rhinology*. Moscow: MIA; 2006. 560 p.
4. Lindemann J., Keck T., Wiesmiller K., Sander B., Brambs H.-J., Rettinger G., Pless D. A numerical simulation of intranasal air temperature during inspiration. *Laryngoscope.* 2004;114(6):1037–1041. <https://doi.org/10.1097/00005537-200406000-00015>.
5. Smith D.H., Brook C.D., Virani S., Platt M.P. The inferior turbinate: An autonomic organ. *Am J Otolaryngol.* 2018;39(6):771–775. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.08.009>.

(In Russ.) Available at: <https://www.knidky.ru/otorinolaringologiya/klinicheskaya-rinologiya/>.

6. Keyhani K., Scherer P.W., Mozell M.M. Numerical simulation of airflow in the human nasal cavity. *J Biomech Eng.* 1995;117(4):429–441. <https://doi.org/10.1115/1.2794204>.
7. Гюсан А.О., Гюсан С.А. Анализ причин назальной обструкции и эффективности применения некоторых хирургических вмешательств для ее устранения. *Российская ринология.* 2021;29(1):5–11. <https://doi.org/10.17116/rosrino2021290115>.
Gyusan A.O., Gyusan S.A. Analysis of causes of nasal obstruction and the effectiveness of some surgical interventions for its elimination. *Russian Rhinology.* 2021;29(1):5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino2021290115>.
8. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Изотова Г.Н., Архангельская И.И. Синдром назальной обструкции: алгоритм диагностики и терапии у детей и взрослых. *Медицинский совет.* 2016;(6):8–11. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-8-11>.
Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Ivoylov A.Y., Izotova G.N., Arkhangel'skaya I.I. Nasal congestion: algorithm for the diagnosis and treatment in children and adults. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(6):8–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-8-11>.
9. Smith M.M., Ishman S.L. Pediatric Nasal Obstruction. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(5):971–985. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.05.005>.
10. Радиг Е.Ю., Злобина Н.В. Назальная обструкция: причины и способы лечения. *РМЖ.* 2017;(5):340–344. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Nazalnaya_obstrukciya_prichiny_i_sposoby_lecheniya/.
Radzig E.Yu., Zlobina N.V. Nasal obstruction: causes and methods of treatment. *RMJ.* 2017;(5):340–344. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Nazalnaya_obstrukciya_prichiny_i_sposoby_lecheniya/.
11. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., Agache I., Akdis C., Bachert C. et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2017;72(11):1657–1665. <https://doi.org/10.1111/all.13200>.
12. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В., Перфилова И.А., Удовиченко Е.Н., Скучаева Л.В., Михайлова И.Э. Многоликий ринит: современный взгляд на диагностику и алгоритм лечения. *Лечащий врач.* 2018;(4):7. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/04/15436957>.
Astafieva N.G., Kobzev D.Yu., Gamova I.V., Perfilova I.A., Udovichenko E.N., Skuchaeva L.V., Michailova I.E. Many-sided rhinitis: current approach to diagnosis and treatment algorithm. *Lechaschi Vrach.* 2018;(4):7. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/04/15436957>.
13. Носуля Е.В. Медикаментозный ринит. *Вестник оториноларингологии.* 2017;82(3):84–90. <https://doi.org/10.17116/otorino201782384-90>.
Nosulya E.V. Medically-induced rhinitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2017;82(3):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201782384-90>.
14. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Лекарственно-индуцированный ринит. *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(3):75–82. <https://doi.org/10.17116/otorino20208503175>.
Ostroumova O.D., Shikh E.V., Rebroya E.V., Ryzanova A.Yu. Rhinitis medicamentosa. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2020;85(3):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208503175>.
15. Doshi J. Rhinitis medicamentosa: what an otolaryngologist needs to know. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;266(5):623–625. <https://doi.org/10.1007/s00405-008-0896-1>.
16. Zucker S.M., Barton B.M., McCoul E.D. Management of Rhinitis Medicamentosa: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(3):429–438. <https://doi.org/10.1177/0194599818807891>.
17. Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Мусаев К.М., Карасов А.Б. Медикаментозный ринит – предотвратимое заболевание. *Медицинский совет.* 2019;(20):27–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-27-30>.
Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Musayev K.M., Karasov A.B. Rhinitis medicamentosa – preventable disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(20):27–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-27-30>.
18. Graf P. Rhinitis Medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treat Respir Med.* 2005;4(1):21–29. <https://doi.org/10.2165/00151829-200504010-00003>.
19. Alromaih S., Alsagaf L., Aloraini N., Alrasheed A., Alroqi A., Aloulah M. et al. Drug-Induced Rhinitis: Narrative Review. *Ear Nose Throat J.* 2022;1455613221141214. <https://doi.org/10.1177/01455613221141214>.
20. Mortuaire G., de Gabory L., François M., Massé G., Bloch F., Brion N., Serrano E. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: Nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130(3):137–144. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2012.09.005>.
21. Конорев М.Р., Крапивко И.И., Соболенко Т.М., Акулёнок А.В., Курлюк О.В., Дорожкина О.П. Ринит как проявление нежелательного действия лекарственных средств. *Вестник фармации.* 2019;(1):71–79. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rinit-kak-proyavlenie-nezhelatel'nogo-deystviya-lekarstvennyh-sredstv>.
Konorev M.R., Krapivko I.I., Sobolenko T.M., Akulenok A.V., Kurlyuk O.V., Dorozhkina O.P. Rhinitis as manifestation of the drug adverse reaction. *Vestnik Farmatsii.* 2019;(1):71–79. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rinit-kak-proyavlenie-nezhelatel'nogo-deystviya-lekarstvennyh-sredstv>.
22. Lockey R. Rhinitis medicamentosa and the stuffy nose. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(5):1017–1018. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.06.018>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Никифорова Г.Н.**
 Концепция и дизайн исследования – **Свиштушкин В.М.**
 Написание текста – **Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Золотова А.В.**
 Сбор и обработка материала – **Шевчик Е.А., Золотова А.В.**
 Обзор литературы – **Золотова А.В., Миронова А.Р.**
 Перевод на английский язык – **Миронова А.Р.**
 Анализ материала – **Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Золотова А.В.**
 Статистическая обработка – **Шевчик Е.А.**
 Редактирование – **Никифорова Г.Н.**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Свиштушкин В.М.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Galina N. Nikiforova**
 Study concept and design – **Valery M. Svistushkin**
 Text development – **Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik, Anna V. Zolotova**
 Collection and processing of material – **Elena A. Shevchik, Anna V. Zolotova**
 Literature review – **Anna V. Zolotova, Anna R. Mironova**
 Translation into English – **Anna R. Mironova**
 Material analysis – **Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik, Anna V. Zolotova**
 Statistical processing – **Elena A. Shevchik**
 Editing – **Galina N. Nikiforova**
 Approval of the final version of the article – **Valery M. Svistushkin**

Информация об авторах:

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

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. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; gn_nik_63@mail.ru

Шевчик Елена Александровна, 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. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; elena.shevchik@gmail.com

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. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; zolotova.anna.vl@gmail.com

Миронова Анна Руслановна, студент Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; mironovaana567@gmail.com

Information about the authors:

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

Galina N. Nikiforova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; gn_nik_63@mail.ru

Elena A. Shevchik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; elena.shevchik@gmail.com

Anna V. Zolotova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; zolotova.anna.vl@gmail.com

Anna R. Mironova, Student of the Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; mironovaana567@gmail.com

Оценка условий труда и риски, обусловленные пандемией COVID-19: результаты онлайн-опроса персонала медицинских организаций

А.А. Корнеев^{1✉}, korneyenkov@gmail.com, П.А. Овчинников², Е.Э. Вяземская¹, В.В. Дворянчиков¹, С.В. Рязанцев¹, Ю.К. Янов³, И.В. Фанта¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

² 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого; 143409, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Светлая, д. 11

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. В условиях пандемии врачи и другой работающий вместе с ними персонал входят в число тех, кто подвергается ежедневному риску заражения.

Цель. Определить аспекты пандемии COVID-19, значимые для работников системы здравоохранения.

Материалы и методы. Проведен онлайн-опрос среди работников организаций здравоохранения. В исследование включены 269 чел., анализ проводился в программной среде R. В первую группу входили медицинские сотрудники, имевшие непосредственный контакт с больными COVID-19; вторая группа – работники, контакт которых с инфицированными не был зафиксирован.

Результаты и обсуждение. Результаты опроса анализировались как по выборке в целом, так и по группам. В опросе 84,8% респондентов выразили обеспокоенность пандемией, а среди контактирующих беспокойство было в 3 раза чаще, чем среди не контактирующих (ОШ 3,07 [1,14; 10,43]). Свою информированность о SARS-CoV-2 респонденты оценивали высоко: группа контактирующих была более уверена в полноте доводимой информации, чем не контактирующих. Готовность клиник к пандемии оценивалась невысоко. Высокий риск заражения на рабочих местах ощущали контактирующие – 84%, не контактирующие – 71%. Более выраженный недостаток средств защиты ощущали респонденты из группы контактирующих работников. Самоограничение социальных контактов не стало популярной и статистически значимой мерой: медработники ограничивали свои контакты в 37,9% случаев, среди них контактирующих – 55,4%, не контактирующих – 44,6%. Было предложено оценить, что вызывает беспокойство: риск изоляции от семьи и социального окружения отметили 76,2% опрошенных; страх перед опасностью самой болезни – 36,2%; последствия собственного заражения для благополучия семьи и профессиональной деятельности, а также общества в целом – 34,8%; риск заразить членов семьи – 33,0%.

Заключение. Данные исследования могут оказать существенное влияние при планировании медицинской помощи для отражения будущих угроз подобного рода.

Ключевые слова: COVID-19, эпидемия, поведение медицинских работников, субъективная оценка, кросс-секционный опрос

Для цитирования: Корнеев А.А., Овчинников П.А., Вяземская Е.Э., Дворянчиков В.В., Рязанцев С.В., Янов Ю.К., Фанта И.В. Оценка условий труда и риски, обусловленные пандемией COVID-19: результаты онлайн-опроса персонала медицинских организаций. *Медицинский совет.* 2023;17(7):160–169. <https://doi.org/10.21518/ms2023-071>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of working conditions and risks caused by the COVID-19 pandemic: results of an online survey of personnel of medical organizations

Aleksei A. Korneenkov^{1✉}, korneyenkov@gmail.com, Pavel A. Ovchinnikov², Elena E. Vyazemskaya¹, Vladimir V. Dvoryanchikov¹, Sergey V. Ryzantsev¹, Yuri K. Yanov³, Ivan V. Fanta¹

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

² 3rd Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 11, Svetlaya St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143409, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. In a pandemic, doctors and other staff working alongside them are among those at risk of infection on a daily basis.

Aim. To identify aspects of the COVID-19 pandemic that are relevant to healthcare workers.

Materials and methods. An online survey was conducted among employees of healthcare organizations. The study included 269 people, the analysis was carried out in the R software environment. The first group included medical workers who had direct contact with patients with COVID-19; the second group – workers whose contact with the infected was not recorded.

Results and discussion. The results of the survey were analyzed both for the sample as a whole and for groups. In the survey, 84.8% of respondents expressed concern about the pandemic, and among contacts, anxiety was 3 times more common than among non-contacts (OR = 3.07 [1.14; 10.43]). Respondents rated their awareness of SARS-CoV-2 highly: the contact group was more confident in the completeness of the information provided than the non-contact group. The preparedness of clinics for a pandemic was not highly rated. Contact persons – 84%, non-contact persons – 71% felt a high risk of infection at the workplace. A more pronounced lack of protective equipment was felt by respondents from the group of contact workers. Self-restriction of social contacts did not become a popular and statistically significant measure: health workers limited their contacts in 37.9% of cases, among them contacting – 55.4%, non-contacting – 44.6%. In the survey, it was proposed to assess what causes concern: the risk of isolation from the family and social environment was noted by 76.2% of respondents; fear of the danger of the disease itself – 36.2%; the consequences of one's own infection for the well-being of the family and professional activities, as well as society as a whole – 34.8%; the risk of infecting family members and relatives is 33.0%.

Conclusions. These studies can provide significant assistance in planning health care to repel future threats of a similar nature.

Keywords: COVID-19, epidemic, the behavior of medical workers, subjective assessment, cross-sectional survey

For citation: Korneenkov A.A., Ovchinnikov P.A., Vyazemskaya E.E., Dvoryanchikov V.V., Ryazanatsev S.V., Yanov Yu.K., Fanta I.V. Assessment of working conditions and risks caused by the COVID-19 pandemic: results of an online survey of personnel of medical organizations. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):160–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-071>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 теряет свою остроту и актуальность, приоритет в повестке дня и все меньше привлекает внимание организаторов здравоохранения, эпидемиологов и врачей-специалистов. Она показала, как стремительно может измениться потребность в медицинской помощи, среда, в которой она оказывается, как стабильность планового развития здравоохранения может в одночасье разрушиться и насколько уязвимыми для новых угроз могут оказаться и те, кому нужна медицинская помощь и те, кто ее оказывает.

Хотя в историческом плане эпидемии и пандемии происходят регулярно, новый опыт каждый раз добавляет свой особый кирпичик в стену крепости системы здравоохранения для будущих угроз. Как оказалось, несмотря на следование в своей деятельности сложившимся противоэпидемическим и санитарно-гигиеническим профессиональным стандартам, врачи-специалисты являются такими же и даже более уязвимыми для болезни, как и их пациенты. Они подвергаются психологическому стрессу не только из-за высокого риска собственного инфицирования, непосредственно оказывая помощь зараженным пациентам, но и попадают под влияние тревоги и опасений, косвенно связанных с пандемией [1, 2]. В настоящее время психический дистресс, связанный с пандемией COVID-19, привлекает значительное внимание различных специалистов в области психической сферы и широкой общественности [1, 2].

Связанные с пандемией стресс, депрессия, тревога, бессонница, эмоциональное выгорание оказывают существенное влияние на деятельность медицинских работников, ее эффективность и являются предметом исследований практически во всех странах мира [3–12]. Принимая во внимание наличие постоянного риска

заражения, которому подвергаются специалисты оториноларингологии, назначение исследований в данной области состоит в том, чтобы проанализировать аспекты пандемии COVID-19 и помочь в понимании степени их воздействия на медицинских работников. Это понимание, в свою очередь, позволит скорректировать критерии безопасных и оптимальных трудовых условий для сотрудников, поможет избежать перегрузки системы здравоохранения и собственно системы оториноларингологической помощи [13–18]. Указанные факторы дадут возможность обеспечить более эффективную системную готовность к будущим угрозам. Интерес к этим вопросам определил контекст настоящего исследования.

Цель исследования – проанализировать восприятие медицинскими работниками недостатка информации, своей защищенности в условиях медицинской организации, обеспокоенности угрозой и изменений в поведении, вызванных этим беспокойством.

В исследовании также проверялась *гипотеза*, что фактор непосредственного контакта медицинского работника с пациентами с COVID-19 (т. е. непосредственной угрозы) оказывает значимое влияние на различные аспекты восприятия угрозы и связанные с ним изменения в поведении.

Это исследование отличается от других, в которых акцент делается на анализе последствий пандемии для психического здоровья медицинских работников, появлении тревоги, депрессивных проявлений и т. п. Мы используем для анализа более общую медико-социальную информацию, в большинстве своем не носящую сугубо личного характера о здоровье, т. е. информацию, которой можно, а в некоторых случаях нужно поделиться с коллегами и использовать при организации и планировании системы медицинской помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В реализации исследования был выбран кросс-секционный (поперечный) дизайн, а основным источником информации являлся онлайн-опрос медицинских работников, связанных с оказанием оториноларингологической помощи. Опрос респондентов был ограничен по времени: период проведения опроса составлял 1 мес. (10 октября – 10 ноября 2021 г.), что позволяет считать проведенное исследование поперечным. Выборка состояла из сотрудников медицинских организаций, ежедневная работа которых заключалась в оказании непосредственной или опосредованной медицинской помощи людям, инфицированным COVID-19. Приглашение к участию в онлайн-опросе распространялось на адреса электронной почты медицинской ассоциации оториноларингологов и медицинских организаций Санкт-Петербурга. Респонденты имели возможность не давать согласие на использование данных своей анкеты в исследовании, отметив свое решение флажком в соответствующем поле анкеты. Данные таких анкет не были включены в исследование.

Опрос проводился на основе вопросов анкеты, которая уже использовалась для подобных целей при анализе пандемии COVID-19 в Японии [19] и еще ранее в Греции при исследовании пандемии гриппа H₁N₁ [20]. Учитывая достаточно общие вопросы этой анкеты, она может легко трансформироваться под условия других инфекций, несущих подобную степень угрозы.

С помощью Google Forms была создана анкета, состоящая из 34 вопросов, отражавших разные аспекты влияния COVID-19 на психологическое состояние сотрудника системы здравоохранения. Каждый вопрос в анкете обозначался заглавной латинской буквой Q (question) и соответствующим порядковым номером (например, Q16 – вопрос 16 в анкете). Респонденты были разделены на две группы по принципу наличия/отсутствия контакта с зараженными COVID-19 пациентами. Первую группу составили контактирующие специалисты медицинских организаций (КМР) – те, кто в рамках должностных инструкций был вынужден непосредственно контактировать с пациентами с подтвержденным диагнозом COVID-19. Во вторую группу респондентов вошли не контактирующие сотрудники (НКМР); эти медицинские сотрудники по своим должностным обязанностям не осуществляли непосредственный контакт с инфицированными COVID-19, но при этом не исключали такого контакта в будущем. Разделение респондентов на группы осуществлялось по результату их ответа на вопрос 34: «Вы в настоящее время осуществляете уход за пациентами с COVID-19?» Сотрудники, выбравшие вариант ответа а – «В настоящее время я делаю это регулярно», были отнесены к группе КМР. Если же в качестве ответа на данный вопрос респондент выбирал остальные варианты ответа: б – «Я ожидаю заниматься в ближайшем будущем», с – «Я считаю маловероятным, что буду заниматься в будущем», d – «Я не ожидаю, что буду заниматься в будущем», то зачислялся в группу НКМР.

Первая часть опроса имела цель собрать данные о половозрастных характеристиках респондента, месте жительства и о том, с кем проживает работник, о роде его занятий, рабочем подразделении, описании опыта работы с COVID-19, типе медицинской организации оториноларингологического профиля, длительности практики.

Вторая часть опроса была посвящена следующим трем разделам.

В первом разделе содержались вопросы для исследования беспокойства и переживаний медицинских сотрудников, степени выраженности их тревоги, содержания забот и опасений, обеспокоенности по поводу возможности инфицирования SARS-CoV-2. Также в данном разделе изучалось наличие в медицинских учреждениях, в которых работали участники опроса, средств индивидуальной защиты (СИЗ) [21].

Второй раздел исследования был посвящен изучению субъективных представлений участников опроса о необходимости информации о COVID-19 и того, насколько она доступна сотрудникам системы здравоохранения. Респондентам предлагалось оценить достаточность необходимой информации о различных аспектах коронавирусной инфекции: какими симптомами проявляется заболевание, каковы способы лечения и профилактики COVID-19, каким образом происходит заражение и распространение данной болезни. Внимание также уделялось исследованию того, насколько медицинские учреждения обеспечили своих сотрудников необходимой информацией о коронавирусной инфекции, а также какое количество информации об инфекции SARS-CoV-2, по мнению принимающих участие в опросе медицинских работников, было бы предпочтительным для них [22].

Третий раздел опроса был необходим для исследования поведения медицинских работников в связи с пандемией COVID-19. Выявлялись особенности в поведении сотрудников, причиной которых стала пандемия, в том числе намеренное уклонение от работы и снижение количества социальных контактов [23].

Большая часть вопросов анкеты предоставляла испытуемым выбор из двух вариантов ответа – да или нет. Часть вопросов оценивалась по шкале Ликерта (Лайкерта), где ответу присваивалось от 1 до 9 баллов: 1 балл соответствовал варианту ответа «очень низко» (либо «очень мало», «категорически не согласен»), а ответ «очень высоко» (либо «полностью согласен», «очень много») оценивался в 9 баллов. Если вопрос предполагал несколько вариантов ответа, каждый из них также оценивался либо балльной шкалой, либо дихотомией.

Статистический анализ проводился по ответам всех опрошенных в совокупности, а затем по отдельным группам КМР и НКМР. Результаты для непрерывных переменных в зависимости от распределения данных представлялись как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) с межквартильным размахом (IQR). Ответы, оцененные по шкале Ликерта, были проанализированы в качестве числовых переменных. Для оценки статистических различий между ответами респондентов групп КМР и НКМР был использован

W-критерий рангового теста Уилкоксона для данных по шкале Ликерта и ненормально распределенных данных. Категориальные переменные проходили сравнение с помощью использования критерия χ^2 . Ассоциация между дихотомичными переменными оценивалась показателем отношения шансов (ОШ), и при условии, что доверительный интервал ОШ включал в себя 1, ассоциация оценивалась как статистически незначимая [24].

Критическое значение ошибки первого рода было установлено на уровне $\alpha = 0,05$, р-значения меньше 0,05 учитывались в качестве статистически значимых. Для анализа данных был использован язык R версии 4.0.3 в среде RStudio V. 1.3.1093 (The R Foundation for Statistical Computing), включая использование описанных в работах методик [25–30].

Всего в опросе зарегистрированы 282 респондента, 13 из них не дали своего согласия на использование результатов в исследовании, поэтому не вошли в состав анализируемого материала и статистическую обработку. Таким образом, в аналитическую когорту вошли 269 участников исследования. Анкета также содержала вопросы общего характера, включая вопросы для сбора материала о возрасте и половой принадлежности опрошиваемых сотрудников, наличии или отсутствии у них детей, месте жительства испытуемых, а также касающиеся работы в системе здравоохранения.

Подавляющее большинство среди участников, прошедших опрос, проживали в Санкт-Петербурге – такой ответ дали 75,9% респондентов; 3,5% опрошенных сотрудников проживают в Москве, 2,1% – в Ростовской области. Оставшиеся ответы распределились следующим образом: на Воронежскую и Нижегородскую область пришлось 1,8 и 1,4% опрошенных соответственно; Ставропольский край – 1,4%; в Красноярском крае, Мурманской и Челябинской области проживает 1,1% опрошенных сотрудников; в Башкортостане, Карачаево-Черкессии и Кировской области – 0,7% респондентов.

Принимая во внимание разнообразную номенклатуру должностей сотрудников системы здравоохранения, респонденты были распределены в типовые группы по должностям (таблица). Распределение проводилось субъективно, учитывались особенности профессиональной деятельности участников опроса в условиях эпидемии коронавирусной инфекции. Большая часть опрошенных состояла из врачей амбулатории (28,7%) и стационара (22,7%). На долю административно-управленческого персонала пришлось 14,2% от общего количества респондентов. Доля медицинских сестер стационара составила 13,1%. Менее 5% составила каждая из остальных должностей в структуре опрошенных медицинских сотрудников.

При анализе ответов на вопросы общего характера был определен средний возраст участников исследования – $44,7 \pm 1,4$ года (Me 44 года, IQR 18). Доля женщин, принявших участие в опросе, составила 79,8% (74,7%; 84,1%), доля мужчин оказалась равной 20,2% (15,9%; 25,3%). 73,8% (68,3%; 78,5%) респондентов положительно ответили на вопрос о наличии детей, 26,2% (21,5%; 31,7%) детей не имеют. Совместно с членами семьи

● **Таблица.** Структура респондентов по должностям в медицинских организациях

● **Table.** Profile of respondents by position in healthcare organisations

Должность	Доля респондентов, %
Врач амбулатории (поликлиники)	28,7
Врач стационара	22,7
Административно-управленческий персонал	14,2
Медицинская сестра стационара	13,1
Научный сотрудник	4,3
Педагог (логопед, сурдопедагог и др.)	4,3
Младший медицинский персонал	3,5
Медицинская сестра амбулатории (поликлиники)	2,8
Радиолог	2,8
Сотрудник лаборатории	1,8
Провизор (фармацевт)	1,1
Инженерно-технический персонал	0,7

проживают 86,2% (81,7%; 89,7%) опрошенных сотрудников, отдельно от членов семьи живут 13,8% (10,3%; 18,3%).

Из числа опрошенных 63,1% (57,3%; 68,5%) имели контакт с инфицированными COVID-19 пациентами, 36,9% (31,5%; 42,7%) респондентов отметили отсутствие у них такого клинического опыта. На вопрос о длительности опыта работы в системе здравоохранения большая часть сотрудников (56,4%) выбрала вариант ответа «более 15 лет». Оставшаяся часть ответов распределилась практически в равных долях в интервале между 8 и 10% от всех опрошенных: вариант ответа «более 3 и менее 6 лет» выбрали 9,2% участников, по 8,9% приходится на варианты ответов «более 12 и менее 15 лет» и «более 6 и менее 9 лет», 8,5% респондентов выбрали ответ «более 9 и менее 12 лет», оставшиеся 8,2% отметили вариант «менее 3 лет».

На вопрос анкеты, касающийся наличия у испытуемых в настоящее время контакта с инфицированными COVID-19 пациентами, 26,2% участвующих в исследовании сотрудников ответили, что имеют такой контакт постоянно, 36,5% не ожидают, что будут заниматься этим в будущем, 30,5% считают такую возможность маловероятной, 6,7% респондентов выбрали ответ, что такая возможность видится им в перспективе достаточно вероятной. Таким образом, ответ на данный вопрос анкеты был использован для того, чтобы разделить респондентов на две исследуемые группы: группу КМР – 26,2% [21,5%; 31,7%] от общего числа испытуемых и группу НКМР – 73,8% [68,3%; 78,5%].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка осведомленности и владения информацией о COVID-19 среди сотрудников системы здравоохранения

Для того чтобы определить, в условиях какой степени неопределенности вынуждены работать сотрудники медицинских учреждений, а также выяснить общую степень

полноты информации о новой коронавирусной инфекции, были проанализированы ответы респондентов на следующие три вопроса. Первый из них показывал, в какой степени участники опроса владеют информацией о COVID-19 (вопрос 15). Данный вопрос разделялся, в свою очередь, на 4 части-подвопроса, оцениваемые по шкале Ликерта. Каждый подвопрос определял степень владения испытуемым информацией о различных аспектах коронавирусной инфекции. Подвопрос Q15.1 касался знания участником исследования симптомов заболевания, подвопрос Q15.2 предназначался для определения степени информированности о методах лечения. В подвопросе Q15.3 изучалось владение испытуемым информацией о возможных путях заражения SARS-CoV-2, а в подвопросе Q15.4 – осведомленность о мерах предосторожности и профилактики в условиях пандемии COVID-19. Предлагаемые варианты ответа оценивались баллами от 1 до 9, где 1 баллу соответствует ответ «совершенно не согласен», а 9 баллам – «полностью согласен». На рис. 1 изображена диаграмма, в которой отражены относительные доли ответов в обеих исследуемых группах.

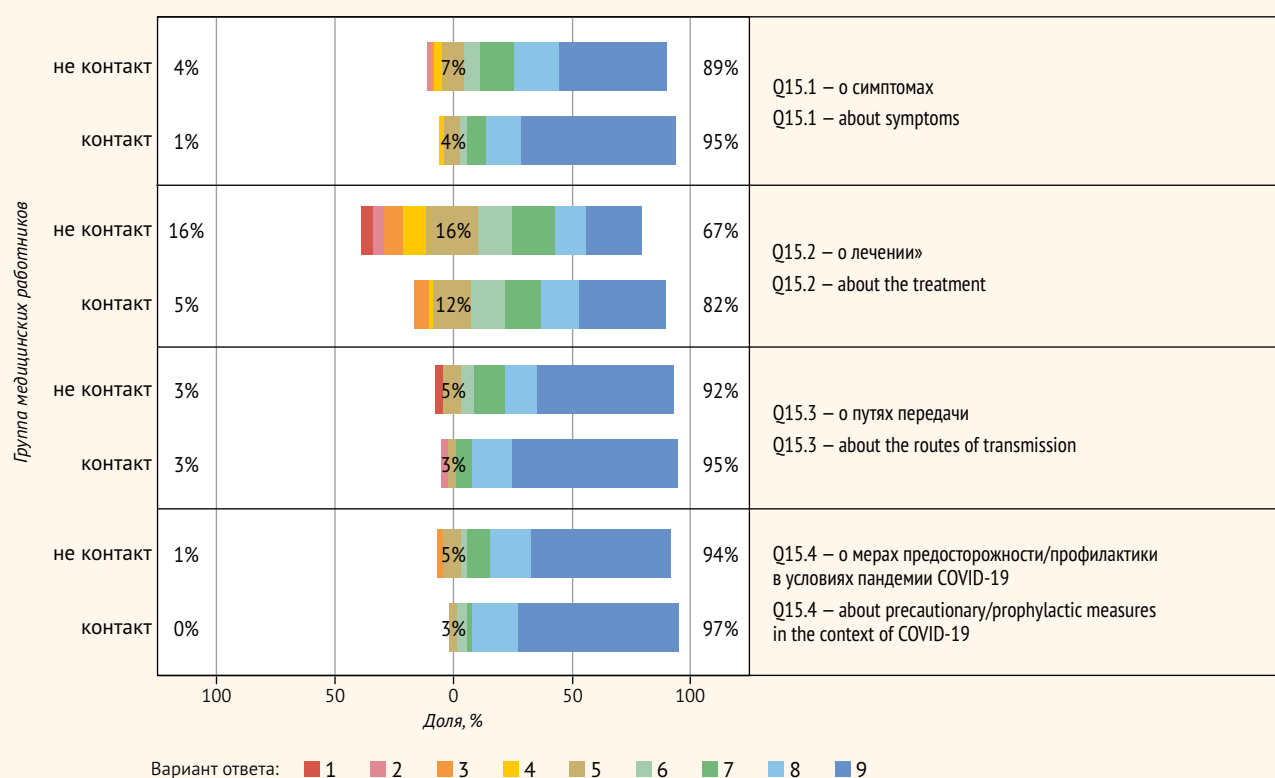
Ответы респондентов из группы контактирующих отмечены на диаграмме «контакт», не контактирующих – «не контакт».

Следующий из 4 вопросов по оценке у испытуемых уровня владения информацией о коронавирусной инфекции посвящался изучению вопроса о том, возникает ли у медицинских работников потребность в предоставлении им дополнительной информации о заболевании

COVID-19. В результате потребность в предоставлении большей полноты информации оказалась высокого уровня вариабельности. Обе группы испытуемых охарактеризовали информированность положительно, большинство медицинских работников высказались о том, что имеют в своем распоряжении всю необходимую информацию о COVID-19. Примечательно, что респонденты из группы КМР продемонстрировали более высокий уровень уверенности в обладании всей нужной информацией относительно симптомов COVID-19, особенностей лечения, а также путей заражения инфекцией ($p < 0,05$). Степень информированности о мерах предотвращения заражения в обеих группах медицинских сотрудников оказалась одинаковой: статистически значимых различий в результатах обнаружено не было ($p > 0,05$).

Из числа опрошенных 33% испытывают потребность в знании максимальных подробностей об особенностях коронавирусной инфекции, в то время как 25,2% участников опроса указали на отсутствие необходимости в предоставлении информации о каких-либо дополнительных деталях, касающихся особенностей заболевания, сверх той информации, которая является необходимой и достаточной. В ходе анализа различий между ответами двух групп испытуемых с использованием критерия χ^2 были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) долей разных вариантов ответов ($\chi^2 = 15,15$, $df = 4$, $p\text{-value} = 0,004399$). Респонденты из группы НКМР указали на меньшую потребность в получении дополнительной информации о COVID-19.

Рисунок 1. Диаграмма ответов респондентов на вопрос Q15 «Я считаю, что получил следующую информацию в полной мере»
Figure 1. Chart of respondents' answers to question Q15 "I believe that I received the following information in full"



При оценке роли медицинского учреждения в обеспечении сотрудников информацией о работе в условиях пандемии COVID-19 опрошенные ответили по-разному. Группа НКМР более, чем группа КМР, согласна с тем, что их медицинские учреждения предоставили сотрудникам четкую информацию о коронавирусной инфекции (88 против 80% соответственно). Тем не менее не были выявлены статистически значимые различия между ответами респондентов из разных групп медицинских работников; $p > 0,05$ ($W = 7416/5$, $p\text{-value} = 0,607$).

Оценка работы учреждения системы здравоохранения в условиях пандемии коронавирусной инфекции

Ниже представлена диаграмма (рис. 2), на которой изображено соотношение ответов респондентов на вопросы Q18, Q19, Q20 и Q33. Эти вопросы использовались для анализа работы медицинских учреждений, в которых опрашиваемые сотрудники осуществляли свою профессиональную деятельность.

Ответы на данные вопросы оценивались по шкале Ликерта от варианта ответа «совершенно не согласен», которому присваивался 1 балл, до варианта «полностью согласен», которому соответствовало 9 баллов.

Ответы респондентов из группы контактирующих отмечены на диаграмме «контакт», не контактирующих – «не контакт».

Респонденты из группы КМР оценили готовность палат и отделений своих учреждений несколько ниже (58%), чем испытуемые из группы НКМР (62%). Тем не менее статистически существенная разница между

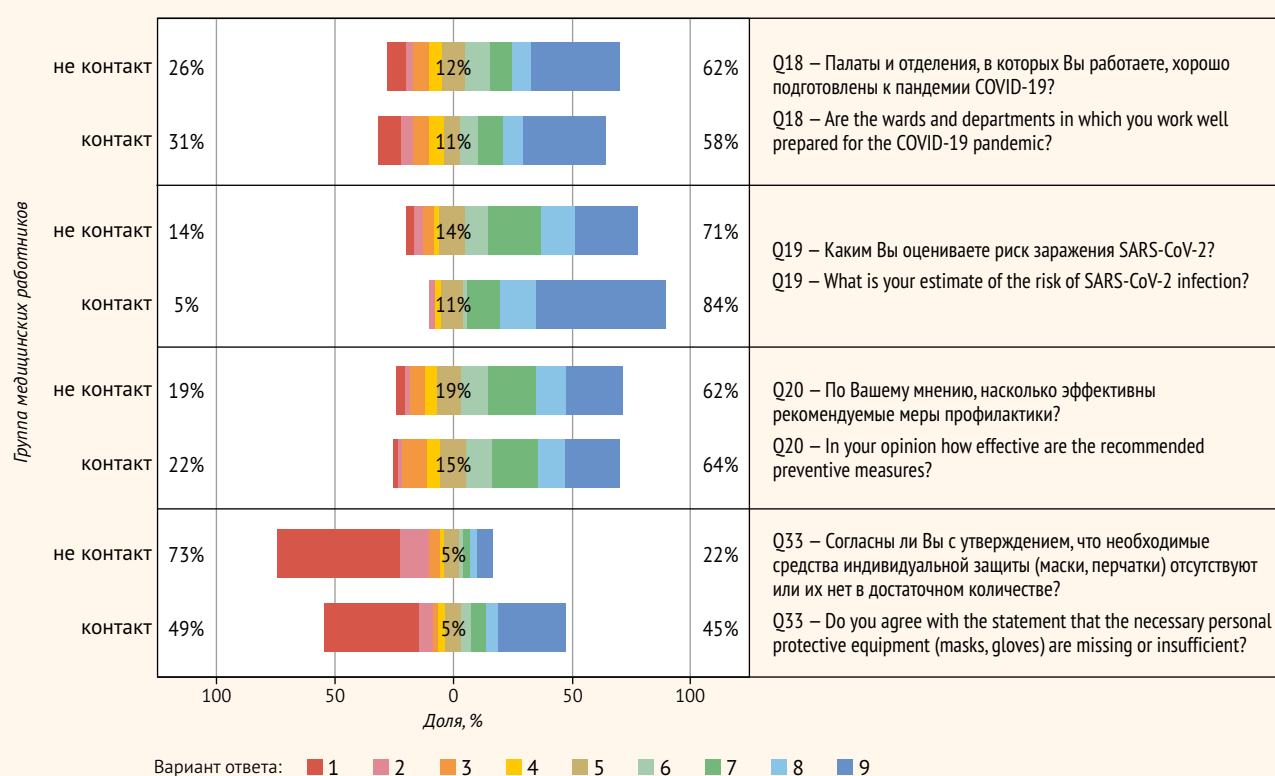
ответами двух исследуемых групп обнаружена не была. Участники опроса из обеих групп медицинских работников ответили на вопрос об эффективности рекомендуемых профилактических мер сходным образом.

На вопрос о том, достаточно или недостаточно СИЗ в медицинских учреждениях, ответы разделились следующим образом. Большая часть опрошенных оценила количество масок и перчаток в учреждениях здравоохранения как достаточное. При этом такой ответ дали 73% респондентов из группы НКМР, в то время как в группе КМР сходным образом ответили только 49%. Следовательно, НКМР склонны более положительно оценивать достаточность количества СИЗ в медицинской организации. По 5% респондентов из каждой исследуемой группы дали среднюю оценку укомплектованности своих организаций масками и перчатками. Значительная часть опрошенных из группы КМР (45%) высказалась об отсутствии необходимого количества средств защиты, в то время как респондентов из группы НКМР, придерживавшихся аналогичной точки зрения, оказалось значительно меньше (22%).

Чтобы проверить гипотезу о том, что средний балл ответов на данные 4 вопроса в обеих изучаемых группах окажется равным, потребовалось применить двухвыборочный тест Уилкоксона. В ходе анализа был сделан вывод, согласно которому медицинские сотрудники из группы КМР оценивают риск заразиться коронавирусной инфекцией статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем НКМР.

Анализируя в совокупности обе группы медицинских сотрудников, участвовавших в опросе, можно сделать

Рисунок 2. Оценка удовлетворенности сотрудников организацией их работы
Figure 2. Evaluation of employee satisfaction with the organization of their work



следующий вывод: большинство работников считают палаты и отделения своих медицинских учреждений подготовленными к пандемии коронавирусной инфекции, высоко оценивают риск заражения, дают утвердительные ответы на вопрос об эффективности проводимых профилактических мероприятий и оценивают количество имеющихся в медицинских учреждениях СИЗ (перчаток и масок) как достаточное.

Оценка обеспокоенности пандемией COVID-19

Анализ ответов опрошенных показал, что подавляющее большинство медицинских работников тревожатся по поводу пандемии коронавирусной инфекции: это 84,8% опрошенных. Только 15,2% от общего числа респондентов указали на отсутствие у них обеспокоенности пандемией. В ходе исследования выявлена статистически значимая зависимость ($p < 0,05$) между имеющейся тревогой по поводу пандемии COVID-19 и наличием у медицинского сотрудника факта контакта с инфицированными пациентами. Вероятность положительного ответа на вопрос о том, есть ли у респондента беспокойство по поводу пандемии, оказалась в 3 раза больше у участников исследования из группы КМР, а у опрошенных из группы НКМР, соответственно, в 3 раза меньше (ОШ 3,07 [1,14; 10,43]). Обе группы испытуемых демонстрировали разный уровень беспокойства. Как высокую степень беспокойства оценили 77% медицинских работников из группы КМР, в то время как доля давших аналогичный ответ в группе НКМР составила 63%. 12% КМР и 19% НКМР указали на низкую степень беспокойства. Среди респондентов из групп КМР и НКМР 12 и 18% соответственно указали на неуверенность при оценке интенсивности своих переживаний по поводу пандемии COVID-19.

При анализе факторов, которые респонденты обеих групп отметили как вызывающие беспокойство, не было выявлено статистически значимых различий между ответами медицинских работников ($p > 0,05$). Изучая распределение ответов по этим пунктам, можно сделать вывод, что менее всего испытуемых беспокоит опасность заражения членов семьи и родственников (33,0%). Следующий по частоте фактор, вызывающий у участников опроса тревогу, заключается в последствиях пандемии, которые скажутся на благополучии семьи, их профессиональной деятельности и состоянии общества в целом (34,8%). Несколько выше по уровню вызываемого беспокойства оказался страх перед опасностью самого заболевания и его возможными последствиями в виде различных осложнений и имеющейся вероятности летального исхода (36,2%). Наибольшую тревогу у опрошенных медицинских работников вызывает изоляция от семьи и социального окружения (76,2%).

При оценке общей выборки не обнаружилось статистически значимых оснований ($p > 0,05$) для вывода о том, что медицинские сотрудники, считая окружающую обстановку на работе опасной, чаще ограничивали свои социальные контакты. Обе группы испытуемых ответили на вопрос об ограничении социальных контактов примерно одинаково. 53,2% участников исследования

ответили на вопрос положительно и 46,8% – отрицательно. При этом примечательно, что респонденты из группы КМР чаще давали утвердительный ответ на данный вопрос, чем отрицательный (63,5 против 36,5%) в сравнении с испытуемыми из группы НКМР (49,5 против 50,5%). Отсюда следует вывод, что КМР чаще ограничивают свои социальные контакты, чем НКМР.

Анализируя в совокупности ответы респондентов из обеих исследуемых групп, можно прийти к выводу, что большая часть медицинских сотрудников (62,1%) не старались изолироваться от своих родственников и друзей, к подобной мере предосторожности прибегли только 37,9% опрошенных. При изучении различий между ответами двух групп испытуемых выявлено, что среди опрошенных из группы КМР большая часть (55,4%) прибегла к мерам изоляции, не старались изолироваться от своего ближайшего окружения 44,6% респондентов группы КМР. Данный результат обнаруживает наличие статистически значимых различий в ответах между двумя исследуемыми группами, поскольку сотрудники из группы НКМР в большей степени не старались прибегнуть к изоляции, нежели осуществляли эту меру предосторожности (68,3 против 31,7%).

Изучение изменений в поведении медицинских работников, вызванных эпидемией коронавирусной инфекции, показало, что подавляющее большинство работников системы здравоохранения не пытались брать отпуск с целью защиты от возможного заражения: 95% от общего числа опрошенных, не бравших отпуск, против 5% респондентов, использовавших данную меру защиты. Участники опроса из группы КМР в 94,6% случаев не брали отпуск для предотвращения инфицирования, использовали подобную меру лишь 5,4%, в то время как в группе НКМР доля давших отрицательный ответ составила 95,2% против 4,8% тех респондентов, которые все же брали отпуск. Между тем статистически значимых различий в ответах между двумя исследуемыми группами сотрудников системы здравоохранения выявлено не было ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

Исследование показало, что индивидуальное восприятие различных аспектов работы в условиях пандемии у медицинских работников предсказуемо колебалось в широких пределах.

Информированность обо всех аспектах угрозы уменьшает неопределенность и эмоциональное напряжение. Большая часть опрошенных сотрудников системы здравоохранения отмечает обладание всей полнотой необходимой информации о различных сторонах коронавирусной инфекции. Как оказалось, КМР были более уверены в полноте доводимой информации, чем НКМР.

Оценка готовности медицинских организаций к пандемии в целом не была высокой. Немного более половины всех респондентов положительно оценивали подготовку палат и отделений к пандемии COVID-19: НКМР среди них было несколько больше (62%), чем КМР, которых оказалось 58%. Тем не менее статистически значимые различия

между двумя исследуемыми группами медицинских работников обнаружены не были. Респонденты из группы КМР острее ощущали на себе риски заражения коронавирусной инфекцией – их доля составила 84%, в то время как среди НКМР – 71%. Также более выраженный недостаток средств защиты ощущали респонденты из группы КМР, чем НКМР. На вопрос об эффективности рекомендуемых мер предотвращения заражения и распространения инфекции обе группы исследуемых медицинских сотрудников ответили сходным образом.

84,8% участников опроса из общей выборки продемонстрировали наличие у них обеспокоенности по поводу пандемии коронавирусной инфекции, и только у 15,2% опрошенных тревога в связи с этой ситуацией отсутствовала. В процессе анализа результатов исследования была выявлена статистически значимая зависимость ($p < 0,05$) между необходимостью осуществлять контакт с инфицированными пациентами и присутствием у медицинского работника беспокойства относительно пандемии. Среди респондентов из группы КМР вероятность получения положительного ответа на вопрос о наличии обеспокоенности оказался в 3 раза выше, чем у работников из второй исследуемой группы (ОШ 3,07 [1,14; 10,43]).

Среди всех имеющихся факторов наибольшую обеспокоенность у медицинских сотрудников вызывает необходимость в случае заражения COVID-19 изолироваться от членов семьи и ближайшего окружения: на это

указывает 76,2% от общего числа опрошенных сотрудников. 36,2% респондентов отметили у себя страх перед самым заболеванием, включающий тревогу по поводу возможных осложнений, в том числе необратимых, а также опасения из-за вероятности летального исхода. 34,8% участвовавших в исследовании сотрудников медицинских организаций испытывают беспокойство по поводу того, как заражение может отразиться на благополучии семьи, профессиональной деятельности и состоянии общества. 33,0% респондентов встревожены из-за имеющегося риска заражения семьи и родственников. КМР чаще ограничивали социальные контакты, чем НКМР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенному исследованию, можно заключить, что его результаты позволили прояснить многие аспекты влияния пандемии COVID-19 на медицинских работников, а также расширили представления о психологическом воздействии угрозы инфицирования SARS-CoV-2. Это может оказать существенное влияние при планировании медицинской помощи для отражения будущих угроз подобного рода, которые, к сожалению, обязательно появятся.



Поступила / Received 15.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2023

Принята в печать / Accepted 17.03.2023

Список литературы / References

1. Tan B.Y.Q., Chew N.W.S., Lee G.K.H., Jing M., Goh Y., Yeo L.L.L. et al. Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):317–320. <https://doi.org/10.7326/m20-1083>.
2. Lai J., Ma S., Wang Y., Cai Z., Hu J., Wei N. et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(3):e203976. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>.
3. Mosolova E., Sosin D., Mosolov S. Stress, anxiety, depression and burnout in frontline healthcare workers during two peaks of COVID-19 pandemic in Russia. *Psychiatry Res.* 2021;306:114226. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114226>.
4. Lasalvia A., Bodini L., Amadeo F., Porru S., Carta A., Poli R., Bonetto C. The Sustained Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers One Year after the Outbreak-A Repeated Cross-Sectional Survey in a Tertiary Hospital of North-East Italy. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(24):13374. <https://doi.org/10.3390/ijerph182413374>.
5. Akova I., Kiliç E., Özdemir M.E. Prevalence of Burnout, Depression, Anxiety, Stress, and Hopelessness Among Healthcare Workers in COVID-19 Pandemic in Turkey. *Inquiry.* 2022;59:469580221079684. <https://doi.org/10.1177/00469580221079684>.
6. Rosales Vaca K.M., Cruz Barrientos O.I., Girón López S., Noriega S., More Árias A., Guariente S.M.M., Zazula R. Mental health of healthcare workers of Latin American countries: a review of studies published during the first year of COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res.* 2022;311:114501. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114501>.
7. Rapisarda F., Vallarino M., Brousseau-Paradis C., Benedictis L., Corbière M., Villotti P. et al. Workplace Factors, Burnout Signs, and Clinical Mental Health Symptoms among Mental Health Workers in Lombardy and Quebec during the First Wave of COVID-19. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(7):3806. <https://doi.org/10.3390/ijerph19073806>.
8. Xiong N., Fritzsche K., Pan Y., Löhlein J., Leonhart R. The psychological impact of COVID-19 on Chinese healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2022;57(8):1515–1529. <https://doi.org/10.1007/s00127-022-02264-4>.
9. Teo I., Nadarajan G.D., Ng S., Bhaskar A., Sung S.C., Cheung Y.B. et al. The Psychological Well-Being of Southeast Asian Frontline Healthcare Workers during COVID-19: A Multi-Country Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(11):6380. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116380>.
10. Amra B., Salmasi M., Soltaninejad F., Sami R., Nickpour M., Mansourian M. et al. Healthcare workers' sleep and mood disturbances during COVID-19 outbreak in an Iranian referral center. *Sleep Breath.* 2021;25(4):2197–2204. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02312-4>.
11. Lu M.Y., Ahorsu D.K., Kukreti S., Strong C., Lin Y.H., Kuo Y.J. et al. The Prevalence of Post-traumatic Stress Disorder Symptoms, Sleep Problems, and Psychological Distress Among COVID-19 Frontline Healthcare Workers in Taiwan. *Front Psychiatry.* 2021;12:705657. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.705657>.
12. Diaz F., Cornelius T., Bramley S., Venner H., Shaw K., Dong M. et al. The association between sleep and psychological distress among New York City healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord.* 2022;298(Pt A):618–624. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.033>.
13. Kapoor D., Ramavat A.S., Mehndiratta M., Agrawal A., Arora V., Goel A. Impact of coronavirus disease 2019 on ENT clinical practice and training: the resident's perspective. *J Laryngol Otol.* 2021;135(12):1037–1041. <https://doi.org/10.1017/S0022215121002814>.
14. Cheng A.T., Watson A.L., Picardo N. Lessons Learnt from the COVID-19 Pandemic in Pediatric Otolaryngology. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2022;10(4):456–463. <https://doi.org/10.1007/s40136-022-00422-5>.
15. Albilasi T.M., Albikry Y.A., AlGhamdi F.R., Alenezi M.M., Albilasi B.M. Impact of COVID-19 on otolaryngology head & neck specialty and residency program in Saudi Arabia. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;74:103271. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103271>.
16. Kuhar H.N., Heilingoetter A., Bergman M., Worobetz N., Chiang T., Matkka L. Otolaryngology in the Time of Corona: Assessing Operative Impact and Risk During the COVID-19 Crisis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(2):307–315. <https://doi.org/10.1177/0194599820930214>.
17. Chan J.Y.K., Wong E.W.Y., Lam W. Practical Aspects of Otolaryngologic Clinical Services During the 2019 Novel Coronavirus Epidemic: An Experience in Hong Kong. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(6):519–520. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0488>.
18. Готовыхина Т.В., Степанова Ю.Е., Корень Е.Е. Влияние пандемии COVID-19 на заболеваемость гортани. *Российская оториноларингология.* 2022;21(4):29–34. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-29-34>.
Gotovyakhina T.V., Stepanova Yu.E., Koren' E.E. Impact of COVID-19 pandemic on laryngeal morbidity. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2022;21(4):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-29-34>.

19. Sahashi Y., Endo H., Sugimoto T., Nabeta T., Nishizaki K., Kikuchi A. et al. Worries and concerns among healthcare workers during the coronavirus 2019 pandemic: A web-based cross-sectional survey. *Humanit Soc Sci Commun*. 2021;8(1):41. <https://doi.org/10.1057/s41599-021-00716-x>.
20. Goulia P., Mantas C., Dimitroula D., Mantis D., Hyphantis T. General hospital staff worries, perceived sufficiency of information and associated psychological distress during the A/H1N1 influenza pandemic. *BMC Infect Dis*. 2010;10:322. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-322>.
21. Овчинников П.А., Дворянчиков В.В., Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Вяземская Е.Э., Фанта И.В., Корнеев А.А. Исследование вопросов информированности персонала медицинских организаций оториноларингологического профиля в условиях пандемии COVID-19. *Российская оториноларингология*. 2022;21(2):51–61. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-2-51-61>.
22. Овчинников П.А., Дворянчиков В.В., Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Вяземская Е.Э., Фанта И.В., Корнеев А.А. Оценки работоспособности персонала медицинских организаций в условиях пандемии COVID-19: результаты кросс-секционного опроса медицинских работников. *Российская оториноларингология*. 2022;22(3):60–69. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-60-69>.
23. Корнеев А.А., Овчинников П.А., Вяземская Е.Э., Фанта И.В., Дворянчиков В.В., Янов Ю.К. Оценка эмоционального состояния медицинского персонала и изменений поведения под влиянием пандемии COVID-19: результаты кросс-секционного опроса медицинских работников. *Российская оториноларингология*. 2022;21(4):35–45. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-35-45>.
24. Корнеев А.А., Рязанцев С.В., Вяземская Е.Э., Будковская М.А. Меры информативности диагностических медицинских технологий в оториноларингологии: вычисление и интерпретация. *Российская оториноларингология*. 2020;19(1):46–55. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-46-55>.
25. Korneenkov A.A., Ryazantsev S.V., Vyazemskaya E.E., Budkovskaya M.A. The measures of informativeness of diagnostic medical technologies in otorhinolaryngology: calculation and interpretation. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(1):46–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-46-55>.
26. Korneenkov A.A., Ryazantsev S., Khramov A., Levin S. Environmental factor in the spatial analysis of hearing impairments in residents of the Chelyabinsk region. *Journal Akustika*. 2021;(39):191–194. Available at: <https://www.journalakustika.com/index.php/akustika/article/view/22>.
27. Korneenkov A.A., Yanov Yu.K., Ryazantsev S.V., Vyazemskaya E.E., Astashchenko S.V., Ryazantseva E.S. A meta-analysis of clinical studies in otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(2):26–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208502126>.
28. Shahbaba B. *Biostatistics with R. An Introduction to Statistics Through Biological Data*. New York: Springer; 2012. 352 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1302-8>.
29. Carstensen B. *Epidemiology with R*. Oxford: Oxford University Press; 2020. 256 p. <https://doi.org/10.1093/oso/9780198841326.001.0001>.
30. Altman D.G. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman and Hall; 1991. 624 p. <https://doi.org/10.1201/9780429258589>.
31. Altman D.G., Deeks J.J., Sackett D.L. Odds ratios should be avoided when events are common. *BMJ*. 1998;317(7168):1318. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7168.1318>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Корнеев А.А.
 Концепция и дизайн исследования – Корнеев А.А., Овчинников П.А.
 Написание текста – Корнеев А.А., Вяземская Е.Э.
 Сбор и обработка материала – Вяземская Е.Э.
 Обзор литературы – Корнеев А.А.
 Перевод на английский язык – Овчинников П.А.
 Анализ материала – Корнеев А.А., Рязанцев С.В.
 Статистическая обработка – Корнеев А.А., Вяземская Е.Э.
 Редактирование – Янов Ю.К., Фанта И.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Дворянчиков В.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksei A. Korneenkov
 Study concept and design – Aleksei A. Korneenkov, Pavel A. Ovchinnikov
 Text development – Aleksei A. Korneenkov, Elena E. Vyazemskaya
 Collection and processing of material – Elena E. Vyazemskaya
 Literature review – Aleksei A. Korneenkov
 Translation into English – Pavel A. Ovchinnikov
 Material analysis – Aleksei A. Korneenkov, Sergey V. Ryazantsev
 Statistical processing – Aleksei A. Korneenkov, Elena E. Vyazemskaya
 Editing – Yuri K. Yanov, Ivan V. Fanta
 Approval of the final version of the article – Vladimir V. Dvoryanchikov

Информация об авторах:

Корнеев Алексей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательской лаборатории клинической информатики и биostatистики, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0001-5870-8042>; korneenkov@gmail.com

Овчинников Павел Александрович, к.м.н., начальник 60-го оториноларингологического отделения, 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского; 143409, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Светлая, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-5235-085X>; generalor@mail.ru

Вяземская Елена Эмильевна, инженер научно-исследовательской лаборатории клинической информатики и биostatистики, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-4141-2226>; vyazemskaya.elena@gmail.com

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

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/0000-0003-1710-3092>; 3162852@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>; 9153864@mail.ru

Фанта Иван Васильевич, к.м.н., заведующий организационно-методическим отделом, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-1110-7087>; 3165429@mail.ru

Information about authors:

Aleksei A. Korneenkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Clinical Informatics and Biostatistics, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5870-8042>; korneenkov@gmail.com

Pavel A. Ovchinnikov, Cand. Sci. (Med.), Head of the 60th Otorhinolaryngological Department, 3rd Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 11, Svetlaya St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143409, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5235-085X>; generallor@mail.ru

Elena E. Vyazemskaya, Engineer, Research Laboratory of Clinical Informatics and Biostatistics, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4141-2226>; vyazemskaya.elena@gmail.com

Vladimir V. Dvoryanchikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, Director, Saint 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

Sergey V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Coordination Work, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>; 3162852@mail.ru

Yuri K. Yanov, Acad. 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>; 9153864@mail.ru

Ivan V. Fanta, Cand. Sci. (Med.), Head of the Organizational and Methodological Department, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1110-7087>; 3165429@mail.ru

Общая характеристика, результаты и перспективы клинического применения бактериофаговой терапии

П.В. Начаров✉, <https://orcid.org/0000-0002-2222-1977>, nacharov@bk.ru

А.А. Кривопалов, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, krivopalov@list.ru

Т.И. Шустова, <https://orcid.org/0000-0002-6365-2407>, shustova47@list.ru

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

Резюме

Вирусы – это самые многочисленные биологические существа в биосфере земного шара. Их количество огромно $\sim 10^{31}$, а бактериофаги представляют собой наиболее многочисленную группу вирусов окружающей среды. Неудивительно, что в такой среде и в организме человека, и на его кожных покровах образовалось большое сообщество различных вирусов, представляющих собой вирусный метагеном (виром). В данный виром включены не только вирусы, которые проникают в клетки организма человека и реплицируются в них, используя материал клеток, но и вирусы, мишенью для которых являются только бактерии, а именно бактериофаги. Способность литических бактериофагов с высокой специфичностью убивать определенные бактерии была выявлена в 20-х гг. XX в. В связи с этим литические бактериофаги были предложены и успешно использовались для лечения острых кишечных инфекций. Однако появление антибиотиков, применение которых поначалу было более эффективным для терапии бактериальных инфекций, стало причиной отказа от фаготерапии в западных странах. Возврат внимания научных работников и специалистов практического здравоохранения к использованию бактериофагов в качестве лекарственных препаратов произошел вследствие формирования и распространения множественной лекарственной устойчивости патогенных бактерий к наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам. Заболеваемость различными бактериальными инфекциями не уменьшается. В этом обзоре представлены сведения о ряде успешных клинических и экспериментальных применений препаратов бактериофагов при различных заболеваниях, которые вызваны бактериями, или когда бактериальное воспаление возникло в качестве осложнения основного заболевания. Очень важно, что бактериофаги имеют синергетический эффект с антибактериальными препаратами. Бактериофаговая терапия рассматривается как потенциально эффективный метод лечения.

Ключевые слова: вирусы, бактериальные инфекции, виром, множественная лекарственная устойчивость, литические бактериофаги

Для цитирования: Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И. Общая характеристика, результаты и перспективы клинического применения бактериофаговой терапии. *Медицинский совет.* 2023;17(7):170–175. <https://doi.org/10.21518/ms2023-106>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

General characteristics, results and prospects for the clinical application of bacteriophage therapy

Petr V. Nacharov✉, <https://orcid.org/0000-0002-2222-1977>, nacharov@bk.ru

Aleksandr A. Krivopalov, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, krivopalov@list.ru

Tatiana I. Shustova, <https://orcid.org/0000-0002-6365-2407>, shustova47@list.ru

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

Abstract

Viruses are the most numerous biological creatures in the biosphere of the globe. Their number is huge $\sim 10^{31}$, and bacteriophages are the most numerous group of environmental viruses. It is not surprising that in such an environment and in the human body and on its skin, a large community of various viruses has formed, representing a viral metagenome (virome). This virome includes not only viruses that penetrate into the cells of the human body and replicate in them using cell material, but also viruses that target only bacteria, namely bacteriophages. The ability of lytic bacteriophages with high specificity to kill certain bacteria was discovered in the 1920s. XX century. In this regard, lytic bacteriophages have been proposed and successfully used for the treatment of acute intestinal infections. However, the advent of antibiotics, the use of which was initially more effective for the treatment of bacterial infections, has led to the abandonment of phage therapy in Western countries. The return of attention of scientists and practical healthcare professionals to the use of bacteriophages as drugs occurred due to the formation and spread of multidrug resistance of pathogenic bacteria to the most commonly used antibacterial drugs. The incidence of various bacterial infections is not decreasing. This review provides information on a number of successful clinical and experimental applications of bacteriophage preparations in various diseases that are caused by bacteria, or bacterial inflammation has arisen as a complication of the underlying disease. It is very important that bacteriophages have a synergistic effect with antibacterial drugs. Bacteriophage therapy is considered as a potentially effective method of treatment.

Keywords: viruses, bacterial infections, virome, multidrug resistance, lytic bacteriophages

For citation: Nacharov P.V., Krivopalov A.A., Shustova T.I. General characteristics, results and prospects for the clinical application of bacteriophage therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):170–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-106>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы – это самые многочисленные биологические существа в биосфере земного шара. Их количество огромно – $\sim 10^{31}$, а бактериофаги представляют собой наиболее многочисленную группу вирусов окружающей среды [1]. Неудивительно, что в такой среде – и в организме человека, и на его кожных покровах – образовалось большое сообщество различных вирусов, представляющих собой вирусный метагеном (виром). В данный виром включены не только вирусы, которые проникают в клетки организма человека и реплицируются в них, используя материал клеток, но и вирусы, мишенью для которых являются только бактерии, а именно бактериофаги. Эти вирусы опознают свои бактерии-мишени по их специфическим наружным структурам, к которым бактериофаги имеют сродство. Вследствие этого большая часть бактериофагов может поражать небольшой круг бактерий-мишеней: определенные виды бактерий или даже штаммы [2]. Сосуществование бактерий и бактериофагов длится миллионы лет, при этом их взаимодействия, достижение баланса численности обеих сторон и отношения между ними весьма непросты и многообразны [3, 4].

Бактериофаги многочисленны и потенциально важны для микробных популяций, существующих на слизистых оболочках верхних дыхательных путей и в желудочно-кишечном тракте человека, и, как следствие, для здоровья хозяина, поскольку микробиом организма является аналогом органа системы иммунитета. Так, бактериофаги составляют подавляющее большинство вирусного компонента кишечного микробиома [5]. Также считается, что они играют ключевую роль в формировании состава и функции микробиома кишечника человека как в здоровом состоянии, так и при заболеваниях [6–8]. В ряде публикаций демонстрируется значение бактериофагов при воспалительной патологии, включая болезнь Крона [9–11], а также использование их в качестве терапевтических средств [12, 13].

Характер паразитирования бактериофагов в бактериях литический или лизогенный. После проникновения литических бактериофагов в бактерии-мишени сразу начинается продукция новых капсидов и репликация своих геномов. По окончании сборки новых капсидов и включения в них генома бактериофаги инициируют лизис бактерии-мишени, в результате которого бактерия погибает. Лизогенные бактериофаги включают свой геном в геном бактерии-хозяина. Далее они могут воспроизводиться и передаваться при размножении бактериальных клеток или путем лизиса бактерии-хозяина в ответ на воздействие окружающей среды, например ультрафиолетовое излучение [14].

Способность литических бактериофагов с высокой специфичностью убивать определенные бактерии была выявлена в 20-х гг. XX века. В связи с этим литические бактериофаги были предложены для лечения бактериальных инфекций [15]. Фаги успешно использовались для лечения острых кишечных инфекций, в основном холеры [16] и дизентерии [17] до появления антибиотиков, применение которых, как оказалось, поначалу было более эффективным, что стало причиной отказа от фаготерапии в западных странах [18].

Интенсивное использование антибиотиков не только в медицине, но и в сельском хозяйстве во всех странах мира привело к формированию резистентности болезнетворных бактерий ко всем антибиотикам [19–22]. Это создало условия для поиска альтернативных методов лечения, в том числе и терапии бактериофагами. Однако в некоторых странах, например в Советском Союзе, и после пополнения арсенала лекарственных средств антибиотиками продолжались научные исследования возможностей терапии бактериофагами и выпуск их препаратов. К настоящему времени уже в течение 100 лет на территории бывшего Советского Союза, вначале в Тбилисском НИИ вакцин и сывороток имени Г. Элиава (основан в 1923 г.), производились препараты бактериофагов, а теперь в России выпускаются лекарственные препараты на основе бактериофагов, предназначенные для лечения острых кишечных инфекций, дисбактериоза, а также гнойно-воспалительных процессов, в том числе лор-органов [23].

ЗНАЧЕНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ В МИКРОБИОМЕ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Имеются убедительные данные о том, что разнообразный, индивидуальный и в то же время стабильный микробиом желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кожных покровов и слизистых оболочек имеет большое значение для сохранения и поддержания здоровья. Об этом свидетельствует установленная зависимость между измененным различным образом микробиомом и рядом изменений микробиома человека [24–29]. Как выяснилось, бактериофаги являются регуляторами бактериальных сообществ в природе [30], и ряд фактов говорит о том, что микробиом ЖКТ не является исключением. Имеется мнение, что динамичное соотношение хищник / жертва между бактериофагами и бактериями обеспечивает необходимые стабильность и изменчивость бактериального сообщества микробиома [31]. При этом результаты ряда исследований на эту тему убедительно указывают на связь между состоянием виroma ЖКТ, иммунной системой и здоровьем человека [32, 33].

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БАКТЕРИОФАГАМИ

В бактериофageвой терапии используют исключительно литические бактериофаги, поскольку умеренные бактериофаги могут переносить гены вирулентности и устойчивости к антибиотикам между бактериями [34, 35]. Применять препараты бактериофагов можно самыми различными способами: местно, с помощью ингалятора, перорально и внутривенно.

На практике используют 2 вида препаратов бактериофагов. Как правило, чаще выбирают бактериофаги из каталога препаратов, выпускаемых производителем против наиболее актуальных патогенных бактерий. Они готовы к применению и немедленно могут быть использованы для лечения [36]. При этом возможно смешивать бактериофаги или использовать комбинированные препараты, содержащие нескольких видов бактериофагов с известной специфичностью против патогенных штаммов бактерий.

Другой вид препаратов бактериофагов производится *ex tempore* против патогенных бактерий, выделенных из биологического материала из очага воспаления конкретного больного. Для этого используются образцы сточных вод, богатые бактериофагами, которые смешиваются с выделенными штаммами патогенных бактерий, и далее происходят процессы культивирования, выбора эффективных бактериофагов и их очистки. Эта технология занимает от 2 до 3 недель [37].

В работе R.M. Dedrick et al. в 2019 г. описаны успешные результаты лечения больного муковисцидозом и диссеминированной инфекцией *Mycobacterium abscessus* смесью из 3 фагов, полученных с помощью технологии геномной инженерии [38]. В публикации R.T. Schooley et al. в 2017 г. приводится случай лечения пожилого пациента, больного диабетом, осложненного некротизирующим панкреатитом и инфекцией *Acinetobacter baumannii*, имеющего множественную лекарственную устойчивость. Были применены 9 различных литических бактериофагов, полученных в 2 лабораториях и специфичных к штамму *A. baumannii*, выделенного от больного [39]. В работе S. Aslam et al. в 2019 г. описаны положительные результаты бактериофageвой терапии в качестве дополнения к антибиотикам, проведенной 3 пациентам с развившимися после трансплантаций легкого тяжелыми инфекциями *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia dolosa*, имеющими множественную лекарственную устойчивость. Для каждого пациента были подобраны литические бактериофаги, специфичные против указанных бактерий, выделенных у пациентов [40].

Так же как и устойчивость к антибиотикам, бактерии могут приобретать ее и к бактериофагам. В исследовании M. Kim et al. в 2018 г. изучен механизм синергизма пар фаг-антибиотик, который заключается в снижении лекарственной устойчивости бактерий к антибиотикам на фоне формирования устойчивости бактерий к бактериофагам. Этот феномен подтверждает обоснованность назначения бактериофageвой терапии вместе с антибиотиками [41].

Тяжелое течение COVID-19 сопровождается развитием нозокомиальной инфекции [42, 43], при которой выделяются полирезистентные штаммы *K. pneumoniae* [42–44]. При лечении пациентов с COVID-19 был применен поливалентный клебсиеллезный бактериофаг для профилактики развития бактериальных осложнений, что позволило достичь элиминации *K. pneumoniae* без антибактериальных препаратов [43, 44].

В лечении инфекции *Clostridium difficile* (ИКД) высокоэффективным методом была признана трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) [45]. При ТФМ помимо бактерий и других микроорганизмов переносится фекальный виром. В исследовании T. Zuo et al. в 2018 г. выявлено, что в виrome ЖКТ пациентов с инфекцией *Clostridium difficile* более высокое содержание бактериофага *Caudovirales*, но меньшее его разнообразие, чем у здоровых лиц. Лечение ТФМ приводило к значительному снижению численности фагов *Caudovirales* при ИКД. Кроме того, выздоровление после ТФМ наблюдалось в тех случаях, когда донорские фаги *Caudovirales* занимали большую долю кишечного виroma у реципиентов [46]. Трансплантация стерильного фекального фильтрата, полученного в результате фильтрации бактерий, оказалась также эффективна при лечении ИКД. Анализ вирусоподобных частиц из фильтрата показал смесь генов бактериофагов [47]. Кроме того, в экспериментах на животных было показано, что трансплантация цельных фекальных виромов от здоровых доноров способна благоприятно влиять на реципиента, например нормализовать уровень глюкозы в крови [48].

В лечении бактериального вагиноза было выполнено сравнение эффективности применения клиндамицина в форме 2% вагинального крема, влагалищных антибактериальных таблеток с неомицином и орнидазолом, а также комбинации данных противомикробных средств совместно с гелем с бактериофагами. Результаты исследования свидетельствовали о наиболее высокой эффективности комбинации антибактериального препарата и бактериофагов в профилактике вульвовагинального кандидоза при лечении бактериального вагиноза и сокращении времени антибактериальной терапии [49]. Применение комплекса бактериофагов в комплексном лечении неспецифического вульвовагинита в сравнении с традиционной терапией позволило получить в 2 раза большую частоту (40%) купирования воспалительного процесса и полностью нормализовать биоценоз влагалища у всех пациентов опытной группы [50].

В работе Д.А. Герасименко и соавт. в 2022 г. продемонстрировано эффективное действие антистафилококковых бактериофageвых коктейлей, использованных в терапии инфекций, вызванных штаммами золотистого стафилококка, устойчивыми к антибиотикам. Выявлены эффекты синергии бактериофагов и антибиотиков, а также преимущества бактериофагов над другими формами лечения [51].

Использование препаратов бактериофага в комплексном лечении детей с афтозным стоматитом сопровождалось положительной динамикой клинко-лабораторных

показателей у всех пациентов: достоверным снижением микробной обсемененности и численности отдельных патогенных видов микрофлоры на фоне нормализации локального микробиоценоза в полости рта [52].

Описан успешный клинический пример лечения рецидивирующего цистита, развившегося в периоде реконвалесценции COVID-19, с комплексным подходом с назначением противовирусного препарата широкого спектра действия и бактериофага [53].

Цитолизин – экзотоксин, который секретируется *Enterococcus faecalis* и является причиной гибели гепатоцитов. У пациентов с алкогольным гепатитом в фекалиях имеется повышенное количество *E. faecalis*, причем степень его увеличения коррелирует с тяжестью поражения печени и смертностью больных алкогольным гепатитом [54]. В исследовании Y. Duan et al. в 2019 г. выявлено, что применение бактериофагов, специфичных к цитолитическим штаммам *E. faecalis*, снижает уровень цитолизина в печени и устраняет вызванное этанолом заболевание печени у мышей [55]. Эти результаты демонстрируют возможность позитивных изменений микробиоты ЖКТ с помощью бактериофагов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время эффективность терапии бактериофагами доказана при многих заболеваниях, вызываемых бактериями. Она может стать важной частью лечения полирезистентных бактериальных инфекций [56]. Очевидно преимущество препаратов бактериофагов по сравнению с антибактериальными препаратами, губительными для микробиома человека. Немаловажным аргументом в пользу бактериофагов является и растущая антибиотикорезистентность патогенных и условно патогенных бактерий. Многолетний клинический опыт лечения различных бактериальных инфекций показал, что бактериофаги не обладают ототоксичностью, выгодно отличаются от антибактериальных препаратов и тем, что не вызывают общих и местных аллергических реакций. Препараты бактериофагов показаны более широкому кругу пациентов: беременные женщины, дети со дня рождения, пациенты с противопоказаниями к приему антибиотиков.

Поступила / Received 17.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2023

Принята в печать / Accepted 20.03.2023

Список литературы / References

- Breitbart M., Rohwer F. Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? *Trends Microbiol.* 2005;13(6):278–284. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2005.04.003>.
- Rohwer F. Global phage diversity. *Cell.* 2003;113(2):141. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00276-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00276-9).
- Головин С. Бактериофаги: убийцы в роли спасителей. *Наука и жизнь.* 2017;(6):26–33. Режим доступа: <https://nkj.ru/archive/articles/31498/>. Golovin S. Bacteriophages: killers as saviors. *Nauka i Zhizn.* 2017;(6):26–33. (In Russ.) Available at: <https://nkj.ru/archive/articles/31498/>.
- Wiertsema S.P., van Bergenhenegouwen J., Garssen J., Knippen L.M.J. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients.* 2021;13(3):886. <https://doi.org/10.3390/nu13030886>.
- Gregory A.C., Zablocki O., Zayed A.A., Howell A., Bolduc B., Sullivan M.B. The Gut Virome Database Reveals Age-Dependent Patterns of Virome Diversity in the Human Gut. *Cell Host Microbe.* 2020;28(5):724–740.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.08.003>.
- Norman J.M., Handley S.A., Baldrige M.T., Droit L., Liu C.Y., Keller B.C. et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2015;160(3):447–460. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.002>.
- Manrique P., Bolduc B., Walk S.T., Van Der Oost J., De Vos W.M., Young M.J. Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2016;113(37):10400–10405. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601060113>.
- Zuo T., Lu X.J., Zhang Y., Cheung C.P., Lam S., Zhang F. et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. *Gut.* 2019;68(7):1169–1179. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318131>.
- Lepage P., Colombet J., Marteau P., Sime-Ngando T., Doré J., LeClerc M. Dysbiosis in inflammatory bowel disease: a role for bacteriophages? *Gut.* 2008;57(3):424–425. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.134668>.
- Vishwakarma V., Periaswamy B., Bhusan Pati N., Slack E., Hardt W.D., Suar M. A novel phage element of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis P125109 contributes to accelerated type III secretion system 2-dependent early inflammation kinetics in a mouse colitis model. *Infect Immun.* 2012;80(9):3236–3246. <https://doi.org/10.1128/IAI.00180-12>.
- Wagner J., Maksimovic J., Farries G., Sim W.H., Bishop R.F., Cameron D.J. et al. Bacteriophages in gut samples from pediatric Crohn's disease patients: metagenomic analysis using 454 pyrosequencing. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(8):1598–1608. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318292477c>.
- Watanabe R., Matsumoto T., Sano G., Ishii Y., Tateda K., Sumiyama Y. et al. Efficacy of bacteriophage therapy against gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;51(2):446–452. <https://doi.org/10.1128/AAC.00635-06>.
- Meador E., Mayer M.J., Steverding D., Carding S.R., Nabad A. Evaluation of bacteriophage therapy to control *Clostridium difficile* and toxin production in an *in vitro* human colon model system. *Anaerobe.* 2013;22(2):25–30. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.05.001>.
- Sutton T.D.S., Hill C. Gut bacteriophage: current understanding and challenges. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(784). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31849833/>.
- Myelnikov D. An alternative cure: the adoption and survival of bacteriophage therapy in the USSR, 1922–1955. *J Hist Med Allied Sci.* 2018;73(4):385–411. <https://doi.org/10.1093/jhmas/jry024>.
- D'Hérelle F. Studies upon Asiatic cholera. *Yale J Biol Med.* 1929;1(4):195–219. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21433426/>.
- Бабалова Е.Г., Катсиладзе К.Т., Сакварелидзе Л.А., Имнаишвили Н.Ш., Шарашидзе Т.Г., Бадашвили В.А. Профилактические дозы сухого дизентерийного бактериофага. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 1968;(2):143–145.
- Babalova E.G., Katsiladze K.T., Sakvarelidze L.A., Imnaishvili N.Sh., Sharashidze T.G., Badashvili V.A. Prophylactic doses of dry dysenteric bacteriophage. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 1968;(2):143–145. (In Russ.)
- Kutter E., De Vos D., Gvasalia G., Alavidze Z., Gogokhia L., Kuh S., Abedon S.T. Phage therapy in clinical practice: treatment of human infections. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010;11(1):69–86. <https://doi.org/10.2174/138920110790725401>.
- Watkins R.R., Bonomo R.A. Overview: global and local impact of antibiotic resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(2):313–322. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.001>.
- Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.
- Смирнов А.П., Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г. Персонализированный подход к применению макролидов в лечении осложненных форм острых бактериальных риносинуситов. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(3):60–72. <https://doi.org/10.33848/fofiorl23103825-2019-25-3-60-72>.
- Smirnov A.P., Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Yanov Y.K., Shnajder N.A., Neznanov N.G. Personalized approach to the use of macrolides in the treatment of complicated forms of acute bacterial rhinosinusitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(3):60–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/fofiorl23103825-2019-25-3-60-72>.
- Захарова И.Н., Фенне Н.А., Суган Н.Г., Денисова А.Р., Бережная И.В. Топические этиотропные препараты в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного возраста. Результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного клинического исследования. *Российская оториноларингология.* 2021;20(1):102–117. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-102-117>.

- Zakharova I.N., Geppe N.A., Sugyan N.G., Denisova A.R., Berezhnaya I.V. Topical etiotropic drugs in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the pharynx in preschool children. Results of a multicenter randomized comparative clinical trial. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(1):102–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-102-117>.
23. Алешкин А.В. Исторический обзор опыта применения бактериофагов в России. *Медицинский совет*. 2015;(7):12–17. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/204/0>. Aleshkin A.V. Historical review of the experience of using bacteriophages in Russia. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(7):12–17. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-7-12-17>.
 24. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Sandhu K., Peterson V., Dinan T.G. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):179–194. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4).
 25. Glassner K.L., Abraham B.P., Quigley E.M.M. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.003>.
 26. Маркина А.Н., Капустина Т.А., Парилова О.В., Белова Е.В. Особенности биоценоза слизистой оболочки глотки и носа у больных с хронической патологией ЛОР-органов, ассоциированной с хламидийной инфекцией. *Российская оториноларингология*. 2020;19(4):66–73. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-66-73>. Markina A.N., Kapustina T.A., Parilova O.V., Belova E.V. Characteristics of bio-cenosis of nose and throat mucosa in patients with ENT pathology associated with chlamydia infection. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(4):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-66-73>.
 27. Бабаев С.Ю., Новожилов А.А., Абубакиров Т.Э., Митрофанова Н.Н., Козаренко Е.А., Шахов А.В. Микробиота барабанной полости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Российская оториноларингология*. 2019;18(3):22–26. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-22-26>. Babaev S.Y., Novozhilov A.A., Abubakirov T.E., Mitrofanova N.N., Kozarenko E.A., Shahov A.V. Microbiota of the tympanic cavity in the patients with chronic suppurative otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(3):22–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-22-26>.
 28. Лавренова Г.В., Кучеренко М.Э. Восстановление адекватного микробного пейзажа слизистой оболочки ЛОР-органов и кишечника в целях лечения и профилактики хронического тонзиллита. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(3):101–111. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36282452>. Lavrenova G.V., Kucherenko M.E. Restoration of an adequate microbial landscape of the mucous membrane of the ENT organs and intestines in order to treat and prevent chronic tonsillitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(3):101–111. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36282452>.
 29. Шугакова Е.В., Чаукина В.А., Киселёв А.Б., Автушко А.С., Киселёв В.В. Микробиоценоз верхних дыхательных путей как фактор риска местных осложнений послеоперационного периода при экстирпации гортани. *Российская оториноларингология*. 2017;(1):154–158. Режим доступа: https://www.entru.org/files/j_rus_LOR_1_2017_uv.pdf. Shugakova E.V., Chaikina V.A., Kiselyov A.B., Avtushko A.S., Kiselyov V.V. Microbiocenosis of the upper respiratory tract as a risk factor for local complications of the postoperative period during extirpation of the larynx. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;(1):154–158. (In Russ.) Available at: https://www.entru.org/files/j_rus_LOR_1_2017_uv.pdf.
 30. Breitbart M., Bonnain C., Malki K., Sawaya N.A. Phage puppet masters of the marine microbial realm. *Nat Microbiol*. 2018;3(7):754–766. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0166-y>.
 31. De Sordi L., Lourenco M., Debarbieux L. "I will survive": A tale of bacteriophage-bacteria coevolution in the gut. *Gut Microbes*. 2019;10(1):92–99. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1474322>.
 32. Fernandes M.A., Verstraete S.G., Phan T.G., Deng X., Stekol E., LaMere B. Enteric virome and bacterial microbiota in children with ulcerative colitis and crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(1):30–36. Available at: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2019/01000/Enteric_Virome_and_Bacterial_Microbiota_in.8.aspx.
 33. Van Bellegem J.D., Dąbrowska K., Vanechoutte M., Barr J.J., Bollyky P.L. Interactions between Bacteriophage, Bacteria, and the Mammalian Immune System. *Viruses*. 2018;11(1):10. <https://doi.org/10.3390/v11010010>.
 34. Torres-Barcelo C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):168. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0169-z>.
 35. Cold F., Olsen N.S., Djurhuus A.J.M.S.M., Hansen L.H. Bacteriophage therapy. *Ugeskr Laeger*. 2020;182(27):V01200041. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32594993/>.
 36. Petrovic F.A., Lin R.C.Y., Ho J., Maddocks S., Ben Zakour N.L., Iredell J.R. et al. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. *Nat Microbiol*. 2020;5(3):465–472. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0634-z>.
 37. Cui Z., Guo X., Feng T., Li L. Exploring the whole standard operating procedure for phage therapy in clinical practice. *J Transl Med*. 2019;17(1):373. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2120-z>.
 38. Dedrick R.M., Guerrero-Bustamante C.A., Garlena R.A., Russell D.A., Ford K., Harris K. et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med*. 2019;25(5):730–733. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0437-z>.
 39. Schooley R.T., Biswas B., Gill J.J., Hernandez-Morales A., Lancaster J., Lessor L. et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10):e00954–17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00954-17>.
 40. Aslam S., Courtwright A.M., Koval C., Lehman S.M., Morales S., Furr C.L. et al. Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2019;19(9):2631–2639. <https://doi.org/10.1111/ajt.15503>.
 41. Kim M., Jo Y., Hwang Y.J., Hong H.W., Hong S.S., Park K., Myung H. Phage-antibiotic synergy via delayed lysis. *Appl Environ Microbiol*. 2018;84(22):02085–18. <https://doi.org/10.1128/AEM.02085-18>.
 42. Бычинин М.В., Антонов И.О., Клыпа Т.В., Мандель И.А., Минец А.И., Колышкина Н.А., Голобокова Я.Б. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022;18(1):4–10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-4-10>. Bychinin M.V., Antonov I.O., Klypa T.V., Mandel I.A., Minec A.I., Kolyshkina N.A., Golobokova Y.B. Nosocomial infection in patients with severe and critical COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2022;18(1):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-4-10>.
 43. Куцевалова О.Ю., Покудина И.О., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Каминский М.Ю. Современные проблемы антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(3):91–96. Режим доступа: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3>. Kutsevalova O.Yu., Pokudina I.O., Rozenko D.A., Martynov D.V., Kaminsky M.Yu. Modern problems of antibiotic resistance gram-negative nosocomial infections in the Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(3):91–96. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3>.
 44. Долинный С.В., Краева Л.А., Бургасова О.А., Огаркова Д.А. Оценка клинических данных и видового состава возбудителей верхних дыхательных путей у пациентов с COVID-19 с определением чувствительности к основным этиотропным препаратам. *Врач*. 2023;34(2):42–46. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2023-02-09?ysclid=lg6d-k6vh7b975866219>. Dolinniy S.V., Kraeva L.A., Burgasova O.A., Ogarkova D.A. Assessment of clinical data and the species composition of pathogens in the upper respiratory tract of patients with COVID-19 and Determination of sensitivity to essential etiotropic drugs. *Vrach*. 2023;34(2):42–46. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2023-02-09?ysclid=lg6d-k6vh7b975866219>.
 45. Hvas C.L., Dahl Jørgensen S.M., Jørgensen S.P., Storgaard M., Lemming L., Hansen M.M. et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1324–1332.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.019>.
 46. Zuo T., Wong S.H., Lam K., Lui R., Cheung K., Tang W. et al. Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. *Gut*. 2018;67(4):634–643. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313952>.
 47. Ott S.J., Waetzig G.H., Rehman A., Moltzau-Anderson J., Bharti R., Grasis J.A. et al. Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2017;152(4):799–811.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.010>.
 48. Rasmussen T.S., Mentzel C.M.J., Kot W., Castro-Mejia J.L., Zuffa S., Swann J.R. et al. Faecal virome transplantation decreases symptoms of type 2 diabetes and obesity in a murine model. *Gut*. 2020;69(12):2122–2130. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320005>.
 49. Пилецкая У.В., Макаров К.Ю., Соколова Т.М. Оценка эффективности схем лечения бактериального вагиноза с применением геля с бактериофагами. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2022;(1):104–107. https://doi.org/10.46393/27132129_2022_1_104. Piletskaya U.V., Makarov K.Yu., Sokolova T.M. Evaluation of the efficacy of treatment regimens for bacterial vaginosis using bacteriophage gel. *Farmakologiya & Farmakoterapiya*. 2022;(1):104–107. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/27132129_2022_1_104.
 50. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Опыт применения геля фагогин в составе терапии неспецифического вульвовагинита. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2022;(3):48–53. https://doi.org/10.46393/27826392_2022_3_48. Zarochentseva N.V., Belaya Y.M. Experience of using phagogen gel in the therapy of non-specific vulvovaginitis. *Issues of Practical Colposcopy. Genital*

- Infections*. 2022;(3):48–53. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/27826392_2022_3_48.
51. Герасименко Д.А., Сатаева Т.П., Мясникова О.Н., Мурынина П.В., Самцова Г.И., Ушакова Е.Ю. и др. Перспективы фаготерапии заболеваний, вызванных полирезистентными штаммами *S. aureus*. *Таврический медико-биологический вестник*. 2022;25(2):170–177. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49225664>.
 - Герасименко Д.А., Сатаева Т.П., Мясникова О.Н., Мурынина П.В., Самцова Г.И., Ушакова Е.Ю. et al. Prospects for phage therapy of the diseases caused by polyresistant strains of *S. aureus*. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2022;25(2):170–177. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49225664>.
 52. Рабинович И.М., Гилева О.С., Акмалова Г.М., Маннапова Г.Р., Епишова А.А., Гимранова И.А. Опыт использования бактериофагов в комплексном лечении детей с афтозным стоматитом. *Стоматология*. 2022;101(6):22–27. <https://doi.org/10.17116/stomat202210106122>.
 - Rabinovich I.M., Gileva O.S., Akmalova G.M., Mannapova G.R., Epishova A.A., Gimranova I.A. Experience of using bacteriophages in the complex treatment of children with aphthous stomatitis. *Stomatologiya*. 2022;101(6):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/stomat202210106122>.
 53. Чухляев П.В., Хавкина Д.А., Руженцова Т.А. Подходы к лечению рецидивирующего цистита в периоде реконвалесценции COVID-19. *Академия медицины и спорта*. 2021;2(2):27–30. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/podhody-k-lecheniyu-retsidiviruyushchego-tsistita-v-period-rekonvalescentsii-COVID-19>.
 - Chukhlyayev P.V., Khavkina D.A., Ruzhentsova T.A. Treatment of recurrent cystitis during the post-COVID-19 recovery: a case report. *Academy of Medicine and Sports*. 2021;2(2):27–30. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/podhody-k-lecheniyu-retsidiviruyushchego-tsistita-v-period-rekonvalescentsii-COVID-19>.
 54. Llorente C., Jepsen P., Inamine T., Wang L., Bluemel S., Wang H.J. et al. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal *Enterococcus*. *Nat Commun*. 2017;8(1):837. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00796-x>.
 55. Duan Y., Llorente C., Lang S., Brandl K., Chu H., Jiang L. et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature*. 2019;575(7783):505–511. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1742-x>.
 56. Kwiatek M., Parasion S., Nakonieczna A. Therapeutic bacteriophages as a rescue treatment for drug-resistant infections – an *in vivo* studies overview. *J Appl Microbiol*. 2020;128(4):985–1002. <https://doi.org/10.1111/jam.14535>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И.
 Концепция и дизайн исследования – Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И.
 Написание текста – Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И.
 Сбор и обработка материала – Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И.
 Обзор литературы – Начаров П.В., Шустова Т.И.
 Перевод на английский язык – Начаров П.В.
 Анализ материала – Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И.
 Редактирование – Начаров П.В., Кривопалов А.А., Шустова Т.И.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Начаров П.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Petr V. Nacharov, Aleksandr A. Krivopalov, Tatiana I. Shustova
 Study concept and design – Petr V. Nacharov, Aleksandr A. Krivopalov, Tatiana I. Shustova
 Text development – Petr V. Nacharov, Aleksandr A. Krivopalov, Tatiana I. Shustova
 Collection and processing of material – Petr V. Nacharov, Aleksandr A. Krivopalov, Tatiana I. Shustova
 Literature review – Petr V. Nacharov, Tatiana I. Shustova
 Translation into English – Petr V. Nacharov
 Material analysis – Petr V. Nacharov, Aleksandr A. Krivopalov, Tatiana I. Shustova
 Editing – Petr V. Nacharov, Aleksandr A. Krivopalov, Tatiana I. Shustova
 Approval of the final version of the article – Petr V. Nacharov

Информация об авторах:

Начаров Петр Васильевич, д.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательским отделом лабораторно-диагностическим, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; nacharov@bk.ru
Кривопалов Александр Александрович, д.м.н., доцент, руководитель научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; krivopalov@list.ru
Шустова Татьяна Ивановна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; shustova47@list.ru

Information about the authors:

Petr V. Nacharov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Research Department of Laboratory and Diagnostic, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; nacharov@bk.ru
Aleksandr A. Krivopalov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Research Department of Upper Respiratory Pathology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; krivopalov@list.ru
Tatiana I. Shustova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; shustova47@list.ru

Применение растительных муколитиков в комплексной терапии острого и хронического риносинусита

Л.В. Селезнева✉, <https://orcid.org/0000-0002-5296-0463>, lily.selezneva@gmail.com

К.Г. Вартанян, <https://orcid.org/0000-0002-4184-1995>, vartanyan.01@mail.ru

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

Резюме

Хронический риносинусит представляет собой полиэтиологическое гетерогенное заболевание, характеризующееся воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Данная патология клинически характеризуется заложенностью носа и ринореей. Патогенез хронического риносинусита недостаточно изучен, однако согласно клиническим рекомендациям в настоящее время выделяют ряд факторов, которые предрасполагают к развитию данного заболевания. К ним относятся как анатомические аномалии, так и некоторые хронические заболевания (ринит, атопия), нарушения иммунной системы (иммунодефициты) и др. С целью восстановления транспортной функции эпителия верхних дыхательных путей в лечении острого и хронического риносинусита применяются мукоактивные препараты. Их механизм действия направлен на восстановление мукоцилиарного клиренса. Данная терапия также воздействует на вязкий секрет, который образуется при риносинуситах и накапливается в околоносовых пазухах и носовой полости, усиливая течение воспалительного процесса. Выделяют следующие формы мукоактивных препаратов: муколитики, мукокинетики и мукорегуляторы. В статье рассмотрены аспекты клинического применения растительных муколитиков при остром и хроническом риносинусите, в патогенезе которого ключевую роль играет отек слизистой оболочки полости носа. Приведены убедительные доказательства необходимости использования растительных муколитиков в комплексной терапии острого и хронического риносинусита. Представлена современная топическая терапия острого и хронического риносинусита в практике врача-оториноларинголога. Средства растительного происхождения обладают доказанным секретолитическим, а также противовоспалительным действием, ускоряют разрешение симптомов и уменьшают сроки выздоровления больных. Согласно клиническим рекомендациям их назначение показано пациентам, страдающим ОРС и ХРС, при отсутствии противопоказаний в дополнение к комплексной терапии риносинуситов.

Ключевые слова: респираторная система, органы дыхания, острый и хронический риносинусит, муколитики, растительные муколитики

Для цитирования: Селезнева Л.В., Вартанян К.Г. Применение растительных муколитиков в комплексной терапии острого и хронического риносинусита. *Медицинский совет*. 2023;17(7):176–181. <https://doi.org/10.21518/ms2023-032>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Using of herbal mucolytics in the complex therapy of acute and chronic rhinosinusitis

Liliya V. Selezneva✉, <https://orcid.org/0000-0002-5296-0463>, lily.selezneva@gmail.com

Kristina G. Vartanyan, <https://orcid.org/0000-0002-4184-1995>, vartanyan.01@mail.ru

Abstract

Chronic rhinosinusitis is a polyetiological heterogeneous disease that is characterized by inflammation of the nasal mucosa and paranasal sinuses. The clinical picture of this pathology may include nasal congestion and rhinorrhea. Studies on the pathogenesis of chronic rhinosinusitis have yielded insufficient results, however, a number of factors that predispose to the development of this disease are currently identified according to clinical guidelines. Among these are both anatomical anomalies and some chronic diseases (rhinitis, atopy), immune system disorders (immunodeficiencies), etc. Mucoactive drugs are used in the treatment of acute and chronic rhinosinusitis to restore the transport function of the upper respiratory tract epithelium. Their mechanism of action is aimed at restoring mucociliary clearance. This therapy also affects the viscous discharge, which is produced during rhinosinusitis and accumulates in the paranasal sinuses and nasal cavity, worsening the course of the inflammatory process. Specialists distinguish the following forms of mucoactive drugs: mucolytics, mucokinetics and mucoregulators. The article considers the aspects of the clinical use of herbal mucolytics for the treatment of acute and chronic rhinosinusitis, in the pathogenesis of which the nasal mucosa edema plays a key role. The authors summarise the most conclusive evidence to date on the need to use herbal mucolytics in the complex therapy of acute and chronic rhinosinusitis. The modern topical therapy of acute and chronic rhinosinusitis in the otorhinolaryngology practice is presented. Herbal medicinal products have a proven secretolytic and anti-inflammatory effect, accelerate the relief of symptoms and reduce the recovery time of patients. The clinical guidelines recommend to prescribe these drugs in addition to the complex therapy of rhinosinusitis to patients suffering from ARS and CRS, who has no contraindications.

Keywords: respiratory system, respiratory organs, acute rhinosinusitis, chronic rhinosinusitis, mucolytics, herbal mucolytics

ВВЕДЕНИЕ

Острый риносинусит (ОРС) – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, которым в Российской Федерации каждый год страдает до 10 млн человек. Однако поскольку при катаральных формах риносинусита с легким течением больные лечатся самостоятельно и не обращаются к врачу, реальное число, характеризующее заболеваемость, гораздо выше. Распространенность диагноза риносинусита в оториноларингологических стационарах составляет от 15 до 40% [1–3].

Согласно EPOS-2020, основными симптомами ОРС являются заложенность носа, ринорея, постназальный затек, лицевая боль, ощущение давления в лице, цефалгия, лихорадка, а также потеря или снижение обоняния. Следовательно, помимо социально-экономических последствий, связанных с существенными затратами на лечение, риносинусит влечет за собой значительное снижение качества жизни и работоспособности больных [4, 5].

Основными патогенами, вызывающими ОРС, являются вирусы и бактерии. Гораздо реже в этиологии играют роль грибковая инфекция и аллергический фактор. Встречается и риносинусит смешанной этиологии. Основными бактериальными возбудителями ОРС в настоящее время являются пневмококк (40–60%), гемофильная палочка (25–40%), атипичная флора: хламидии, микоплазмы (7–12%), золотистый стафилококк (0–5%) [6]. Наиболее часто встречающимися вирусными возбудителями ОРС являются риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа, коронавирус, вирус парагриппа, аденовирус и энтеровирус. Согласно EPOS-2020, на долю риновируса и коронавируса приходится около 50% диагнозов острого вирусного риносинусита [4].

Выделяют следующие формы ОРС: острый вирусный риносинусит, острый поствирусный риносинусит, острый бактериальный риносинусит. На долю последнего приходится 0,5–2% случаев, тогда как заболеваемость ОРС вирусной этиологии очень велика.

Важным этапом в патогенезе данного заболевания является воздействие именно вирусного агента на слизистую оболочку носовой полости, т. к. она является местом входных ворот инфекции. Вирус взаимодействует с рецепторами, экспрессированными на поверхности эпителиоцитов, наиболее важными из которых являются ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии) и TLR-3 (толл-подобный рецептор 3). С помощью рецепторопосредованного эндоцитоза вирус попадает в клетку, где начинается репликация вирусного генома. В ответ на проникновение патогена и повреждение эпителиоцитов активно продуцируются медиаторы воспаления (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , TGF β) [5, 7]. Каскад иммунных и воспалительных реакций приводит к расширению сосудов, отеку слизистой носа, расстройству функций слизистых

желез, что сопровождается повышением продукции секрета и его застоем, изменением pH слизи, снижением частоты биения ресничек. Все это приводит к существенному нарушению транспортной функции мерцательного эпителия (*рес.*). Таким образом, данные патогенетические механизмы являются причиной блока естественных соустьев околоносовых пазух (ОНП), нарушения их вентиляции и дренажной функции, что предрасполагает к присоединению вторичной бактериальной флоры [4, 8].

Данные изменения были подробно описаны в исследовании взаимосвязи морфологии слизистой оболочки носа и нарушения мукоцилиарного клиренса у детей, страдающих острым и хроническим риносинуситом. С помощью высокоскоростной видеомикроскопии было установлено, что у детей с риносинуситом наблюдается снижение относительного количества клеток с подвижными ресничками, частота биения ресничек, длина ресничек и выживаемость клеток [9].

Хронический риносинусит (ХРС) представляет собой полиэтиологическое гетерогенное заболевание, характеризующееся воспалением слизистой оболочки полости носа и ОНП длительностью не менее 12 нед. Заболеваемость ХРС во всем мире варьирует от 1 до 9%. Данная патология клинически характеризуется заложенностью носа и ринореей. Дополнительно больные могут жаловаться на давление или боль в лице, снижение или потерю обоняния или и то и другое. В структуре ХРС различают 2 формы: ХРС с назальными полипами и ХРС без назальных полипов [4].

Патогенез ХРС недостаточно изучен, однако согласно клиническим рекомендациям в настоящее время выделяют ряд факторов, которые предрасполагают к развитию данного заболевания. К ним относятся как анатомические аномалии, так и некоторые хронические заболевания (ринит, атопия), нарушения иммунной системы (иммунодефициты) и др. [10, 11].

Как и ОРС, ХРС сопровождается увеличением продукции слизи, ее застоем, а также изменением реологических свойств секрета. Вязкость и густота патологического отделяемого обеспечивается преимущественно усилением секреции муцина [12].

Также было обнаружено наличие штаммов *Lactobacillus casei* в микробиоте носовой полости здоровых людей при отсутствии таковых у лиц, страдающих ХРС. Предположительно, данный вид лактобацилл адгезирует эпителий верхних дыхательных путей и препятствует внедрению и росту патогенных возбудителей [13].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз «ОРС» и «ХРС» устанавливают по результатам оториноларингологического осмотра, который может включать переднюю и заднюю риноскопию, эндоскопию полости

● **Рисунок.** Патогенетические механизмы острого синусита, приводящие к нарушению мукоцилиарного клиренса и застою вязкой слизи

● **Figure.** Pathogenetic mechanisms of acute sinusitis leading to impaired mucociliary clearance and stagnation of viscous mucus



носа. При этом обнаруживают отек слизистой оболочки, серозные выделения, гнойную дорожку в среднем носовом ходе. Визуализационная диагностика ОРС и ХРС включает рентгенографию и компьютерную томографию ОНП. Однако данные методы исследования не являются рутинными в амбулаторной практике и обычно рекомендуются в случае отсутствия положительной динамики через 2 сут. [4, 14].

ЛЕЧЕНИЕ

Системная антибиотикотерапия многие годы назначается больным ОРС и ХРС. По некоторым данным, 82% случаев посещений амбулаторного звена с диагнозом «ОРС» сопровождалось назначением антибиотиков [15]. В настоящее время многие научные публикации свидетельствуют о том, что в антибиотикотерапии нуждаются лишь 0,5–2% больных ОРС в связи с преимущественной вирусной этиологией заболевания, поэтому рекомендуется ее назначение в соответствии с показаниями [4, 10, 14, 16].

Среди антибактериальных препаратов наиболее часто применяются амоксициллин, цефалоспорины, макролиды и респираторные фторхинолоны [3, 4, 6, 14, 17].

Восстановление дренажной функции ОНП является важным звеном патогенетической терапии риносинуситов. Для этой цели могут использоваться интраназальные глюкокортикостероиды, которые снимают отек и воспаление, восстанавливают нормальную секрецию слизи и тем самым улучшают отток содержимого ОНП, их аэрацию [18]. Также назначают назальные деконгестанты, которые приводят к сокращению кавернозной системы носовых раковин, уменьшая назальную обструкцию и улучшая отток слизи и патологического отделяемого [19]. Эффективно использование ирригационной терапии изотоническими солевыми растворами.

Слизистая носа выстлана мерцательным эпителием с ресничками. Бокаловидные клетки и слизистые железы подслизистого слоя вырабатывают секрет, который увлажняет ткани, задерживает патогенные микроорганизмы, механические загрязнения и токсичные примеси, препятствуя их попаданию в нижележащие отделы дыхательной системы. Реснички слизистой оболочки в норме осуществляют колебательные однонаправленные движения, обеспечивая санацию дыхательных путей. Этот процесс носит название мукоцилиарного клиренса [20–22]. В обеспечении нормального функционирования мукоцилиарного клиренса важную роль играют реологические свойства носового секрета [23].

С целью восстановления транспортно-барьерной функции эпителия верхних дыхательных путей в лечении ОРС

и ХРС применяются мукоактивные препараты. Их механизм действия направлен на восстановление мукоцилиарного клиренса. Данная терапия также воздействует на вязкий секрет, который образуется при риносинуситах и накапливается в ОНП и носовой полости, усиливая течение воспалительного процесса [24, 25]. Выделяют следующие формы мукоактивных препаратов: муколитики, мукокинетики и мукорегуляторы.

Механизм действия муколитиков основан на снижении эластичности и вязкости слизи. Это достигается благодаря изменению ее реологических свойств [26]. При риносинуситах распространены следующие препараты с муколитическим действием: ацетилцистеин, амброксол, месна, протеолитические ферменты и растительные муколитические препараты, например миртол [21, 27].

Муколитический эффект может достигаться за счет различных механизмов. Вещества со свободными тиольными (SH-) группами, к которым относится ацетилцистеин, оказывают прямое муколитическое действие за счет разрыва дисульфидных связей мукополисахаридов любого вида секрета. Выраженный муколитический эффект характерен для препаратов, которые уменьшают поверхностное натяжение, разжижают секрет носоглотки и мокроту [28–30].

Согласно клиническим рекомендациям, среди препаратов, обладающих муколитической активностью [10, 14, 16], на протяжении многих лет применяют фитопрепараты. Это комбинированные препараты, которые содержат экстракты лекарственных растений, таких как корень горечавки (*Gentiana lutea*), цветки первоцвета (*Primula veris*), трава вербены (*Verbena officinalis*), трава щавеля (*Rumex acetosa*), цветки бузины (*Sambucus nigra*) и др. Фитопрепараты обладают не только секретолитическим и секретомоторным эффектами, но и оказывают противовоспалительное, антимикробное действие [31].

Противовоспалительный эффект обеспечивается воздействием на циклооксигеназный каскад реакций, снижением выработки цитокинов [32]. В исследовании 2010 г. было доказано влияние биофлавоноидов на транспорт сквозь клеточную (апикальную) мембрану эпителия полости носа ионов Cl^- , что стимулирует мукоцилиарный клиренс [33]. Изменяя физико-химические свойства секрета, уменьшая экссудативную фазу воспаления и проницаемость стенки сосудов, фитопрепараты восстанавливают активность ресничек мерцательного эпителия и облегчают эвакуацию патологического отделяемого носовой полости и ОНП.

Таким образом, данные средства растительного происхождения обладают доказанным секретолитическим, а также противовоспалительным действием, ускоряют разрешение симптомов и уменьшают сроки выздоровления больных. Согласно клиническим рекомендациям их назначение показано пациентам, страдающим ОРС и ХРС, при отсутствии противопоказаний в дополнение к комплексной терапии риносинуситов [4, 10, 14–16, 18, 34–37].

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

Нашей группой авторов был проведен обзор современной научной литературы.

В изученном российском открытом рандомизированном проспективном сравнительном исследовании ретроспективно были проанализированы 2 267 историй болезни пациентов 37–39 лет, которые проходили амбулаторное лечение у оториноларингологов 7 поликлиник в 2016–2018 г. по поводу ОРС различной локализации (в т. ч. пансинусита). При оценке используемых схем лечения было выявлено, что препараты, обладающие муколитическим, мукорегуляторным и противовоспалительным действием, в 41% случаев были выбраны в качестве терапии, влияющей на звенья патогенеза ОРС. Наиболее часто среди лекарственных средств данной группы назначался фитотерапевтический препарат (52,4%) [24].

В открытом рандомизированном проспективном сравнительном клиническом исследовании в параллельных группах больных с диагнозом «ОРС» приняли участие 107 детей в возрасте 4–5 лет. Целью настоящего исследования было сравнение эффективности различных схем терапии ОРС вирусной этиологии у детей. Исследователи сравнивали эффективность лечения данной патологии фитопрепаратом со стандартным лечением, дополненным назначением местных антибактериальных препаратов. Объективность оценки эффективности лечения основывалась на динамике жалоб, наличии изменений слизистой оболочки полости носа в течение 10 дней: при первичном обращении, через 3 дня, на 7-е и 10-е сут. после первичного осмотра. На 14-й день также был назначен контрольный осмотр. На основании анализа полученных данных был сделан вывод, что применение препарата растительного происхождения в комплексном лечении детей с ОРС вирусной этиологии способствует более выраженной положительной динамике по сравнению с детьми, его не получавшими. Препарат устраняет муко-стаз, что потенцирует более быстрое восстановление

дренажной и вентиляционной функции слуховой трубы, а также улучшает мукоцилиарный клиренс, состояние и самочувствие детей, повышает эффективность терапии и сокращает сроки лечения [38].

В проспективном мультицентровом интервенционном рандомизированном исследовании 2018 г. в параллельных группах больных приняли участие 184 пациента в возрасте 6–11 лет. Целью исследователей стало продемонстрировать эффективность комбинированного фитопрепарата у детей, страдающих ОРС. Обе группы получали стандартную терапию, включающую симптоматическое лечение (парацетамол, назальные деконгестанты в дозировках, соответствующих возрасту) и ирригационную терапию изотоническим солевым раствором 4 раза в день на протяжении 10 дней. Терапия второй группы была дополнена препаратом растительного происхождения. Оценка результатов и эффективности лечения основывалась на анализе жалоб на 5, 7 и 10-й дни терапии, а также на дальнейшей необходимости в назначении антибиотикотерапии. В результате в группе пациентов, получающих фитопрепарат, было отмечено значительное улучшение трех из пяти симптоматических параметров, меньшая частота перехода вирусного ОРС в поствирусный ОРС (1,08% против 5,26% в контрольной группе), а также снижение тенденции к необходимости назначения антибиотиков [39].

В 2015 г. были опубликованы данные двух аналогичных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых приняли участие 589 пациентов 18–75 лет с ОРС в двух параллельных группах. Целью исследования было доказать эффективность и безопасность применения препарата растительного происхождения у пациентов с диагнозом «ОРС». Первая группа из 294 пациентов получала 480 мг препарата в сутки (160 мг 3 раза) в течение 15 дней; вторая группа из 295 пациентов – плацебо 3 раза в сутки в течение 15 дней. В обоих исследованиях пациенты посещали клинические центры по 5 раз для оценки динамики симптомов в соответствии с EPOS-2012. При анализе результатов исследования была отмечена статистически значимая динамика улучшения симптомов и качества жизни в группе пациентов, получающих лечение, по сравнению с плацебо [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изученной литературы и данных клинических исследований можно сделать вывод об эффективности применения муколитических препаратов растительного происхождения при лечении ОРС и ХРС. Данная терапия эффективна и хорошо переносится больными, оказывает противовоспалительное, муколитическое действие, снимает отек, что способствует более раннему выздоровлению пациентов. Таким образом, можно рекомендовать применение этих препаратов в клинической практике врачей-оториноларингологов и врачей общей практики.



Поступила / Received 16.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2023
Принята в печать / Accepted 06.03.2023

Список литературы / References

1. Пальчун В.Т. (ред.). *Оториноларингология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 954 с. Palchun V.T. (ed.). *Otorhinolaryngology: national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 954 p. (In Russ.)
2. Garbutt J.M., Banister C., Spitznagel E., Piccirillo J.F. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(7):685–692. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.138>.
3. Яковлев В.П., Яковлев С.В. (ред.). *Рациональная антимикробная фармакотерапия*. М.; 2003. 1008 с. Yakovlev V.P., Yakovlev S.V. (eds.). *Rational antimicrobial pharmacotherapy*. Moscow; 2003. 1008 p. (In Russ.)
4. 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(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/rhin20.600>.
5. Крюков А.И., Туровский А.Б. Антибактериальная терапия острого среднего отита и синусита у взрослых в амбулаторной практике. *PMЖ*. 2004;(21):1188–1191. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Antibakterialnaya_terapiya_ostrogo_srednego_otita_i_sinusita_u_vzroslykh_v_ambulatornoy_praktike.
6. Крукот А.И., Туровский А.Б. Antibacterial therapy of acute medium otitis and sinusitis in adults in outpatient practice. *RMJ*. 2004;(21):1188–1191. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Antibakterialnaya_terapiya_ostrogo_srednego_otita_i_sinusita_u_vzroslykh_v_ambulatornoy_praktike.
7. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Дедова М.Г. Использование инновационных форм антибиотиков в лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Лечащий врач*. 2014;(2):25–30. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435901>.
8. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A., Dedova M.G. Using innovative forms of antibiotics in the treatment of inflammatory diseases of the paranasal sinuses. *Lechaschi Vrach*. 2014;(2):25–30. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435901>.
9. 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>.
10. Ryzantsev S.V., Krivopalov A.A., Shamkina P.A., Lezhneva K.A., Donskaya O.S. Highlights of prescribing herbal medicines in the complex therapy of acute rhinosinusitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(16):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-18-25>.
11. Slavin R.G., Spector S.L., Bernstein I.L., Kaliner M.A., Kennedy D.W., Virant F.S. et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;(116):13–47. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.048>.
12. Alekseenko S., Karpischenko S., Barashkova S. Comparative Analysis of Mucociliary Clearance and Mucosal Morphology Using High-Speed Videomicroscopy in Children With Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2021;35(5):656–663. <https://doi.org/10.1177/1945892420988804>.
13. Лопатин А.С. (ред.). *Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения (клинические рекомендации)*. М.: Практическая медицина; 2014. 64 с. Режим доступа: https://www.osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf.
14. Lopatin A.S. (ed.). *Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and treatment principles (clinical guidelines)*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. 64 p. (In Russ.) Available at: https://www.osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf.
15. Kato A., Schleimer R.P., Bleier B.S. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(5):1491–1503. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.02.016>.
16. Shinogi J., Harada T., Nonoyama T., Kishioka C., Sakakura Y., Majima Y. Quantitative analysis of mucin and lectin in maxillary sinus fluids in patients with acute and chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2001;111(2):240–245. <https://doi.org/10.1097/00005537-200102000-00010>.
17. De Boeck I., van den Broek M.F.L., Allonsius C.N., Spacova I., Wittouck S., Martens K. et al. Lactobacilli Have a Niche in the Human Nose. *Cell Rep*. 2020;31(8):107674. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107674>.
18. Лопатин А.С., Шиленкова В.В. (ред.). *Острый риносинусит: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: <https://rhinology.ru/2021/09/15/obnovlennyye-klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshhestva-rinologov-ostroy-rhinosinusit>.
19. Lopatin A.S., Shilenkova V.V. (eds.). *Acute rhinosinusitis: clinical recommendations*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: <https://rhinology.ru/2021/09/15/obnovlennyye-klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshhestva-rinologov-ostroy-rhinosinusit>.
20. Smith S.S., Kern R.C., Chandra R.K., Tan B.K., Evans C.T. Variations in antibiotic prescribing of acute rhinosinusitis in United States ambulatory settings. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(8):852–859. <https://doi.org/10.1177/014599813479768>.
21. Карнеева О.В., Гуров А.В., Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Рязанцев С.В., Гарашенко Т.И. и др. *Острый синусит: клинические рекомендации*. М.; 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/313_2.
22. Karneeva O.V., Gurov A.V., Karpova E.P., Tulupov D.A., Ryzantsev S.V., Garashchenko T.I. et al. *Acute sinusitis: clinical recommendations*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/313_2.
23. 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>.
24. Meltzer E.O., Bachert C., Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin and placebo. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1289–1295. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.08.044>.
25. Deckx L., De Sutter A.I., Guo L., Mir N.A., van Driel M.L. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD009612. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009612.pub2>.
26. Исаченко В.С., Мельник А.М., Ильясов Д.М., Овчинников В.Ю., Минаева Л.В. Мукоцилиарный клиренс полости носа. Некоторые вопросы физиологии и патофизиологии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;(3):219–226. Режим доступа: <https://ma.cfuv.ru/docs/235728/%D0%A2.20%20E2%84%963v3%202017.pdf>.
27. Isachenko V.S., Melnik A.M., Ilyasov D.M., Ovchinnikov V.Yu., Minaeva L.V. Mucociliary clearance of the nasal cavity. Some aspects of physiology and pathophysiology. *Tavricheskij Mediko-Biologicheskij Vestnik*. 2017;(3):219–226. (In Russ.) Available at: <https://ma.cfuv.ru/docs/235728/%D0%A2.20%20E2%84%963v3%202017.pdf>.
28. Кунельская Н.Л., Студеный М.Е., Рассказова Т.В., Смолькова А.А. Муколитическая терапия при лечении острых и хронических риносинуситов. *PMЖ*. 2012;(9):475–479. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mukoliticheskaya_terapiya_pri_lechenii_ostrykh_i_hronicheskikh_rinosinusitov.
29. Kunelskaya N.L., Stdeniy M.E., Rasskazova T.V., Smolkova A.A. Mukolitic therapy in treatment of acute and chronic rhinosinusitis. *RMJ*. 2012;(9):475–479. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mukoliticheskaya_terapiya_pri_lechenii_ostrykh_i_hronicheskikh_rinosinusitov.
30. Munkholm M., Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34(3):171–177. <https://doi.org/10.1111/cpf.12085>.
31. Артемьева-Карелова А.В. Реологические показатели назального секрета. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(3):76–79. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/3/downloads/ru/030042-46682014321>.
32. Artemeva-Karelova A.V. The rheologic characteristics of nasal secretion. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(3):76–79. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/3/downloads/ru/030042-46682014321>.
33. Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Фариков С.Э. Анализ современных схем диагностики и лечения острого риносинусита по данным амбулаторной службы поликлиники Управления делами Президента РФ. *Вестник оториноларингологии*. 2020;(4):51–57. <https://doi.org/10.17116/otorino20208504151>.
34. Savlevich E.L., Kozlov V.S., Farikov S.E. Analysis of current diagnostic and treatment approaches for acute rhinosinusitis according to polyclinics data of the outpatient service of Administrative Directorate of the President of the Russian Federation. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;(4):51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208504151>.
35. Гуров А.В., Юшкина М.А., Доронина О.М. Особенности топической терапии воспалительной патологии полости носа. *Вестник оториноларингологии*. 2022;(4):79–83. <https://doi.org/10.17116/otorino20228704179>.
36. Gurov A.V., Yushkina M.A., Doronina O.M. Features of topical therapy of inflammatory pathology of nasal cavity. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;(4):79–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228704179>.
37. Родин В.И., Лавренова Г.В., Лавренов В.К., Боечко С.К. (ред.). *Лекарственные растительные средства в оториноларингологии*. Киев; 1983. Rodin V.I., Lavrenova G.V., Lavrenov V.K., Boencko S.K. *Medicinal herbal remedies in otorhinolaryngology*. Kiev; 1983. (In Russ.)
38. Guo R., Canter P.H., Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: A systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(4):496–506. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.06.1254>.
39. Sumitomo T., Nakata M., Yamaguchi M., Terao Y., Kawabata S. S-carboxymethylcysteine inhibits adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human alveolar epithelial cells. *J Med Microbiol*. 2012;61(1):101–108. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.033688-0>.
40. Yamaya M., Nishimura H., Shinya K., Hatachi Y., Sasaki T., Yasuda H. et al. Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;299(2):L160–168. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00376.2009>.
41. Suer E., Sayrac S., Sarinay E., Ozturk H.E., Turkoz M., Ichinose A. et al. Variation in the attachment of *Streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epi-

- thelial cells after treatment with S-carboxymethylcysteine. *J Infect Chemother*. 2008;14(4):333–336. <https://doi.org/10.1007/s10156-008-0626>.
31. Никифорова Г.Н., Свиштушкин В.М. Алгоритм использования фитопрепаратов в лечении риносинуситов. *РМЖ*. 2014;(9):650. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Algoritm_ispolzovaniya_fitopreparatov_v_lechenii_rinosinusitov. Nikiforova G.N., Svistushkin V.M. Algorithm for the use of phytopreparations in the treatment of rhinosinusitis. *RMJ*. 2014;(9):650. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Algoritm_ispolzovaniya_fitopreparatov_v_lechenii_rinosinusitov.
 32. Rossi A., Dehm F., Kiesselbach C., Haunschild J., Sautebin L., Werz O. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83(4):715–720. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.02.008>.
 33. Virgin F., Zhang S., Schuster D., Azbell C., Fortenberry J., Sorscher E.J., Woodworth B. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *Laryngoscope*. 2010;120(5):1051–1056. <https://doi.org/10.1002/lary.20871>.
 34. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H., Smith T.L., Alt J.A., Baroody F.M. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;(1):S22–209. <https://doi.org/10.1002/alf.21695>.
 35. Melzer J., Saller R., Schapowal A., Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2006;13(2):78–87. <https://doi.org/10.1159/000091969>.
 36. Passali D., Cambi J., Passali F.M., Bellussi L.M. Phytoneering: a new way of therapy for rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(1):1–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26015644>.
 37. Koch A.K., Klose P., Lauche R., Cramer H., Baasch J., Dobos G.J., Langhorst J. A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2016;23(3):165–169. <https://doi.org/10.1159/000447467>.
 38. Сенькевич О.А., Сидоренко С.В., Дитрих О.А. Сравнительная эффективность различных схем лечения детей 2–5 лет с симптоматикой острого вирусного риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 2021;(1):46–50. <https://doi.org/10.17116/otorino20218601146>. Sen'kevich O.A., Sidorenko S.V., Ditrikh O.A. Comparative efficacy of various treatment regimens for children 2–5 years old with symptoms of acute viral rhinosinusitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2021;(1):46–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20218601146>.
 39. Popovich V.I., Beketova H.V. Results of a randomised controlled study on the efficacy of a combination of saline irrigation and Sinupret syrup phytopreparation in the treatment of acute viral rhinosinusitis in children aged 6 to 11 years. *Clinical Phytoscience*. 2018;4(1):21. <https://doi.org/10.1186%2Fs40816-018-0082-y>.
 40. Jund R., Mondigler M., Stammer H., Stierna P., Bachert C. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(1):42–50. <https://doi.org/10.3109%2F00016489.2014.952047>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Селезнева Л.В.

Написание текста – Вартанян К.Г.

Обзор литературы – Селезнева Л.В., Вартанян К.Г.

Редактирование – Селезнева Л.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Liliya V. Selezneva

Text development – Kristina G. Vartanyan

Literature review – Liliya V. Selezneva, Kristina G. Vartanyan

Editing – Liliya V. Selezneva

Информация об авторах:

Селезнева Лилия Валерьевна, ассистент кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; lily.selezneva@gmail.com

Вартанян Кристина Геннадьевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; vartanyan.01@mail.ru

Information about the authors:

Liliya V. Selezneva, Assistant of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; lily.selezneva@gmail.com

Kristina G. Vartanyan, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; vartanyan.01@mail.ru

Возможности местной антибактериальной терапии у пациентов с заболеваниями полости носа и околоносовых пазух, включая больных муковисцидозом

Э.В. Синьков[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4870-5977>, 1178461@mail.ru

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

Л.А. Козлова, <https://orcid.org/0000-0002-2607-4222>, kozlova.lara4m@yandex.ru

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

Резюме

Острая респираторная вирусная инфекция входит в число самых распространенных инфекционных заболеваний. Клинические проявления разнообразны, как правило, включают в себя интоксикационный и катаральный синдромы. Возбудителями ОРВИ чаще являются пневмовирусы, метапневмовирус человека, коронавирусы, риновирусы, аденовирусы и бокавирусы. Среди заболеваний лор-органов ОРВИ может стать причиной риносинусита и фарингита. Возникающее в слизистой оболочке воспаление является причиной дистрофии и некроза слизистой, что ведет к дисфункции мукоцилиарного клиренса. В результате создается оптимальная для развития бактериальной флоры среда. Бактериальный риносинусит нуждается в назначении антибактериальной терапии. Данные препараты могут быть местного и системного действия. Хорошо известно, что топические препараты обладают меньшими побочными эффектами и обеспечивают большую концентрацию действующего вещества непосредственно в очаге воспаления. В настоящее время в качестве местной антибактериальной терапии для лечения бактериального риносинусита и в раннем послеоперационном периоде применяется назальный спрей, содержащий фрамицетин. Топические препараты обладают хорошей доказательной базой, обладают меньшими побочными эффектами, безопасны, в т. ч. и у пациентов с муковисцидозом. С учетом значительной нагрузки антимикробными средствами у пациентов с муковисцидозом любая возможность отсрочить повторное их назначение является положительным моментом. В данном аспекте определенное терапевтическое значение могут иметь топические антибиотики, лишенные системных нежелательных явлений, в т. ч. негативного влияния на нормальный микробиом человека, и обеспечивающие в той или иной степени преодоление устойчивости микроорганизмов за счет достижения высокой концентрации действующего вещества непосредственно в инфекционном очаге. В статье отражены вопросы эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений острой респираторной вирусной инфекции, а именно острого риносинусита. Помимо этого, в статье рассказывается о применении топической антибактериальной терапии в лечении заболеваний полости носа и околоносовых пазух.

Ключевые слова: ОРВИ, острый риносинусит, бактериальный риносинусит, топические препараты, антибактериальные препараты

Для цитирования: Синьков Э.В., Никифорова Г.Н., Козлова Л.А. Возможности местной антибактериальной терапии у пациентов с заболеваниями полости носа и околоносовых пазух, включая больных муковисцидозом. *Медицинский совет.* 2023;17(7):182–187. <https://doi.org/10.21518/ms2022-053>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local antibacterial therapy in patients with diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses, including against the background of cystic fibrosis

Eduard V. Sinkov[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4870-5977>, 1178461@mail.ru

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

Larisa A. Kozlova, <https://orcid.org/0000-0002-2607-4222>, kozlova.lara4m@yandex.ru

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

Abstract

Acute respiratory viral infection is one of the most common infectious diseases. Clinical manifestations vary from time to time and from person to person and, as a rule, include intoxication and catarrhal syndromes. ARVI is more often caused by such causative agents as pneumoviruses, human metapneumovirus, coronaviruses, rhinoviruses, adenoviruses and bocaviruses. Among diseases of the ENT organs, ARVI can cause rhinosinusitis and pharyngitis. The inflammation that occurs in the mucosa causes its dystrophy and necrosis, which leads to the dysfunction of mucociliary clearance. As a result, an optimal environment for the development

of bacterial flora is created. Bacterial rhinosinusitis needs antibiotic therapy. These drugs can act locally and systemically. It is well known that topical drugs have fewer side effects and result in a greater active substance concentration directly at a site of inflammation. Currently, a nasal framycetin spray is used as a topical antibacterial therapy to treat bacterial rhinosinusitis and in the early postoperative period. Topical drugs have a good evidence base, fewer side effects, and are safe, even for patients with cystic fibrosis. Given the significant antibiotics load in patients with cystic fibrosis, any opportunity to delay re-administration of antibiotics is a positive thing. In this aspect, topical antibiotics that have no systemic adverse events, including negative effects on the normal human microbiome, and can be used to overcome the resistance of microorganisms in a varying degree due to the achievement of high active substance concentration directly in a focus of infection may have a certain therapeutic value. The article addresses issues of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations of acute respiratory viral infection, i. e. acute rhinosinusitis. In addition, the article describes the use of topical antibiotic therapy for the treatment of diseases of the nasal cavities and paranasal sinuses.

Keywords: acute respiratory viral infection, acute rhinosinusitis, bacterial rhinosinusitis, topical drugs, antibacterial drugs

For citation: Sinkov E.V., Nikiforova G.N., Kozlova L.A. Local antibacterial therapy in patients with diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses, including against the background of cystic fibrosis. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(7):182–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-053>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В общей структуре инфекционных заболеваний лидирующее место принадлежит острым респираторным заболеваниям (ОРЗ) [1]. Причем более чем в 95% случаев речь идет о вирусном воспалении (ОРВИ) [2]. ОРВИ может вызываться РНК-содержащими вирусами, к которым относятся пневмовирусы (*Human respiratory syncytial virus*), метапневмовирус человека (*Human metapneumovirus*), коронавирусы (*Human coronavirus 229E*, *Human coronavirus OC43*, *Human coronavirus NL63*, *Human coronavirus HKU1*), парамиксовирусы (*Human parainfluenza virus 1–4*) и три вида риновирусов (*Rhinovirus*). Что касается ДНК-содержащих вирусов, то они представлены двумя семействами: аденовирусами (*Human mastadenovirus*) и бокавирусами человека (*Human bocavirus*) [3, 4]. Следует упомянуть о том, что вышеназванные вирусы могут вызывать вирусное воспаление во всех возрастных группах, за исключением бокавируса человека, инфицирующего только детей. В РФ численность заболевших ОРВИ в течение года составляет более 30 млн человек. Если оценивать суммарный экономический ущерб от ОРВИ, то он составляет более 40 млрд руб. в год [5]. Не следует забывать о том, что ОРВИ может явиться причиной летального исхода у пациента [6]. В среднем взрослый человек переносит от 2 до 4 простуд в течение года, ребенок болеет от 6 до 9 раз. Причем повышенную заболеваемость в ранней возрастной группе (первых трех лет жизни) можно объяснить увеличением количества контактов, связанным с началом посещения детских дошкольных учреждений [2].

Инкубационный период при ОРВИ в среднем составляет от одного дня до двух недель. В зависимости от инфекционного агента мы можем наблюдать ту или иную клиническую картину. Вирусная инфекция, как правило, приводит к острому началу заболевания, проявляющемуся интоксикационным и катаральным синдромами. В некоторых случаях при начале заболевания можно наблюдать признаки конъюнктивита, проявляющиеся в виде лимфаденопатии. К наиболее частым проявлениям ОРВИ со стороны лор-органов можно отнести острый риносинусит и фарингит. Частота вышеназванной патологии у детей

составляет до 70% от всех заболеваний верхних отделов дыхательных путей и уха [7].

При проникновении вируса в эпителиальную клетку сразу же наступает его репликация и одновременно происходит активация воспалительного и иммунного ответа организма. Основные его проявления хорошо знакомы: вазодилатация, повышение сосудистой проницаемости, клеточная инфильтрация, выработка медиаторов воспаления. Происходит повышение количества нейтрофилов в носовой слизи и периферической крови. И само количество носовой слизи увеличивается в несколько раз из-за поступления ее из серозных и слизистых желез. Повышение количества цитокинов при воспалительной реакции ведет к активации Т-лимфоцитов, повышению количества Т-хелперов, необходимых для инактивации вирусной инфекции [8]. Основой патогенеза респираторных заболеваний является воспаление слизистой оболочки полости носа, приводящее к ее дистрофии и некрозу. В результате всего вышеперечисленного нарушается функция мукоцилиарного клиренса, что в конечном итоге ведет к созданию условий для развития бактериального воспаления в полости носа и околоносовых пазухах.

ОСТРЫЙ РИНОСИНУСИТ

Риносинусит является одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью к врачам-оториноларингологам в амбулаторной практике. В США около 15% взрослого населения страдают различными формами риносинусита [9]. В РФ риносинусит переносят более 10 млн человек в год. Число госпитализаций в стационары пациентов с риносинуситом составляет от 15 до 36% [10].

Острый риносинусит представляет собой воспаление слизистой оболочки ОНП и полости носа с развитием определенных симптомов продолжительностью не более 12 нед. Риносинусит продолжительностью более 4 нед., но менее 12 нед. считают затянувшимся. Также выделяют хронический риносинусит – это воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух (ОНП) и полости носа длительностью более 12 нед. [11]. Диагноз «рецидивирующий острый риносинусит» устанавливается при четырех или

более эпизодах острого риносинусита в год при наличии бессимптомных промежутков между ними.

Основными клиническими проявлениями острого риносинусита являются заложенность носа, непрозрачные окрашенные выделения из носа, головная боль, боль или дискомфорт в проекции околоносовых пазух, снижение или потеря обоняния. Важную роль играют физикальные методы обследования пациентов: эндоскопическое исследование полости носа (помогает выявить наличие слизисто-гнойных выделений в среднем или верхнем носовых ходах), лучевые методы диагностики (КТ околоносовых пазух).

По тяжести течения выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы острого риносинусита. По этиологическому признаку выделяют острые риносинуситы: вирусный, поствирусный, или затянувшийся, и бактериальный [11].

Вирусный ОРС протекает в основном в рамках ОРВИ и, по сути, является одним из его симптомов. Как правило, возникает воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП, но возможно вовлечение слизистой и других отделов респираторного тракта и уха. Поствирусный (затянувшийся) ОРС является переходным этапом, происходит формирование вирусно-бактериальных ассоциаций.

Критериями бактериального риносинусита по рекомендациям ЕРОС являются три или более из следующих пяти критериев: бесцветные выделения с односторонним преобладанием, сильная местная боль, лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, тошнота или повышение СРБ/СОЭ [12]. Наиболее распространенными бактериальными возбудителями заболеваний полости носа и околоносовых пазух являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*.

ТОПИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

При лечении пациентов с вирусным и поствирусным риносинуситом часто используют местное лечение. Для этих целей используют интраназальные глюкокортикостероиды, препараты для ирригационной терапии и топические антибактериальные препараты. В рекомендациях по лечению пациентов с риносинуситом есть указание на то, что местные антимикробные препараты могут быть применены в комплексе с системными антибактериальными препаратами, а в некоторых случаях и как альтернативный метод лечения пациентов с острым риносинуситом [13].

Неоспоримым преимуществом данной группы препаратов является возможность влияния непосредственно на очаг воспаления и создания максимальной концентрации в нем. Положительными сторонами назначения топических препаратов является хорошая переносимость пациентами и невысокий риск развития побочных эффектов, аллергических реакций, а также они не оказывают отрицательного влияния на желудочно-кишечный тракт, возможного при системном назначении антибактериальных препаратов.

Существует ряд требований к лекарственным препаратам, наносимым на слизистые оболочки [14]. Помимо минимального системного действия и хорошей комплаентности, препарат должен иметь широкий спектр действия, а также важно отсутствие отрицательного влияния на мукоцилиарный клиренс и на слизистую оболочку дыхательных путей.

Стоит обратить внимание на форму выпуска препарата. Оптимальным вариантом может выступать спрей. Широкая площадь и большой объем облака мелкодисперсного распыления позволяют эффективно достигать всех отделов полости носа от преддверия до хоан [15].

Одним из самых известных и высокоэффективных топических антибактериальных препаратов для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух является назальный спрей с активным веществом фрамицетина сульфат, антибиотиком из группы аминогликозидов широкого спектра действия. Фрамицетин оказывает бактерицидное действие, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, которые являются основными возбудителями воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух, таких как *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, в т. ч. штаммы, устойчивые к другим антибиотикам, некоторых штаммов *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia marcescens*, *Pasteurella spp.*, *Vibrio spp.*, *Borellia*, *Leptospira spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*. Фрамицетин обладает низкой абсорбцией, за счет чего не попадает в системный кровоток. Данный препарат рекомендуют в составе комбинированной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей и в качестве профилактики и лечения воспалительных процессов после хирургических вмешательств на структурах полости носа и околоносовых пазух. Препарат назначают по одному впрыскиванию в обе половины полости носа 4–6 раз в день взрослым и 3 раза детям¹. В клинических исследованиях фрамицетин показал себя как высокоэффективный препарат в лечении больных инфекционными заболеваниями полости носа, носоглотки и околоносовых пазух [16–18].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОПИЧЕСКИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Антибактериальные свойства препарата фрамицетин нашли свое применение и при лечении больных муковисцидозом (МВ).

Клиника болезней уха горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» в последние годы активно занимается изучением состояния уха, горла, носа у взрослых больных МВ. Сотрудниками клиники совместно с лабораторией и отделением муковисцидоза на базе Городской клинической больницы имени Плетнева проведено обследование 348 больных МВ из 43 регионов РФ, у всех диагностирован ХРС с нейтрофильными полипами. Ранее у нас в клинике проводилось исследование об эффективности топических антибактериальных препаратов у пациентов с муковисцидозом после хирургического вмешательства в полости носа и околоносовых пазухах [19]. Исследование проводилось в течение четырех лет. В него было включено 46 пациентов с муковисцидозом (смешанная форма). Исследование

¹ Изофра. Инструкция по применению. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/isofra__1137.

было длительным (растянутым во времени), из-за опасности перекрестного инфицирования одновременно в стационаре находился только один пациент. Перед поступлением в лор-стационар все больные находились в Городской клинической больнице имени Плетнева, где им были проведены предоперационное обследование и подготовка. В отделение оториноларингологии пациенты поступали с четкими рекомендациями по медикаментозному ведению до и после хирургического лечения, отдельно пульмонологи указывали предпочтения в проведении анестезиологического пособия по каждому конкретному пациенту. Всем пациентам была выполнена расширенная эндоскопическая полисинусотомия, первые сутки после операции больные находились в отделении реанимации и интенсивной терапии. В период наблюдения, который составил 10 дней, пациенты получали базовое лечение согласно клиническим рекомендациям и утвержденному протоколу ведения таких пациентов: ингаляции с бронхолитиками и муколитиками, кинезитерапию – дыхательную гимнастику, интраназально ирригационные препараты и топические глюкокортикостероиды. Интраназальные средства начинали использовать после удаления тампонов через сутки после вмешательства с обязательным предварительным туалетом полости носа. Случайным методом наблюдаемые больные разделены на две группы – основную и контрольную.

Ни один пациент на момент начала наблюдательного исследования не получал системную антибактериальную терапию (АБТ), прием этиотропных препаратов окончен за 2–3 нед. ($16 \pm 1,5$ дня) до начала наблюдения. Во время операции пациентам внутривенно вводили цефтриаксон в количестве 2,0 г. Сразу после доступа из верхнечелюстной пазухи проводили забор материала для микробиологического исследования. В основном патогенная микрофлора была представлена такими микроорганизмами, как *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia complex*. Степень обсеменения была достаточно высокой – все патогены выявлены в количестве 10^5 – 10^7 колониеобразующих единиц (КОЕ).

С учетом значительной нагрузки антимикробными средствами у пациентов с муковисцидозом любая возможность отсрочить повторное их назначение является положительным моментом. В данном аспекте определенное терапевтическое значение могут иметь топические антибиотики, лишённые системных нежелательных явлений, в т. ч. негативного влияния на нормальный микробиом человека, и обеспечивающие в той или иной степени преодоление устойчивости микроорганизмов за счет достижения высокой концентрации действующего вещества непосредственно в инфекционном очаге. Известно, что на фоне воспалительных изменений тканей, в т. ч. в полости носа и ОНП, системный препарат поступает в зону инфекционного процесса недостаточно, при этом топическое применение позволяет АБ накапливаться в нужном месте в значительной концентрации, особенно после расширенной полисинусотомии. По данным ряда авторов, у пациентов с некоторыми формами ХРС топическая АБТ по результатам бактериологического исследования, эндоскопической оценке по шкале Лунд – Кеннеди (LK) и опроснику

SNOT-22 является более эффективной по сравнению с пероральным приемом этиотропного средства [11, 20, 21].

Все наблюдаемые нами пациенты основной группы в течение 7 дней использовали спрей фрамицетин, с первых суток, сразу после удаления тампонов из полости носа. Фрамицетин применяли по одному впрыскиванию в каждую половину носа 6 раз в день. На 10-й день наблюдения всем пациентам проводилось повторное микробиологическое исследование мазков из полости носа. Степень обсеменения при повторном микробиологическом обследовании была ниже в основной группе (10^4 – 10^7 КОЕ).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент К. 24 лет с ранее установленным диагнозом «муковисцидоз (смешанная форма)» поступил в клинику болезней уха, горла и носа с жалобами на затрудненное носовое дыхание, гнойное отделяемое из полости носа, стекание отделяемого по задней стенке глотки, тяжесть в проекции обеих верхнечелюстных пазух. Данные жалобы беспокоили с 7-летнего возраста. Диагноз «муковисцидоз» был установлен с 3-летнего возраста. Пациенту, помимо системной антибактериальной терапии, периодически проводилось лечение топическими глюкокортикостероидами без заметного эффекта. При осмотре отмечалось гнойное отделяемое в полости носа и средних носовых ходах с обеих сторон. На серии КТ околоносовых пазух отмечалось гомогенное затемнение верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта, аплазия лобных пазух и гипоплазия клиновидных пазух. Также определялась аплазия крючковидных отростков и втяжение латеральных стенок полости носа (рис. 1). Пациенту под эндотрахеальным наркозом была выполнена расширенная полисинусотомия. Забор материала для последующего бактериологического исследования проводился интраоперационно после вскрытия околоносовых пазух. Патологическое отделяемое в пазухах было представлено в виде густого гноя с корками (рис. 2). По результатам микробиологического исследования была определена *Pseudomonas aeruginosa* на уровне 10^7 КОЕ. После окончания операции пациент был переведен в отделение ОРИТ для наблюдения в течение суток после операции. После удаления тампонов из общих и средних носовых

● **Рисунок 1.** Гомогенное затемнение верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта

● **Figure 1.** Homogeneous darkening of the maxillary sinuses and cells of the ethmoid labyrinth



- **Рисунок 2.** Патологическое отделяемое в пазухах
 ● **Figure 2.** Pathological discharge in the sinuses



ходов проводился тщательный туалет полости носа с помощью вакуумного аспиратора. Пациенту был назначен препарат фрамицетин по одному впрыскиванию в каждую полость носа 6 раз в день. Через 10 дней проводили забор материала для бактериологического исследования под контролем эндоскопа из верхнечелюстных пазух. Степень обсеменения при повторном микробиологическом обследовании у пациента была на уровне 10^4 КОЕ.

На основании проведенного исследования нами был сделан вывод о том, что использование назального спрея фрамицетин у больных муковисцидозом способствует более быстрому купированию послеоперационных реактивных явлений, снижению показаний к системной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде

и оказывает положительное влияние на микробный пейзаж полости носа. Поскольку эффективность и безопасность доказаны, препарат фрамицетин может быть рекомендован к широкому применению в ринолгической практике, в т. ч. у больных хроническим риносинуситом на фоне муковисцидоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, назначение топического антибактериального препарата фрамицетин при лечении заболеваний полости носа и околоносовых пазух, а также в послеоперационный период является целесообразным. Данный препарат оказывает достаточный антибактериальный эффект, снижает потребность в назначении пероральных антибиотиков, не вызывает системных нежелательных реакций, удобен в применении.

Назальный спрей фрамицетин показал свою эффективность в послеоперационном периоде у пациентов с муковисцидозом. Степень обсеменения бактериальной флорой заметно снижалась после применения, при этом отсутствовали побочные реакции, обычно возникающие при приеме системных антибиотиков. Таким образом, топический антибактериальный препарат фрамицетин также может быть рекомендован при ведении послеоперационных пациентов, в т. ч. и больных муковисцидозом.

Поступила / Received 03.03.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2022
 Принята в печать / Accepted 25.01.2023

Список литературы / References

- Карпова Л.С., Смородинцева Е.А., Сысоева Т.И., Столярова Т.П., Поповцева Н.М., Столяров К.А. и др. Распространенность РС-вирусной инфекции и других ОРВИ не гриппозной этиологии у детей и взрослых в регионах России в 2014–2016 годах. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018;17(2):16–26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-2-16-26>.
- Karpova L.S., Smorodintseva E.A., Sysoeva T.I., Stolyarova T.P., Popovtseva N.M., Stolyarov K.A. et al. The Spread of RS-virus Infection and other ARVI not Influenza Etiology in Children and Adults in the Regions of Russia from 2014 to 2016. *Epidemiologiia i Vaktsinoprofilaktika*. 2018;17(2):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-2-16-26>.
- Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. *Инфекционные болезни у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970431658.html>.
- Uchaikin V.F., Shamsheva O.V. *Infectious diseases in children*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.) Available at: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970431658.html>.
- Лобзин Ю.В., Жданов К.В. *Руководство по инфекционным болезням*. 4-е изд., доп. и перераб. СПб.: 2011. 1408 с.
- Lobzin Yu.V., Zhdanov K.V. *Guide to Infectious Diseases*. 4th ed. St Petersburg; 2011. 1408 p. (In Russ.)
- Юшук Н.Д. *Инфекционные болезни: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1004 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444122.html>.
- Yushchuk N.D. *Infectious diseases: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1004 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444122.html>.
- Киселев О.И., Сологуб Т.В., Романцов М.Г. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа. *Лечащий врач*. 2011;(2):92. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21671800>.
- Kiselev O.I., Sologub T.V., Romantsov M.G. Etiopathogenetic pharmacotherapy of SARS and influenza. *Lechaschi Vrach*. 2011;(2):92. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21671800>.
- Кареткина Г.Н. Применение индукторов интерферонов для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач*. 2009;(10):1–4. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2009/10/10861672>.
- Karetkina G.N. The use of interferon inducers for the treatment and prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. *Lechaschi Vrach*. 2009;(10):1–4. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2009/10/10861672>.
- Малкох А.В., Анастасевич Л.А., Боткина А.С. Острые респираторные заболевания и возможности иммуномодулирующей терапии. *Лечащий врач*. 2008;(8):58–62. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2008/08/5615064>.
- Malkoch A.V., Anastasevich L.A., Botkina A.S. Acute respiratory diseases and possibilities of immunomodulatory therapy. *Lechaschi Vrach*. 2008;(8):58–62. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2008/08/5615064>.
- Pawankar R., Nonaka M. Inflammatory mechanisms and remodeling in chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007;7(3):202–208. <https://doi.org/10.1007/s11882-007-0073-4>.
- Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2004;193:3–5. <https://doi.org/10.1177/00034894041130s502>.
- Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Страчунский Л.С., Стецюк О.У., Каманин Е.И., Тарасов А.А. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита (пособие для врачей). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2003;2(5):167–174. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2003/2/cmac-2003-t05-n2-p167/cmac-2003-t05-n2-p167.pdf>.
- Yanov Yu.K., Ryazantsev S.V., Stratchounski L.S., Stetsiouk O.U., Kamanin E.I., Tarasov A.A. et al. Practice Guidelines on Antimicrobial Therapy of Sinusitis (Guidelines for clinicians). *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2003;2(5):167–174. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2003/2/cmac-2003-t05-n2-p167/cmac-2003-t05-n2-p167.pdf>.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/rhin20.600>.
- 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>.
- Karneeva O.B., Gurov A.B., Karpova E.P., Tulupov D.A., Ryazantsev S.V., Garashchenko T.I. et al. *Острый синусит: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/острый-синусит-кп-рф-2021/16940>.
- Karneeva O.V., Gurov A.V., Karpova E.P., Tulupov D.A., Ryazantsev S.V., Garashchenko T.I. et al. *Acute sinusitis: Clinical Guidelines*. 2021. (In Russ.) Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/острый-синусит-кп-рф-2021/16940>.
- Свиштукин В.М., Синьков Э.В. Воспалительные заболевания полости носа и околоносовых пазух. Роль средств местной терапии. *Медицинский совет*. 2016;(18):42–44. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-42-44>.

- Svistushkin V.M., Sinkov E.V. Inflammatory diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses. Role of topical therapy products. *Meditsinskij Sovet*. 2016;(18):42–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-42-44>.
- Рязанцев С.В., Кривопаолов А.А., Еремин С.А., Шамкина П.А. Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактике осложнений. *ПМЖ*. 2019;8(1):55–59. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_v_lechenii_vospalitelynykh_zabolevaniy_polosti_nosa_okolonosovykh_pazuhi_i_profilaktike_oslozhneniy
- Ryzantsev S.V., Krivopalov A.A., Eremin S.A., Shamkina P.A. Topical antibacterial therapy in the inflammatory diseases treatment of the nasal cavity, paranasal sinuses, and complications prevention. *RMJ*. 2019;8(1):55–59. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_v_lechenii_vospalitelynykh_zabolevaniy_polosti_nosa_okolonosovykh_pazuhi_i_profilaktike_oslozhneniy.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Смоленск; 2007. Режим доступа: [https://micropspbgm.ru/micropspbgm/Dopolnitelnye_istocniki_files/%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B5%20%D1%80%D1%83%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B8%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B D%D0%BE%D0%B8%CC%86%20%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D0 %B8%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%B8.pdf](https://micropspbgm.ru/micropspbgm/Dopolnitelnye_istocniki_files/%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B5%20%D1%80%D1%86%D0%B2%D0%BE%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B D%D0%BE%D0%B8%CC%86%20%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D0 %B8%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%B8.pdf).
- Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. (eds.). *A practical guide to anti-infective chemotherapy*. Smolensk; 2007. (In Russ.) Available at: https://micropspbgm.ru/micropspbgm/Dopolnitelnye_istocniki_files/%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B5%20%D1%80%D1%83%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B8%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B D%D0%BE%D0%B8%CC%86%20%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D0 %B8%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%B8.pdf.
- Кушельская Н.Л., Туровский А.Б., Лучшева Ю.В., Хамзалиева Р.Б., Изотова Г.Н. Роль топических антибиотиков в лечении заболеваний, сопровождающихся ринофарингеальной симптоматикой. *Лечебное дело*. 2018;(1):60–65. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-11984>.
- Kunelskaya N.L., Turovsky A.B., Luchsheva Yu.V., Khamzalieva R.B., Izotova G.N. The role of topical antibiotics in the treatment of diseases accompanied by nasopharyngeal symptoms. *Lechebnoe Delo*. 2018;(1):60–65. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-11984>.
- Кокорина В.Э. Анализ результатов возможности местной терапии острых риносинуситов как осложнений гриппа H1N1 у часто болеющих детей. В: *Материалы VII Петербургского форума оториноларингологов России*. СПб.; 2018. С. 65–66. Режим доступа: <https://isofra.ru/analiz-rezultatov-vozmozhnosti-mestnoj-terapii-ostrykh-rinosinusitov-kak-oslozhnenij-grippa-h1n1-u-chasto-boleyushih-detey>.
- Kokorina V.E. Analysis of the results of the possibility of local therapy of acute rhinosinuitis as a complication of H1N1 influenza in frequently ill children. In: *Materials of the VII St. Petersburg Forum of Otorhinolaryngologists of Russia*. St. Petersburg; 2018, pp. 65–66. (In Russ.) Available at: <https://isofra.ru/analiz-rezultatov-vozmozhnosti-mestnoj-terapii-ostrykh-rinosinusitov-kak-oslozhnenij-grippa-h1n1-u-chasto-boleyushih-detey>.
- Свиштушкин В.М., Синьков Э.В., Никифорова Г.Н. Роль местной антибактериальной терапии у пациентов с муковисцидозом. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(4):59–66. <https://doi.org/10.17116/otorino20218604159>.
- Svistushkin V.M., Sinkov E.V., Nikiforova G.N. Role of topical antibacterial therapy in patients with cystic fibrosis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2021;86(4):59–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20218604159>.
- Ельков И.В., Хабаров А.А. Изучение проникновения морфоциклина в кровь и слизистую оболочку верхнечелюстной пазухи. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1991;(3):9–11.
- Elkov I.V., Khabarov A.A. Investigation of penetration of morphocycline into the blood and maxillary sinus mucosa. *Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*. 1991;(3):9–11. (In Russ.)
- Абдулкеримов Х.Т., Артюшкін С.А., Асланов Б.И., Вахрушев С.Г., Гарашченко Т.И., Гилянов Е.А. и др. Резолюция совета экспертов НМАО по проблеме антибиотикотерапии в оториноларингологии. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):135–138. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37051918>.
- Abdulkirimov Kh.T., Artyushkin S.A., Aslanov B.I., Vakhrushev S.G., Garashchenko T.I., Gilifanov E.A. et al. The resolution of the nmao expert council on the problem of antibiotic therapy in otorhinolaryngology. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(1):135–138. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37051918>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Синьков Э.В.
Написание текста – Синьков Э.В., Козлова Л.А.
Сбор и обработка материала – Синьков Э.В., Никифорова Г.Н., Козлова Л.А.
Обзор литературы – Синьков Э.В., Никифорова Г.Н.
Анализ материала – Синьков Э.В., Никифорова Г.Н., Козлова Л.А.
Редактирование – Никифорова Г.Н.
Утверждение окончательного варианта статьи – Никифорова Г.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – **Eduard V. Sinkov**
Text development – **Eduard V. Sinkov, Larisa A. Kozlova**
Collection and processing of material – **Eduard V. Sinkov, Galina N. Nikiforova, Larisa A. Kozlova**
Literature review – **Eduard V. Sinkov, Galina N. Nikiforova**
Material analysis – **Eduard V. Sinkov, Galina N. Nikiforova, Larisa A. Kozlova**
Editing – **Galina N. Nikiforova**
Approval of the final version of the article – **Galina N. Nikiforova**

Информация об авторах:

Синьков Эдуард Викторович, 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; 1178461@mail.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
Козлова Лариса Александровна, 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; kozlova.lara4m@yandex.ru

Information about the authors:

Eduard V. Sinkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; 1178461@mail.ru
Galina N. Nikiforova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; gn_nik_63@mail.ru
Larisa A. Kozlova, Resident of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; kozlova.lara4m@yandex.ru

Базисная терапия при вирусных заболеваниях верхних дыхательных путей

С.А. Еремин✉, <https://orcid.org/0000-0002-2344-9199>, eremin-lor@mail.ru

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

С.И. Ситников, <https://orcid.org/0000-0002-3946-1571>, pomidor721@mail.ru

С.С. Высоцкая, <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

Высокая распространенность воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей выводит данную патологию на передовое место, занимая до 90% случаев обращения к специалистам среди всех инфекционных заболеваний. Основным этиологическим фактором возникновения острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, таких как ринит, риносинусит, фарингит, является поражение вирусным агентом. При этом поражающие вирусные агенты крайне разнообразны. Вместе с тем неверно подобранная стартовая терапия может привести к ослаблению местного неспецифического иммунитета, что в свою очередь формирует пусковой момент для присоединения бактериальной инфекции и развития острого бактериального риносинусита. Высокая распространенность инфекций верхних дыхательных путей и необоснованная системная терапия антибиотиками являются основным фактором, способствующим росту антибактериальной резистентности. Принимая во внимание широкий спектр инфекционной микробиоты, способствующей развитию хронической патологии, остается актуальным вопрос подбора адекватных препаратов для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. При нецелесообразности использования антибактериальной терапии могут применяться гомеопатические препараты как в качестве монотерапии неосложненных форм вирусного заболевания, так и в комбинации в случаях, когда пациенту важна безопасность назначаемых препаратов. Это особенно актуально в детском возрасте, когда врач ограничен в применении лекарственных средств. Целью данной работы является ознакомление врачей с эпидемиологией, симптоматикой и современными принципами терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей с акцентом на факторы риска. Проведен анализ русскоязычных и англоязычных публикаций с использованием баз данных: eLibrary, PubMed, Russian Science Citation Index, Springer, Scopus, Scientific Research, Crossref.

Ключевые слова: риносинусит, вирусное поражение, бактериальное поражение, антибиотикорезистентность, гомеопатические препараты

Для цитирования: Еремин С.А., Рязанцев С.В., Ситников С.И., Высоцкая С.С. Базисная терапия при вирусных заболеваниях верхних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2023;17(7):188–195. <https://doi.org/10.21518/ms2022-052>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Basic therapy for viral diseases of the upper respiratory tract

Sergei A. Eremin✉, <https://orcid.org/0000-0002-2344-9199>, eremin-lor@mail.ru

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

Sergey I. Sitnikov, <https://orcid.org/0000-0002-3946-1571>, pomidor721@mail.ru

Svetlana S. Vysockaya, <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>, s-ultraviolet@mail.ru

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

Abstract

The high prevalence of inflammatory diseases of the upper respiratory tract brings this pathology to the forefront, occupying up to 90% of cases of contacting specialists among all infectious diseases. The main etiological factor in the occurrence of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract, such as rhinitis, rhinosinusitis, pharyngitis, is the defeat of a viral agent. At the same time, the damaging viral agents are extremely diverse. In turn, an incorrectly selected initial therapy can lead to a weakening of local nonspecific immunity, which in turn forms a starting point for the attachment of a bacterial infection and the development of acute bacterial rhinosinusitis. Due to the high prevalence of infections of the upper respiratory tract and unreasonable systemic antibiotic therapy, it is the main factor contributing to the growth of antibacterial resistance, and taking into account the wide range of infectious microbiota that contributes to the development of chronic pathology, the selection of adequate drugs for the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract remains relevant. If it is inappropriate to use antibacterial therapy, homeopathic preparations can be used both as monotherapy for uncomplicated forms of a viral disease, and in combination in cases where the safety of prescribed drugs is important to the patient. This is especially true in childhood, when the doctor is limited in the use of medicines. The purpose of this work is to familiarize physicians with the epidemiology, symp-

toms and modern principles of treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract with an emphasis on risk factors. The analysis of Russian-language and English-language publications was carried out using the databases: eLibrary, PubMed, Russian Science Citation Index, Springer, Scopus, Scientific Research, Crossref.

Keywords: rhinosinusitis, viral infection, bacterial infection, antibiotic resistance, homeopathic medicines

For citation: Eremin S.A., Ryazantsev S.V., Sitnikov S.I., Vysockaya S.S. Basic therapy for viral diseases of the upper respiratory tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):188–195. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-052>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей выводит данную патологию на передовое место, занимая до 90% случаев обращения к специалистам среди всех инфекционных заболеваний [1–4]. Важно подчеркнуть, что среди взрослых частота заболевания колеблется от 2 до 5 случаев в течение года, среди детей она значительно выше (до 7–10 раз в год).

Основным этиологическим фактором возникновения острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, таких как ринит, риносинусит, фарингит, является поражение вирусным агентом. При этом поражающие вирусные агенты крайне разнообразны. Только возбудителей острого ринита насчитывается более 200 серотипов. Они включают группы аденовируса, энтеровируса, респираторно-синцитиального вируса, вирусов гриппа и парагриппа, энтеровирусов, а также коронавируса [1].

Симптоматика и уровни поражения также отличаются в зависимости от типа вирусного агента: вирусы гриппа и аденовирусы вызывают поражение эпителия не только верхних, но и нижних дыхательных путей, склонны к формированию у пациентов признаков трахеита, бронхита, могут приводить к пневмониям при затяжном течении или у ослабленных и иммунодефицитных пациентов. При парагриппе часто происходит поражение эпителиального покрова гортани, тогда как аденовирусная инфекция может сопровождаться конъюнктивитом [2].

Несмотря на уделение последние годы особого внимания новой коронавирусной инфекции, наиболее частыми типичными возбудителями вирусной инфекции верхних дыхательных путей являются риновирусы из семейства пикорнавирусов, свойственные для человека и высших приматов. Они вызывают до 50% всех респираторных вирусных инфекций у взрослых. Эти типы вирусов наиболее склонны к поражению именно верхних дыхательных путей, вызывая клинические картины ринита и фарингита.

При этом крайне велико эпидемическое значение вирусных инфекций, вызванных риновирусами. Не беря в наблюдение пандемию COVID-19, можно говорить, что до 80% эпидемических заболеваний вирусными инфекциями верхних дыхательных путей обуславливаются инфицированием именно этой группой вирусов [3, 4].

Вовлечение в воспалительный процесс за счет вирусного поражения слизистых оболочек верхних дыхательных путей приводит к ряду изменений в них.

Вазодилатация, увеличение проницаемости сосудистой стенки, нарушение мукоцилиарного клиренса приводят к отеку слизистой оболочки, резкому увеличению количества секрета, нарушению его нормальной эвакуации, более длительному контакту патогенов со слизистой оболочкой. В результате пациенты предъявляют жалобы не только на общую, но и на местную симптоматику: возникает ринорея и кашель, появляется боль в горле, формируется затруднение носового дыхания, часто может возникать заложенность ушей. Даже при наличии только местной симптоматики может снижаться качество жизни заболевшего, ухудшаются производительность труда, спортивные и другие показатели [5].

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ СИНУСИТЫ

Ослабление местного неспецифического иммунитета, в свою очередь, формирует пусковой момент для развития острого бактериального риносинусита. Несмотря на то что доля первичных бактериальных риносинуситов мала и может составлять всего до 2% [6], общий процент заболеваемости бактериальным риносинуситом выше – до 15%. Увеличение этого показателя происходит за счет ассоциации бактериального компонента заболевания с острой респираторной вирусной инфекцией. Вследствие того, что при вирусной инфекции защитные свойства нарушаются, создается благоприятная среда для формирования патологической бактериальной флоры или избыточной активности персистирующей сапрофитной, условно-патогенной флоры верхних дыхательных путей.

До 50% всех случаев наблюдений бактериальной инфекции верхних дыхательных путей, сопровождающихся болью в горле, приходится на пневмококк и β-гемолитический стрептококк группы А. Также в условиях снижения иммунологической защиты слизистой оболочки патогенные свойства может приобретать *Staphylococcus aureus* – представитель нормальной микрофлоры кожи и условно-патогенный микроорганизм слизистой полости рта. При этом штаммы этого патогена зачастую оказываются резистентны к наиболее распространенным антибиотикам. Грамотрицательными патогенами острого риносинусита, также составляющими, по различным данным, до половины всех клинических случаев, являются *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Атипичная микрофлора в виде факультативно-анаэробных микроорганизмов, хламидийного поражения, грибковой инвазии встречается редко [6–9].

ДИАГНОСТИКА

В лечебной практике дифференциальная диагностика между вирусным и бактериальным поражением верхних дыхательных путей до сих пор основывается преимущественно на клинической картине и эпидемической ситуации. При этом, несмотря на различия в клинических проявлениях разной вирусной инфекции, описанных выше, невозможно только на анализе клинической картины точно идентифицировать инфекционный агент. В свою очередь, лабораторные методы диагностики вирусных инфекций не универсальны, обладают либо низкой специфичностью, либо дорогостоящи и не распространены в рутинной практике оториноларинголога и терапевта. Выделение культуры вируса – процесс крайне трудоемкий и до сих пор не имеющий широкого клинического значения.

Использование флуоресцирующих антител – эффективный и быстрый способ выделения вирусов гриппа, способный дать результат уже через 2–3 ч, но не способный верифицировать другие типы вирусной инфекции. Более обширным охватом обладает метод определения антигенов, дающий возможность верифицировать вирусы гриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, но не использующийся для самой распространенной группы риновирусов в связи с огромным количеством их серотипов. ПЦР-диагностика при вирусной инфекции эффективна, но дорогостоящая и в повседневной практике применяется в основном для верификации коронавирусной инфекции. Взятие мазков на посев бактериальной флоры с целью определения ее состава и при необходимости чувствительности к антибиотикам не позволяет быстро верифицировать возбудитель, а использование экспресс-диагностики наиболее распространено лишь для верификации β -гемолитического стрептококка [2].

Вследствие перечисленных особенностей диагностики возбудителя в повседневной практике лечащий врач зачастую назначает терапию, руководствуясь клинической картиной и личным опытом. В связи с тем, что бактериальная инфекция верхних дыхательных путей может приводить как к локальным, так и системным гнойным осложнениям, в т. ч. сопровождающимся реальной угрозой жизни пациента, лечение зачастую начинается с системного применения антибактериального препарата [10–12].

В качестве эмпирической терапии используются препараты пенициллинового ряда, в т. ч. «защищенные» пенициллины с добавлением клавулановой кислоты, цефалоспорины третьего поколения, и респираторные фторхинолоны в качестве препаратов резерва. В современном подходе макролиды используются только при невозможности применения пенициллинов или цефалоспоринов в связи с высокой и быстро развивающейся в мире антибиотикорезистентностью к этой группе.

Однако такая терапия имеет значимые ограничения, обусловленные проблемами токсического воздействия антибиотиков [13] и роста антибиотикорезистентности.

Необходимым условием эффективности антибактериальной терапии также является комплаентность, которую не всегда могут соблюдать пациенты. В исследовании приверженности терапии респираторных инфекций с назначением антибиотиков среди 428 пациентов только 30% полностью соблюдали предписания врача, 29% наблюдаемых с течением времени переставали следовать схеме приема препарата, а 25% изначально не могли соблюдать правильность дозировки. Такой подход пациентов к терапии антибактериальными препаратами требует особого внимания с их стороны и разъяснения важности соблюдения кратности приема со стороны врача. В противном случае это также может являться фактором роста антибиотикорезистентности микроорганизмов [14–16].

Само понятие «антибиотикорезистентность» появилось после начала распространения системных антибактериальных препаратов с 40-х гг., но наиболее актуально стало перед человечеством на рубеже XX–XXI вв. В связи с широким распространением этого феномена в популяции Всемирная организация здравоохранения назвала начало XXI в. «эрой антибиотикорезистентности». Негативные последствия, такие как рост устойчивости «типичных» возбудителей, появление «внутрибольничных штаммов», приводят к недостаточной или полной неэффективности назначаемой стартовой терапии антибактериальными средствами, затяжному течению, затруднению в лечении тяжелых форм бактериальной инфекции [17–20].

В связи с высокой распространенностью инфекций верхних дыхательных путей необоснованная системная терапия антибиотиками является основным фактором, способствующим росту антибактериальной резистентности. При этом одними из наиболее частых заболеваний, при которых антибиотики в большинстве случаев назначаются необоснованно, являются острый риносинусит и острый тонзиллофарингит [21–23].

Проблема рационального использования антибиотиков у иммунокомпетентных взрослых пациентов без тяжелой коморбидности является неотъемлемой частью современных клинических рекомендаций по ведению пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей [24]. Она базируется на данных о частом отсутствии эффективности местных антибактериальных средств при лечении боли в горле, а также обусловлена повсеместным ростом резистентности бактериальной флоры к антибиотикам вследствие их часто нецелесообразного применения. Особенно опасность представляет развитие перекрестной резистентности к антибиотикам сапрофитной микрофлоры человека в других органах и системах или появление устойчивых штаммов особо опасных инфекций [25].

ОТНОШЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Интересно отношение непосредственно пациентов к применению системной антибактериальной терапии при инфекциях верхних дыхательных путей. Такое

исследование проводилось в 2017 г. в 13 странах, располагающихся на континентах Евразии, Северной и Южной Америки, и включало Российскую Федерацию. Работа строилась на анализе результатов анкетирования 5 196 пациентов, обратившихся на прием по поводу простудных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся болью в горле. Процент респондентов, использующих антибиотики при воспалении, сопровождающемся болью в горле, колебался от 45 до 58% опрошенных (в России 26%).

При этом использование антибиотика как основной фактор лечения считают правильным только лишь от 21 до 6% опрошенных (в России до 15%).

Интересным является также отношение пациентов к назначению им системной антибактериальной терапии при боли в горле, выявленное в этом исследовании. Согласие пациента с назначенной антибактериальной терапией очень сильно варьировалось от страны к стране и составляло от 24 до 82%, при этом в России показатель согласия с применяемой антибактериальной терапией самый низкий – 24%. Также авторы отмечают, что в нашей стране самый высокий показатель информированности о необходимости применения антибиотиков только в крайнем случае – 96%.

Во многих странах мира от 40 до 86% пациентов с диагнозом «острый тонзиллофарингит» получают антибактериальную терапию, но только 23% из них – в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями. Избыточное назначение, ошибки выбора соответствующей терапии и нарушение комплаентности – основные характеристики несоответствия современным стандартам и клиническим рекомендациям разных стран. Проблема рационального использования антибиотиков у иммунокомпетентных взрослых пациентов без тяжелой коморбидности является неотъемлемой частью современных клинических рекомендаций по ведению пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей [24]. Она базируется на данных о частом отсутствии эффективности местных антибактериальных средств при лечении боли в горле, а также обусловлена повсеместным ростом резистентности бактериальной флоры к антибиотикам вследствие их часто нецелесообразного применения. В том числе опасность представляет развитие перекрестной резистентности к антибиотикам сапрофитной микрофлоры человека в других органах и системах или появление устойчивых штаммов особо опасных инфекций [25].

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Вирусная инфекция верхних дыхательных путей характеризуется симптоматикой, которая может сильно беспокоить пациента, вызывая выраженный дискомфорт, нарушая качество жизни и ограничивая его трудовую деятельность [22].

Для уменьшения подобной симптоматики активно применяются препараты, направленные непосредственно на купирование конкретных симптомов заболевания.

Нестероидные противовоспалительные препараты помогают справиться с симптомами интоксикации, нормализовать терморегуляционные нарушения, оказывают анальгезирующее действие, в т. ч. уменьшают головную боль. Обладая мощным системным эффектом, эти препараты, кроме позитивного воздействия, имеют ограничения применения и риски развития неблагоприятных явлений. Большинство нестероидных противовоспалительных препаратов при длительном приеме оказывают неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт, приводя к эрозивно-язвенным поражениям, могут вызвать бронхоспазм. Применение же аспирина и нимесулида вовсе противопоказано в педиатрической практике при лечении вирусных заболеваний.

С целью улучшения носового дыхания и уменьшения ринореи используются антигистаминные препараты первого поколения, системные и местные деконгестанты. При этом эффект антигистаминных препаратов обусловлен их побочным антихолинергическим действием и в сочетании с фенилэфрином повышает эффективность симптоматического лечения. Однако выраженный седативный эффект и ограничения применения в детском возрасте также серьезно ограничивают их применение, особенно при легких формах течения вирусной инфекции [2].

Применение интраназальных деконгестантов должно быть контролируемо как в детском, так и во взрослом возрасте в связи с высоким риском развития лекарственного ринита [26].

Современная стратегия лечения гриппа и ОРВИ отдает приоритет противовирусным и иммуностимулирующим средствам [27].

Этиотропная терапия вирусных инфекций на текущий момент затруднительна, учитывая вариабельность их групп и штаммов. В настоящее время этиопатогенетический подход к элиминации возбудителя используется при инфекции вирусами гриппа и респираторно-синциального вируса. В первом случае используются блокаторы М2-каналов и ингибиторы нейроминидазы, во втором – рибавирин. Однако эффективное применение этих препаратов возможно только лишь при начале лечения не позже 48 ч после начала заболевания, тогда как обращение за медицинской помощью зачастую происходит спустя трое суток от первых проявлений болезни. Учитывая меньшую распространенность этих групп вирусов в этиологии инфекций верхних дыхательных путей по сравнению с риновирусами, применение антиретровирусных этиопатогенетических препаратов оправданно при лабораторном подтверждении вирусной инфекции или неблагоприятной эпидемиологической обстановке, вызванной вирусами гриппа, в т. ч. высокопатогенных штаммов H5N1 и H1N1 [28, 29].

Муколитическая терапия. Муколитики, такие как ацетилцистеин и амброксол, показаны только при кашле с отхождением вязкой мокроты. Некоторые препараты, например фенирамин и хлорфенирамин, нередко входящие в состав комбинированных средств, кроме антигистаминного эффекта, оказывают и противокашлевое действие, в основе которого лежит угнетение кашлевого

центра. Данная группа лекарственных средств имеет выраженный седативный эффект, который усиливается на фоне приема алкоголя, транквилизаторов, поэтому их применение должно быть четко обосновано.

Иммуномодулирующая терапия при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей основана на использовании экзогенного или стимулировании выработки эндогенного интерферона в условиях супрессии выработки собственного интерферона под влиянием вирусной инфекции. Подобная супрессия может обуславливать затяжное течение или развитие более тяжелых форм заболевания. Снижение продукции эндогенного интерферона характерно для часто болеющих детей, беременных женщин, пожилых людей. Среди факторов уменьшения его продукции рассматривают генетические и стрессовые факторы. Отмечается влияние недостатка витаминов и микроэлементов. В зависимости от формы применения препараты экзогенного интерферона перспективны для профилактических и лечебных целей, но авторы литературного обзора применения интерферонов, включающих 241 исследование, считают, что применению этих препаратов не место в повседневном профилактическом применении, т.к. они могут формировать клиническую картину, не отличимую от обычной простуды [30]. Также дополнительная искусственная стимуляция выработки интерферонов в момент простудного заболевания может привести к дестабилизации компенсаторных возможностей иммунной системы организма [27].

Применение гомеопатических препаратов. В связи с невозможностью этиопатогенетического лечения наиболее распространенных вирусных инфекций верхних дыхательных путей, вызываемых риновирусами или другими тяжело дифференцируемыми вирусными агентами, особое место в лечении неосложненного заболевания занимают гомеопатические препараты. При нецелесообразности использования антибактериальной терапии эти препараты могут применяться как в качестве монотерапии неосложненных форм вирусного заболевания, так и в комбинации в случаях, когда пациенту важна безопасность назначаемых препаратов. Это особенно актуально в детском возрасте, где врач ограничен в применении лекарственных средств [27].

Проведено исследование по данным литературы и собственным наблюдениям возможности современных гомеопатических средств. В состав комплексных гомеопатических препаратов может входить целый ряд природных активных веществ, обладающих комбинированным секретолитическим, антисекреторным, противовоспалительным, общеукрепляющим, восстанавливающим действием. Например, *Alium сера* используют для аллергического и инфекционного ринита. *Pulsatilla* эффективна при заложенности в носу, ухудшении состояния от перемены погоды, чрезмерных слизистых выделениях. *Gelsemium sempervirens* уменьшает головную боль, слабость и разбитость, устраняет насморк, облегчает дыхание. *Kalium bichromicum* эффективен при поражении слизистых оболочек с выделением вязкой слизи, образованием корок. Показанием для назначения *Atropa belladonna* являются

воспалительные заболевания органов дыхательной системы с лихорадкой, сухой кашель.

Было проведено масштабное исследование по изучению действия гомеопатического препарата при остром инфекционном рините. В исследовании участвовали ведущие учреждения Российской Федерации, такие как:

- ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи»;
- Кафедра болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»;
- Центральная клиническая больница гражданской авиации (Москва);
- Кафедра оториноларингологии Уральского государственного медицинского университета;
- Кафедра оториноларингологии Новосибирского государственного медицинского университета.

В исследовании приняли участие 115 пациентов (72 (63,0%) женщины, 43 (37,0%) мужчины) в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $33,6 \pm 11,7$ года).

На момент включения пациента в исследование клиническая картина острого инфекционного ринита у 40 (34,8%) пациентов отмечалась в течение 1 дня, у 62 (53,9%) – в течение 2 дней, в течение 3 сут. – у 13 (11,3%) больных. Между тем 26 (22,6%) пациентов связывали начало своего заболевания с переохлаждением, 4 (3,5%) человека – с контактом с больным ОРВИ, а 85 (73,9%) не связывали начало своего заболевания ни с какими факторами.

РЕЗУЛЬТАТЫ СУБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ СИМПТОМОВ

В первый день, по данным дневников пациентов, в клинической картине ОРВИ преобладали симптомы интоксикации – слабость и ринорея, сопровождающаяся зудом в полости носа, раздражением и чиханьем. До 86,0% пациентов жаловались на головную боль.

Интенсивность серозных выделений из полости носа была максимальна на 2–3-е сут. от начала наблюдения. Нарушение сна было максимальным в первые сутки от момента включения пациента в исследование, к 3-му дню терапии гомеопатическим препаратом сон нормализовался у 82,6% респондентов. По результатам анкетирования 92,5% опрошенных пациентов констатировали отличную эффективность и переносимость препарата. К 3-му дню гомеопатической терапии наступает существенное улучшение состояния. У 53% пациентов все основные симптомы были купированы. При сохранившихся симптомах отмечается достоверно быстрая и эффективная динамика снижения основных симптомов:

- ринореи – в 2 раза,
- отека слизистой – в 1,5 раза,
- слабости и головной боли – в 2 раза.

К 3-му дню терапии температура нормализовалась у 82% пациентов. Комплексный гомеопатический препарат быстро купирует основные симптомы острого

инфекционного ринита на фоне ОРВИ. Уже к 3-му дню терапии в два раза уменьшаются такие проявления, как головная боль, ринорея, назальная обструкция, чихание. Полученные результаты позволяют расценивать генез позитивного влияния исследуемого препарата на симптомокомплекс ОРВИ как противовоспалительный, антисекреторный и детоксикационный [31].

В клинике лор-болезней РГМУ было проведено исследование по оценке эффективности гомеопатической терапии среди пациентов с различными формами острых ринитов (аллергическими и инфекционными). Гомеопатический препарат назначали в возрастной дозировке согласно прилагаемой к препарату инструкции. Приема других лекарственных средств и проведения физиотерапевтических процедур не допускалось. Детям контрольной группы назначались сосудосуживающие препараты, физиотерапевтические процедуры (КУФ), но без приема гомеопатического препарата. Динамику выраженности клинических симптомов (отек слизистой полости носа, затруднение дыхания, гипосмия, гиперемия слизистой, чихание, гиперемия конъюнктивы, болезненность в области проекции околоносовых пазух, слезотечение) оценивали по балльной шкале (от 0 до 3 баллов).

На основании полученных данных (результаты клинического осмотра), а также опроса пациентов и их родителей было отмечено, что уже к 3-му дню приема гомеопатической терапии наступает существенное улучшение

состояния детей. В контрольной группе подобная балльная оценка отмечалась на 5-е сут. Детям с различными формами аллергических ринитов прием препарата пролонгировался до 14–28 дней. Уже к 3–5-му дню приема гомеопатического препарата наступает существенное улучшение состояния детей, отличающееся от традиционных методов лечения ринита; пролонгированный прием препарата существенного влияния на изменения балльной оценки не оказывает. Наиболее выраженный эффект наступает к 3-му дню.

Таким образом, на фоне гомеопатической терапии отмечена выраженная клиническая динамика (уменьшение заложенности, отека, патологического отделяемого) [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексную гомеопатическую терапию можно считать эффективной при лечении как вирусных, так и бактериальных риносинуситов.

Назначение гомеопатических препаратов в составе комплексной терапии благоприятствует повышению клинического эффекта лечения и улучшению общего самочувствия пациентов.

Поступила / Received 07.10.2022
Поступила после рецензирования / Revised 26.01.2023
Принята в печать / Accepted 17.03.2023

Список литературы / References

- Johnston S., Holgate S. Epidemiology of viral respiratory infections. In: Myint S., Taylor-Robinson D. (eds.) *Viral and other infections of the human respiratory tract*. Chapman and Hall, London; 1996, pp. 1–38.
- Зайцев А.А. Фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Терапевтический архив*. 2013;85(3):102–106. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2013/3/downloads/ru/030040-36602013319>.
- Zaitsev AA. Pharmacotherapy of acute respiratory viral infections. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;85(3):102–106. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2013/3/downloads/ru/030040-36602013319>.
- Van Kempen M.J., Rijkers G.T., Van Cauwenberge P.B. The immune response in adenoids and tonsils. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;122(1):8–19. <https://doi.org/10.1159/000024354>.
- Шахова Е.Г. Современный взгляд на проблему ринита. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(5):3–6. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennyy_vzglyad_naproblemu_rinita/?print_page=Y#ixzz7gb9iySwj.
- Shakhova E.G. A current view on the problem of rhinitis. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(5):3–6. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennyy_vzglyad_naproblemu_rinita/?print_page=Y#ixzz7gb9iySwj.
- 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>.
- Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Panchenko P.I., Ryzantsev S.V. Possibilities of topical treatment of bacterial ENT infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-44-54>.
- Еремин С.А., Дьяков И.М., Павлова С.С. Особенности применения топических препаратов фрамцетина сульфата в лечении риносинусита. *Медицинский совет*. 2021;(18):158–164. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-158-164>.
- Eremin S.A., Dyakov I.M., Pavlova S.S. Features of the use of topical preparations of framcetin sulfate in the treatment of rhinosinusitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):158–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-158-164>.
- Рязанцев С.В. (ред.). *Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: клинические рекомендации*. М., СПб.; 2014. 27 с. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/clinical-recomendations%202014/Sinusit%202014.pdf?ysclid=lg0r8l9ton469809615>.
- Ryzantsev S.V. (ed.). *Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis: clinical guidelines*. Moscow, St Petersburg; 2014. 27 p. (In Russ.) Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/clinical-recomendations%202014/Sinusit%202014.pdf?ysclid=lg0r8l9ton469809615>.
- 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>.
- 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 Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(3):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403141>.
- 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>.
- Кривопапов А.А., Артюшкин С.А., Тузиков Н.А., Демиденко А.Н., Пискунов В.С. Особенности риносинусогенных внутричерепных осложнений. *Российская ринология*. 2014;22(3):4–11. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2014/3/downloads/ru/030869-5474201432>.
- Krivopalov A.A., Artyushkin S.A., Tuzikov N.A., Demidenko A.N., Piskunov V.S. Features of rhinosinusogenic intracranial complications. *Russian Rhinology*. 2014;22(3):4–11. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2014/3/downloads/ru/030869-5474201432>.
- Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Шахназаров А.Э., Муратова Е.И. Острые и хронические риносинуситы: дополнительные возможности консервативной терапии. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(4):19–21. Режим доступа: https://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia_24_4_2018.pdf.
- Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Shahnazarov A.E., Muratova E.I. Acute and chronic rhinosinusitis: additional possibilities of conservative therapy.

- Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(4):19–21. (In Russ.) Available at: https://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia_24_4_2018.pdf.
12. Кривопапов А.А., Вахрушев С.Г. Система специализированной оториноларингологической помощи в Красноярском крае. *Российская оториноларингология*. 2013;(4):50–54. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-spetsializirovannoy-otorinolaringologicheskoy-pomoschi-v-krasnoyarskom-krae/viewer>.
 13. Кривопапов А.А., Вахрушев С.Г. System of specialized otorhinolaryngological care in the Krasnoyarsk territory. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2013;(4):50–54. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-spetsializirovannoy-otorinolaringologicheskoy-pomoschi-v-krasnoyarskom-krae/viewer>.
 13. Постников С.С. Токсические эффекты антибиотиков. *Педиатрия*. 2008;2(87):111–116. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/toksicheskie-effekty-antibiotikov>.
 14. Postnikov S.S. Toxic effects of antibiotics. *Pediatrics*. 2008;2(87):111–116. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/toksicheskie-effekty-antibiotikov>.
 14. Llor C., Hernández S., Bayona C., Moragas A., Sierra N., Hernández M., Miravittles M. A study of adherence to antibiotic treatment in ambulatory respiratory infections. *Int J Infect Dis*. 2013;17(3):e168–e172. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.09.012>.
 15. Yamamoto Y., Kadota J., Watanabe A., Yamanaka N., Kazuhiro K., Mikamo H. Compliance with oral antibiotic regimens and associated factors in Japan: compliance survey of multiple oral antibiotics (COSMOS). *Scand J Infect Dis*. 2012;44(2):93–99. <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.619998>.
 16. Planta M.B. The role of poverty in antimicrobial resistance. *J Am Board Fam Med*. 2007;20(6):533–539. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2007.06.070019>.
 17. Шишева А.К., Кормазов М.Ю. Социально-экономические аспекты оптимизации госпитальной помощи больным с патологией носа и околоносовых пазух 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>.
 18. Shisheva A.K., Korkmazov M.Yu. Socio-economic aspects of optimizing hospital care for patients with pathology of the nose and paranasal sinuses in a large industrial city. *Vestnik Yuzhno-Uralskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Obrazovanie, Zdravookhraneniye, Fizicheskaya Kultura*. 2011;(26):62–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
 18. 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>.
 19. 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. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(5):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-96-101>.
 19. 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;19(1):37–45. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-37-45>.
 20. Zolotareva M.A., Nazaruk E.I. Orbital and intracranial complications of inflammatory diseases of paranasal sinuses in adults based on case studies of Department of Otorhinolaryngology of N.A. Semashko Republican Clinical Hospital for the period 2014 to 2018. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(1):37–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-37-45>.
 20. Алексеенко 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>.
 21. 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. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;1(1):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-92-97>.
 21. Amyes S.G. Bacterial Resistance to Antimicrobials. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(6):1047. <https://doi.org/10.1093/jac/dkf056>.
 22. 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>.
 23. Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Panchenko P.I., Ryazantsev S.V. Possibilities of topical treatment of bacterial ENT infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-44-54>.
 23. 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>.
 24. Essack S., Bell J., Burgoyne D.S., Duerden M., Shephard A. Topical (local) antibiotics for respiratory infections with sore throat: An antibiotic stewardship perspective. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(6):829–837. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13012>.
 25. McDonnell G., Russell A.D. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12:147–179. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9880479>.
 26. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Лекарственно-индуцированный ринит. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(3):75–82. <https://doi.org/10.17116/otorino20208503175>.
 27. Ostroumova O.D., Shikh E.V., Rebrova E.V., Ryzanova A.Yu. Rhinitis medicamentosa. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(3):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208503175>.
 27. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Власова Н.П. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время. *Лечащий врач*. 2013;(1):52. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435605>.
 28. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Vlasova N.P. Possibilities of treatment of patients with acute respiratory viral infections at the present time. *Lechaschi Vrach*. 2013;(1):52. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435605>.
 28. Fiore A., Fry A., Shay D., Gubareva L., Bresee J.S., Uyeki T.M. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*. 2011;60:1–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248682>.
 29. Hurt A., Butler J., Kelso A., Barr I.G. Influenza antivirals and resistance: the next 10 years? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(11):1221–1223. <https://doi.org/10.1586/eri.12.125>.
 30. Jefferson T.O., Tyrrell D. Antivirals for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD002743 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002743>.
 31. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Острый ринит: новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2017;(8):18–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-18-23>.
 32. Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. Acute rhinitis: new therapeutic possibilities. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(8):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-18-23>.
 32. Радциг Е.Ю. Комплексные гомеопатические средства для лечения различных видов ринита. *РМЖ*. 2017;(2):152. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Kompleksnye_gomeopatcheskie_sredstva_dlya_lecheniya_razlichnyh_vidov_rinita.
 33. Radtsig E.Yu. Complex homeopathic remedies for the treatment of various types of rhinitis. *RMJ*. 2017;(2):152 (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Kompleksnye_gomeopatcheskie_sredstva_dlya_lecheniya_razlichnyh_vidov_rinita.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Рязанцев С.В.

Концепция и дизайн исследования – Еремин С.А.

Написание текста – Еремин С.А., Высоцкая С.С.

Сбор и обработка материала – Еремин С.А., Ситников С.И.

Обзор литературы – Еремин С.А., Ситников С.И.

Перевод на английский язык – Еремин С.А.

Анализ материала – Еремин С.А.

Статистическая обработка – Еремин С.А., Ситников С.И.

Редактирование – Высоцкая С.С.

Утверждение окончательного варианта статьи – Рязанцев С.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey V. Ryazantsev**

Study concept and design – **Sergei A. Eremin**

Text development – **Sergei A. Eremin, Svetlana S. Vysockaya**

Collection and processing of material – **Sergei A. Eremin, Sergey I. Sitnikov**

Literature review – **Sergei A. Eremin, Sergey I. Sitnikov**

Translation into English – **Sergei A. Eremin**

Material analysis – **Sergei A. Eremin**

Statistical processing – **Sergei A. Eremin, Sergey I. Sitnikov**

Editing – **Svetlana S. Vysockaya**

Approval of the final version of the article – **Sergey V. Ryazantsev**

Информация об авторах:

Еремин Сергей Алексеевич, к.м.н., научный сотрудник отдела патологии наружного, среднего и внутреннего уха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; eremin-lor@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; professor.ryazantsev@mail.ru

Ситников Сергей Иванович, ординатор второго года обучения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; pomidor721@mail.ru

Высоцкая Светлана Сергеевна, заместитель заведующего отделом по организации научной работы, врач-оториноларинголог, 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:

Sergei A. Eremin, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Pathology of the Outer, Middle and Inner Ear, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; eremin-lor@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; professor.ryazantsev@mail.ru

Sergey I. Sitnikov, Resident of the Second Year of Study, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; pomidor721@mail.ru

Svetlana S. Vysockaya, Deputy Head of the Department for Organization of Scientific Work, Otorhinolaryngologist, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; s-ultraviolet@mail.ru

Медицинские и психологические основания для проведения эстетической ринопластики

М.А. Ленгина¹, <https://orcid.org/0000-0002-8103-192X>, Danilenko1910@mail.ru

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

И.И. Саркисян², <https://orcid.org/0000-0001-8200-714X>, dr.sarkisyan.ir@mail.ru

А.С. Биджиев³, <https://orcid.org/0009-0004-1348-8567>, Rexali789@gmail.com

Е.О. Киселева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3934-3396>, Kiselevkaterina@mail.ru

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

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Исконным у всех людей является желание выглядеть привлекательнее. Для совершенствования своего внешнего вида и наиболее продвинутого направления – достижения эстетических превосходств популярными были и остаются косметические хирургические вмешательства. Лидирующее место в желаниях пациента занимает эстетическая хирургия лица, где самым востребованным и не всегда оправданным является изменение формы наружного носа. К настоящему времени методики и технические приемы выполнения эстетической ринопластики достигли своего совершенства. Но на этапе отбора пациентов на выполнение эстетических хирургических вмешательств на наружном носе врачи всегда сталкиваются с определенными трудностями. Наиболее часто пластическим хирургам создают проблемы пациенты с дисморфофобиями, где, например, основным мотивом сделать ринопластику у лиц с дисморфманией является неудовлетворенность размерами и формой собственного носа, мешающей, по их мнению, добиваться успехов в личной жизни, строить карьеру и т. д. У других пациентов с дисморфофобическим синдромом наблюдается низкая самооценка: некрасивая, по их мнению, форма носа мешает вступить в брак и т. д. В этом контексте приводится неудачный пример выполнения эстетической ринопластики пациентке, анамнез которой был отягощен полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой с неконтролируемым течением. Краткий обзор литературы и представленные клинические примеры обосновывают необходимость на этапах отбора и планирования эстетической ринопластики решения ряда важных вопросов: наличие у пациента психических отклонений; истинные причины, мотивирующие пациента к проведению операции; наличие каких-либо заболеваний верхних дыхательных путей, нарушений архитектоники глубоких отделов полости носа, препятствующих выполнению операций, и т. д.

Ключевые слова: эстетическая хирургия, синдром дисморфофобии, полипозный синусит, дисморфия, мотивация

Для цитирования: Ленгина М.А., Коркмазов А.М., Саркисян И.И., Биджиев А.С., Киселева Е.О. Медицинские и психологические основания для проведения эстетической ринопластики. *Медицинский совет.* 2023;17(7):196–202. <https://doi.org/10.21518/ms2023-121>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Medical and psychological reasons for getting aesthetic rhinoplasty

Maria A. Lengina¹, <https://orcid.org/0000-0002-8103-192X>, Danilenko1910@mail.ru

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

Irina I. Sarkisyan², <https://orcid.org/0000-0001-8200-714X>, dr.sarkisyan.ir@mail.ru

Ali S. Bidzhiev³, <https://orcid.org/0009-0004-1348-8567>, Rexali789@gmail.com

Ekaterina O. Kiseleva¹, <https://orcid.org/0000-0003-3934-3396>, Kiselevkaterina@mail.ru

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

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

The original desire of all people is the desire to look more attractive by improving their appearance and the most advanced direction, in achieving aesthetic superiority, cosmetic surgical interventions have been and remain. The leading place in the patient's desires is occupied by aesthetic facial surgery, where the most popular and not always justified is the change in the shape of the external nose. To date, the techniques and techniques for performing aesthetic rhinoplasty have reached their perfection. But at the stage of selecting patients for aesthetic surgery on the external nose, doctors always face certain difficulties. The most common problems for plastic surgeons are created by patients with dysmorphophobia where, for example,

the main motive for persons with dysmorphomania to make rhinoplasty is dissatisfaction with the size and shape of their own nose, which, in their opinion, prevents them from achieving success in their personal life, building a career, etc. Other patients with dysmorphophobic syndrome have low self-esteem, in their opinion, the ugly shape of the nose prevents marriage etc. In this context, an unsuccessful example of performing aesthetic rhinoplasty for a patient whose anamnesis was aggravated by polypous rhinosinusitis and bronchial asthma with an uncontrolled course is given. A brief review of the literature and presented clinical examples substantiate the need to address a number of important questions at the stages of selection and planning of aesthetic rhinoplasty: does the patient have mental disorders; what are the true reasons motivating the patient for surgery; whether there are any diseases of the upper respiratory tract, violations of the architectonics of the deep sections of the nasal cavity, preventing operations, etc.

Keywords: aesthetic surgery, dysmorphophobia syndrome, polypous sinusitis, dysmorphia, motivation

For citation: Lengina M.A., Korkmazov A.M., Sarkisyan I.I., Bidzhiev A.S., Kiseleva E.O. Medical and psychological reasons for getting aesthetic rhinoplasty. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):196–202. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-121>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В процессе эволюции менялись понятия о красоте и отношении человека к собственному телу, но до сих пор основным остается желание стать красивее, привлекательнее. И здесь большое значение люди придают изменению формы лица, а именно эстетической ринопластике. К настоящему времени накоплен большой опыт пластической хирургии наружного носа, а сама эстетическая ринопластика стала едва ли ни самой часто выполняемой операцией. Подтверждением являются опубликованные в 2020 г. Американским обществом пластических хирургов данные, в которых отмечено, что только за один 2018 г. в США было выполнено более 200 тыс. операций по эстетической ринопластике¹.

Чтобы понимать, насколько важна эстетическая ринопластика для людей и всегда ли риск возможных отрицательных последствий оправдан желанием получить красивый нос, необходимо провести небольшой исторический экскурс и разобрать несколько отдельных вопросов: например, выявить истинные причины обращения пациентов к пластическому хирургу, имеются ли какие-либо психические отклонения, аллергологический анамнез, отягощен ли анамнез какими-либо наследственными, генетическими и аутоиммунными заболеваниями, тщательно исследовать функциональные нарушения носа и т. д.

Целью представленной статьи является не разбор технического выполнения ринопластических операций, а напоминание об ответственности принятия хирургом решения выполнить эту операцию и необходимость на клинических примерах показать возможную реакцию организма на хирургическую альтерацию в зависимости от состояния общего и локального гомеостаза.

ЗАРОЖДЕНИЕ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ РИНОПЛАСТИКИ

История выполнения ринопластических операций ведет отчет с первых публикаций Джона Роу в 1887 г. Спустя два года, в 1899 г., американский пластический хирург J.L. Goodale в периодическом издании «Бостонский

медицинский хирургический журнал» опубликовал новый метод оперативной коррекции увеличенного римского носа. Суть операции заключалась в проведении медиальной и латеральной остеотомии с последующим сближением мобилизованных костных стенок носа [1]. Это стало витком в развитии редукционной ринопластики у пациентов с большим носом, метод называли push down («продавливание»), его применяют и в настоящее время [2–4]. Особую популярность техника push down получила в середине XX в. после публикаций М.Н. Cottle о преимуществе усовершенствованного им метода [5, 6]. Дальнейшее развитие ринопластических операций привело к появлению новых, более совершенных методов оперативного вмешательства, основанных на детальном изучении анатомо-физиологических особенностей, клинических проявлений при патологических состояниях и их диагностики, жестких критериев отбора пациентов, в том числе молодого возраста [7, 8].

В процессе отбора пациентов для выполнения эстетической ринопластики, как правило, учитываются индивидуальные особенности анатомического строения носа, наличие и характер деформаций и их генез. К таким операциям относят удаление горбинки носа, коррекцию опущенного или вздернутого кончика носа, широких или суженных ноздрей, исправление имплантационным методом седловидной деформации спинки носа, сужение слишком широкой спинки носа, исправление асимметрий и т. д. [9–11]. Изначально мотивированные на операцию по ряду причин (затрудненное носовое дыхание, периодические носовые кровотечения, апноэ сна, быстрая утомляемость и т. д.) пациенты охотно делятся с хирургом своими жалобами и соглашаются на реконструктивную эндоназальную хирургию с одновременным восстановлением и созданием эстетической привлекательности носа.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

На *рис. 1А* представлен клинический случай – последствия производственной травмы у пациента Н., 43 года, полученной 1,5 года назад, которая привела к смещению всей пирамиды наружного носа. Жалобы на затрудненное носовое дыхание, неоднократно перенесенный правосторонний верхнечелюстной синусит в течение указанного

¹ American Society of Plastic Surgeons (ASPS). 2020 Plastic Surgery Statistics. Available at: <https://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics>.

времени, головные боли, ночное апноэ сна, асимметрию носа. При риноскопии выявлен вывих четырехугольного хряща, гипертрофия нижней носовой раковины справа, нарушение архитектуры остиомеатального комплекса с вывихом крючковидного отростка и закрытием естественных соустьев верхнечелюстных пазух. Пациенту после проведения дополнительных обследований выполнена функциональная эндоскопическая реконструкция структур полости носа с одновременно закрытой эстетической ринопластикой.

На фотографии, выполненной через 7 суток (*рис. 1В*) во время замены фиксирующей повязки носа, наглядно виден результат. При риноскопии через 2 мес. носовое дыхание свободное, слизистая оболочка структур полости носа розовая, без признаков воспаления, патологических выделений нет, рецидива синусита не было.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

На *рис. 2А* представлен результат несчастного случая (падение с лестницы) пациентки Е. 2 года назад.

Пациентке Е., 26 лет, также выполнено эндоскопическое реконструктивное хирургическое вмешательство в полости носа с закрытой ринопластикой, укладкой на место западения спинки носа аутоотрансплантата. Полученный результат представлен на фотографии (*рис. 2В*) на 7-е сутки в момент замены фиксирующей повязки. Контурная пластика наружного носа в представленных случаях не проводилась. Как видно, у данных пациентов нет психических отклонений и навязчивых мыслей, они мотивированы прежде всего на восстановление носового дыхания, а потом уже формирование красивого носа или одномоментного выполнения операции.

Таким образом, выяснение функциональной состоятельности носа, наличие сопутствующих заболеваний являются важными вопросами, которые могут привести к неблагоприятному результату. Отсюда неудовлетворенность пациентов эстетическими результатами, сохранение или возникновение после операции функциональных нарушений требуют повторных (ревизионных) вмешательств, и их доля составляет от 5 до 25% [12–14].

● **Рисунок 1.** Пациент Н., 43 года: смещение пирамиды наружного носа

● **Figure 1.** Patient N., 43 years old: displacement of the pyramid of the external nose



А – до операции; В – через 7 дней после операции.

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ РИНОПЛАСТИКИ

В настоящее время часто бывают случаи, когда даже при безупречно выполненной эстетической ринопластике пациенты не получают должного удовлетворения, выражают недовольство хирургу и идут на повторные операции [15]. Поэтому, планируя провести операцию, в первую очередь необходимо выяснить психологические аспекты, мотивирующие пациента, а также наличие у него психических отклонений. Говоря об основных психологических причинах, еще в 1998 г. А.Е. Белоусов отметил, что 90% пациентов эстетических клиник составляют женщины, которые по канонам красоты первостепенное значение придают эстетической привлекательности лица, а затем внешнему облику в целом [16]. Это подталкивает людей к посещению косметических салонов и пластических хирургов для создания привлекательности и обретения уверенности в себе [17]. В зависимости от полученных результатов у пациентов часто возникают невротические расстройства и психологические переживания, вплоть до истерии [18]. Иногда могут наблюдаться дисморфофобии, при которых проявляется чрезвычайная озабоченность незначительными физическими дефектами, и не всегда такие опасения возможно устранить хирургическим путем, поэтому пациенты должны предварительно пройти психиатрическое обследование [19, 20].

Отдельную группу составляют лица, желающие изменить черты этнического происхождения и облегчить социальную интеграцию, например, мексиканцы, пациенты семитского и арийского типа с желанием избавиться от семитской формы носа или лица южнокорейского происхождения в борьбе с дискриминацией и лукизмом в сообществе с высокой конкуренцией [21, 22]. При этом несомненно, что нос имеет решающее значение в анатомии лица и, как следствие, формировании образа нашего тела, что сознательно или подсознательно влияет на развитие нашей личности.

Наиболее сложными в плане прогноза являются эстетические ринопластики у пациентов с функциональными

● **Рисунок 2.** Пациентка Е., 26 лет: хирургическое вмешательство в полости носа с закрытой ринопластикой

● **Figure 2.** Patient E., 26 years old: surgical intervention in the nasal cavity with closed rhinoplasty



А – до операции; В – через 7 дней после операции.

нарушениями носа (послеоперационные, посттравматические деформации и перфорации носовой перегородки, гипертрофии носовых раковин, ятрогении, синехии, гнойные синуситы и т. д.). Как правило, у этих пациентов имеются и сопутствующие патологические состояния со стороны близко расположенных органов. Так, неконтролируемое и чрезмерное сужение спинки носа может привести к контакту слизистой оболочки носовых раковин и перегородки носа, который вызовет вазомоторные изменения. Нарушение мукоцилиарного клиренса приведет к риниту и риносинуситу [23–27]. Нарушение вентилиционной и дренажной функции будет способствовать микробной контаминации барабанной полости и развитию гнойных отитов. Со временем переходя в хронические формы и поражая костные структуры височной кости, воспалительный процесс может привести к стойкой тугоухости, вестибулярным нарушениям [28–30]. Склонность к воспалительным заболеваниям лимфоглоточного кольца всегда будет сопровождаться иммунологическими нарушениями, значительным снижением качества жизни, отрицательно отражаться на работоспособности, спорте, учебе [31–33]. Отсюда основная цель при выполнении функциональной ринопластики должна быть направлена на восстановление дыхательной, защитной, выделительной и других физиологических функций носа. Результаты опубликованных статей по данным субъективной оценки жалоб пациентов, перенесших ринопластику в различных клиниках Российской Федерации, демонстрируют одинаковую неудовлетворенность восстановлением нарушенных функций и эстетической формой наружного носа [33].

Таким образом, анализ специализированной литературы по данной тематике показал, что еще во время отбора пациентов для выполнения эстетических хирургических вмешательств на наружном носе врачи всегда сталкиваются с определенными трудностями, наиболее частые из них мы попытались отразить. Исходя из этого, необходимо помнить, что личные мотивы, тревоги и ожидания самого пациента, готовящегося к плановому эстетическому хирургическому вмешательству на наружном носе, являются одним из определяющих факторов эффективности проводимой операции. Пациентам, планирующим эстетически изменить форму наружного носа, имеющим в анамнезе генерализованное или социальное тревожное расстройство или тяжелый депрессивный эпизод, операция не противопоказана, однако в случае наличия остро протекающих вышеуказанных симптомов данная категория пациентов до проведения операции должна быть направлена на диагностику и лечение к соответствующим специалистам. В данном случае их предупреждают о возможном с их стороны разочаровании и неудовлетворенности после операции. При этом надо понимать, что по сравнению с первично выполненной ринопластикой вторичная операция является более сложной в техническом исполнении. Связано это с ятрогенными повреждениями тканей, образованием рубцов, синехий, недостатком пластического материала и т. д. Поэтому, принимая решение, хирурги должны с большей

вероятностью прогнозировать результаты и учитывать все риски.

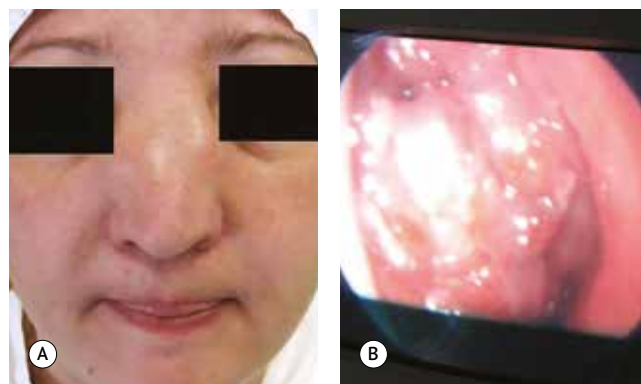
Но так уж устроен человек, что определенные формы и черты лица вызывают комплексы неполноценности, определенную неудовлетворенность жизнью, снижают собственную самооценку и мотивируют к выполнению ринопластики. В данной ситуации важно выяснить истинные причины обращения пациента к пластическому хирургу, его психологический статус, при необходимости провести консультации специалистов. В этом контексте хотелось бы особо акцентировать внимание на пациентах с полипозным риносинуситом, отягощенным поликоморбидными состояниями, в том числе и с дисморфическими расстройствами. В качестве обоснования вышесказанного приводим клинический пример 3 (рис. 3) пациентки, обратившейся для проведения хирургической коррекции деформации наружного носа.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка К., 43 года. Из анамнеза известно, что с детства страдает аллергическим ринитом, с 23 лет – полипозным синуситом, в 25 лет диагностирована бронхиальная астма. Наблюдается у аллерголога-иммунолога по месту жительства и состоит на учете у пульмонолога. Неоднократно в процессе лечения курсами получала глюкокортикоиды системного действия (преднизолон 50 мг), длительность и дозировки не помнит. Нерегулярно использовала топические интраназальные глюкокортикоиды – мометазона фуоат 100 мкг в каждую половину носа 2 раза в сутки. Дважды, в 29 лет и 34 года, проводилась полипотомия, летом 2021 г. в центре пластической хирургии перенесла эстетическую ринопластику (удаление горбинки носа). Основная причина обращения, со слов, – желание сделать красивый нос, поскольку после предыдущей операции нос стал выглядеть заметно хуже.

Пациентке проведено полное обследование, подтвержден диагноз хронического полипозного синусита и бронхиальной астмы, проведена консультация психиатра. После определенной работы психиатра пациентку

- **Рисунок 3.** Пациентка К., 43 года: коррекция деформации наружного носа
- **Figure 3.** Patient K., 43 years old: correction of the deformity of the external nose



А – до операции; В – эндоскопическая картина полипоза носа на момент обращения.

удалось убедить в необходимости провести эндоскопическую этмоидэктомию и ни в коем случае не трогать наружный нос, что и было сделано. В послеоперационном периоде пациентка прошла курс консервативной терапии согласно клиническим рекомендациям, боковые скаты носа заметно сузились, результатом осталась довольна.

В данном клиническом случае необходимо разобрать несколько важных вопросов. Во-первых, хирург, конечно, поступил опростетчиво, приняв решение сделать ринопластику, зная, что у пациентки отягощенный анамнез, но это вопросы работодателя, юристов и т. д. Во-вторых, важно понимать, что замедление репаративных процессов препарированных костей носа обусловлено угнетением метаболизма глюкокортикоидами. Даже при доказанных преимуществах глюкокортикоидов (минимизация интраоперационной кровопотери, снижение выраженности реактивных воспалительных процессов со стороны слизистой оболочки полости носа) известны случаи формирования глюкокортикоидного остеопороза с резорбцией костной ткани. И, в-третьих, принимая решение, нужно понимать, что полипозный синусит является часто встречающейся в оториноларингологии патологией, которая составляет 1–4% среди всех заболеваний взрослого населения в мире [34–36]. Рецидивирующий характер хронического течения полипозного процесса вынуждает пациента прибегать к повторным операциям, обеспечивающим лишь временное улучшение качества жизни.

МЕДИЦИНСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ РИНОПЛАСТИКИ

По результатам опубликованных исследований доказано, что любая операционная травма, в том числе полипотомия, приводит к явлениям дисфункционирования естественной антиоксидантной системы, проявляющегося высоким уровнем образования и накопления в тканях активных форм кислорода и, как следствие, формирования оксидативного стресса, негативно влияющего на характер воспалительных процессов и регенеративные свойства слизистой оболочки полости носа. Более того, рядом автором опубликованы результаты исследований, подтверждающие патогенетическую роль процессов свободнорадикального окисления в развитии

полипозного риносинусита, в частности, окислительной модификации белков как одного из ведущих патохимических звеньев развития назального полипоза, так и перекисного окисления липидов, участвующего в пролонгации воспалительных реакций при полипозном риносинусите [37]. Активация свободнорадикального окисления с преобладанием процессов окислительной модификации белков регистрируется не только в полипозной ткани, но и в самой слизистой оболочке полости носа [38].

Подтверждена роль травматического фактора в момент повреждения тканей при формировании локальной воспалительной реакции, характеризующейся высвобождением интерлейкина (IL) 1, фактора некроза опухоли α (TNF- α) и ускоренным расходом IL-2, что активируют системный и местный воспалительный каскад. Регистрирующаяся в данном случае дисфункция фагоцитов проявляется нарушением секреции IL-1, -2, -4, -6, -8, TNF- α с последующим формированием явлений иммунного дисбаланса, что в дальнейшем определяет выраженность инфекционного процесса и течения регенерации слизистых оболочек полости носа [39].

При деформациях наружного носа, сопровождаемых патологиями внутриносовых структур, помимо восстановления эстетической функции носа, рекомендована реконструктивная операция в сочетании с внутриносовыми вмешательствами, позволяющая одновременно улучшить внешнюю форму носа и восстановить свободное носовое дыхание [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирург заблаговременно, до принятия решения пойти на эстетическую ринопластику, обязан провести обследование для выявления функциональных нарушений носа, генетической предрасположенности, наличия сопутствующих заболеваний и несомненно истинных мотивов, приведших пациента к специалисту. Необходимо тщательно собирать анамнез пациентов и показания для операций, проводить консультации смежных специалистов, в том числе аллерголога-иммунолога, терапевта, невролога, психотерапевта и психиатра.



Поступила / Received 21.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 24.03.2023

Принята в печать / Accepted 29.03.2023

Список литературы / References

- Goodale J.L. A new method for the operative correction of exaggerated Roman nose. *Boston Med Surg J.* 1899;140:112. <https://doi.org/10.1056/NEJM189902021400503>.
- Gola R., Nerini A., Laurent-Fyon C., Waller P.Y. Rhinoplastie conservatrice de l'auvent nasal. *Ann Chir Plast Esthet.* 1989;34(6):465–475. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2482688/>.
- Gonçalves Ferreira M., Santos M., Rosa F., Sousa C.A., Santos J., Dourado N., Amarante J. Spare Roof Technique: A New Technique for Hump Removal – The Step-by-Step Guide. *Plast Reconstr Surg.* 2020;145(2):403–406. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000006512>.
- Kern E.B. History of Dorsal Preservation Surgery: Seeking Our Historical Godfather(s) for the "Push Down" and "Let Down" Operations. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2021;29(1):1–14. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2020.08.003>.
- Cottle M.H., Loring R.M. Corrective surgery of the external nasal pyramid and the nasal septum for restoration of normal physiology. *III Med J.* 1946;90:119–135. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20997184/>.
- Cottle M.H. Nasal roof repair and hump removal. *AMA Arch Otolaryngol.* 1954;60(4):408–414. <https://doi.org/10.1001/archotol.1954.00720010400202>.
- Русецкий Ю.Ю., Павлюченко Л.Л., Махамбетова Э.А., Карапетян Л.С., Садиков И.С. Функциональные последствия ринопластики (обзор литературы). *Российская ринология.* 2015;23(4):39–45. <https://doi.org/10.17116/rosrino201523439-45>.
 Rusetskiy Yu.Yu., Pavlyuchenko L.L., Makhambetova E.A., Karapetyan L.S., Sadikov I.S. Functional consequences of rhinoplasty (a review of literature). *Russian Rhinology.* 2015;23(4):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201523439-45>.

8. Русецкий Ю.Ю., Мороз С.Е., Горбунов С.А., Махамбетова Э.А. Эволюция сохраняющей ринопластики. *Российская ринология*. 2022;30(2):93–98. <https://doi.org/10.17116/rosrino.20223002193>.
- Rusetskiy Yu.Yu., Moroz S.E., Gorbunov S.A., Makhambetova E.A. Evolution of preservation rhinoplasty. *Russian Rhinology*. 2022;30(2):93–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino.20223002193>.
9. Santos M., Rego Á.R., Coutinho M., Sousa C.A.E., Ferreira M.G. Spare roof technique in reduction rhinoplasty: Prospective study of the first one hundred patients. *Laryngoscope*. 2019;129(12):2702–2706. <https://doi.org/10.1002/lary.27804>.
10. Öztürk G. Prevention of Nasal Deviation Related to Preservation Rhinoplasty in Non-deviated Noses using Suturing Approaches. *Aesthetic Plast Surg*. 2021;45(4):1693–1702. <https://doi.org/10.1007/s00266-020-02105-2>.
11. Кормазов М.Ю., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., Кормазов А.М., Смирнов А.А. Возможность коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. *Медицинский совет*. 2022;4(4):24–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
- Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Dubinets I.D., Korkmazov A.M., Smirnov A.A. Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;4(4):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
12. Кормазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Кормазов А.М., Корнова Н.В., Рябенко Ю.И. Отдельные показатели иммунологической реактивности при хирургической альтерации лор-органов. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(2):201–206. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1121-DIO>.
- Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D., Lengina M.A., Korkmazov A.M., Kornova N.V., Ryabenko Yu.I. Distinct indexes of immunological reactivity in surgical alteration of ORL organs. *Russian Journal of Immunology*. 2022;25(2):201–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1121-DIO>.
13. Dziejewski P., Dujon D., Spyriounis P., Griffiths R.W., Shaw J.D. A retrospective analysis of the results of 218 consecutive rhinoplasties. *Br J Plast Surg*. 1995;48(7):451–454. [https://doi.org/10.1016/0007-1226\(95\)90119-1](https://doi.org/10.1016/0007-1226(95)90119-1).
14. Пшениснов К.П., Козлов В.С., Державина Л.Л., Пшениснова Е.С. Функциональные аспекты современной ринопластики. *Российская ринология*. 2005;3(3):6–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9278052>.
- Pshenisnov K.P., Kozlov V.S., Derzhavina L.L., Pshenisnova E.S. Functional aspects of the modern rhinoplasty. *Russian Rhinology*. 2005;3(3):6–14. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9278052>.
15. Khan N., Rashid M., Khan I., Ur Rehman Farwar S., Ur Rashid H., Khurshid M. et al. Satisfaction in Patients After Rhinoplasty Using the Rhinoplasty Outcome Evaluation Questionnaire. *Cureus*. 2019;11(7):e5283. <https://doi.org/10.7759/cureus.5283>.
16. Белоусов А.Е. *Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия*. СПб.: Гиппократ; 1998. 744 с.
- Belousov A.E. *Plastic, reconstructive and aesthetic surgery*. St Petersburg: Hippokrat; 1998. 744 p. (In Russ.)
17. Dinis P.B., Dinis M., Gomes A. Psychosocial consequences of nasal aesthetic and functional surgery: a controlled prospective study in an ENT setting. *Rhinology*. 1998;36(1):32–36. Available at: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=214>.
18. Tasman A.J. The psychological aspects of rhinoplasty. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18(4):290–294. <https://doi.org/10.1097/MOQ.0b013e32833b51e6>.
19. Jakubietz M., Jakubietz R.J., Kloss D.F., Gruenert J.J. Body dysmorphic disorder: diagnosis and approach. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(6):1924–1930. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000259205.01300.8b>.
20. Wright M.R. Management of patient dissatisfaction with results of cosmetic procedures. *Arch Otolaryngol*. 1980;106(8):466–471. <https://doi.org/10.1001/archoto.1980.00790320018005>.
21. Rennie C., Saleh H. Assessment and the Psychological Aspects for Septorhinoplasty. *Int J Head Neck Surg*. 2018;9(1):38–45. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10001-1335>.
22. Кормазов 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(12):192–201. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
- Korkmazov M.Yu., Angelovich M.S., Lengina M.A., Yastremskiy A.P. Fifteen years of experience in plastic liquor fistulas using high-intensity laser radiation. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;18(12):192–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
23. Кормазов М.Ю., Ленгина М.А., Кормазов А.М. Биохимические показатели характера оксидативного стресса в зависимости от проводимой послеоперационной терапии у пациентов, перенесших внутриносовые хирургические вмешательства. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(55):33–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32283511>.
- Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Korkmazov A.M. Biochemical indicators of the nature of oxidative stress depending on the ongoing postoperative therapy in patients undergoing intranasal surgery. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(55):33–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32283511>.
24. Кормазов М.Ю. Биорезонанс. Основные принципы биорезонансной и электромагнитной терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;2(2):59–61. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2008/2/>.
- Korkmazov M.Yu. Bioresonance. Main principles of bioresonance and electromagnetic therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2008;2(2):59–61. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2008/2/>.
25. Кормазов М.Ю., Кормазов А.М., Дубинец И.Д., Смирнов А.А., Корнова Н.В. Влияние немедикаментозной терапии на сроки реабилитации и занятия стендовой стрельбой после перенесенных ринохирургических вмешательств. *Человек. Спорт. Медицина*. 2020;20(51):136–144. <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
- Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Smirnov A.A., Kornova N.B. Influence of non-drug therapy on rehabilitation time and skeet shooting after rhinosurgical interventions. *Human. Sport. Medicine*. 2020;20(51):136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
26. Кормазов 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(7):90–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93>.
- Korkmazov M.Yu., 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. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;7(7):90–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93>.
27. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Кормазов 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(55):64–65. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
- 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 data of the ENT department of the city of Chelyabinsk. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(55):64–65. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
28. Дубинец И.Д., Синицкий А.И., Кормазов 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/KMJ2019-226>.
- Dubinets I.D., Sinitskiy A.I., Korkmazov M.Yu., Chernykh E.I., Kukhtik S.Yu. Oxidative protein modification of the temporal bone tissue in chronic otitis media. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(2):226–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
29. Кормазов 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>.
- Korkmazov M.Yu., Kryukov A.I., Dubinets I.D., Tyukhay M.V., Uchaev D.A., Markelov A.V. Evaluation of structural changes of bone in chronic purulent otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(1):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>.
30. Дубинец И.Д., Кормазов 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>.
- 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 Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(3):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
31. Кормазов М.Ю., Кормазов А.М., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Кривопалов А.А. Особенности альтеративного воздействия импульсного шума на кохлеарный анализатор у спортсменов: прогноз, методы коррекции и профилактики. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(2):189–200. Режим доступа: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1406>.
- Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Lengina M.A., Krivopalov A.A. Features of the alterative effect of impulse noise on the auditory analyzer in athletes: prognosis, correction and prevention. *Human. Sport. Medicine*. 2021;21(2):189–200. (In Russ.) Available at: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1406>.
32. Кормазов М.Ю., Солодовник А.В., Кормазов А.М., Ленгина М.А. Перспективы использования растительного препарата в сочетании с физическими методами при комплексной терапии хронического аденоидита. *Медицинский совет*. 2021;18(1):19–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.
- Korkmazov M.Yu., Solodovnik A.V., Korkmazov A.M., Lengina M.A. Prospects for using herbal preparation in combination with physical methods in com-

- plex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.
33. Карапетян Л.С., Русецкий Ю.Ю., Махамбетова Э.А., Крупочкина Н.В. Результаты анкетирования пациентов, перенесших ринопластику. *Российская ринология*. 2015;23(2):3–8. <https://doi.org/10.17116/rostrino20152323-8>. Karapetyan L.S., Rusetskiy Yu.Yu., Makhambetova E.A., Krupochkina N.V. Results of a questionnaire survey in patients undergoing rhinoplasty. *Russian Rhinology*. 2015;23(2):3–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rostrino20152323-8>.
 34. Xu M., Chen D., Zhou H., Zhang W., Xu J., Chen L. The Role of Periostin in the Occurrence and Progression of Eosinophilic Chronic Sinusitis with Nasal Polyps. *Sci Rep*. 2017;7(1):9479. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08375-2>.
 35. Рябова М.А., Улупов М.Ю. Терапия хронического риносинусита в период обострения. *Медицинский совет*. 2022;(8):56–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-56-60>. Ryabova M.A., Ulupov M.Yu. Treatment of chronic rhinosinusitis exacerbations. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(8):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-56-60>.
 36. Рязанцев С.В., Будковская М.А. Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2017;25(1):54–59. <https://doi.org/10.17116/rostrino201725154-59>. Riazantsev S.V., Budkovskaya M.A. Current view of the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Rhinology*. 2017;25(1):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rostrino201725154-59>.
 37. Veyseller B., Aksoy E., Ertaş B., Keskin M., Ozturan O., Yildirim Y.S. et al. A new oxidative stress marker in patients with nasal polyposis: advanced oxidation protein products (AOPP). *B-ENT*. 2010;6(2):105–109. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20681362/>.
 38. Линьков В.И., Гребенщикова Л.А., Пичукова П.А. Влияние местного лечения препаратами супероксиддисмутазы на уровни активных форм кислорода в крови больных риносинуситами. *Российская оториноларингология*. 2005;(2):129–130. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9141474>. Linkov V.I., Grebenshchikova L.A., Pichukova P.A. Influence of local treatment with superoxide dismutase preparations on the levels of reactive oxygen species in the blood of patients with rhinosinusitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2005;(2):129–130. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9141474>.
 39. Гизингер О.А., Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Локальный иммунный статус и свободнорадикальное окисление у ринохирургических больных в ранний послеоперационный период. *Российская оториноларингология*. 2018;4(95):26–32. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-4-26-32>. Gizinger O.A., Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. Local immune status and free radical oxidation in rhinosurgical patients in early post-surgical period. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;4(95):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-4-26-32>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Ленгина М.А.**

Написание текста – **Ленгина М.А., Саркисян И.И.**

Сбор и обработка литературы – **Коркмазов А.М., Биджиев А.С., Киселева Е.О.**

Статистическая обработка – **Ленгина М.А., Коркмазов А.М.**

Редактирование – **Ленгина М.А.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Maria A. Lengina**

Text development – **Maria A. Lengina, Irina I. Sarkisyan**

Collection and processing of literature – **Arsen M. Korkmazov, Ali S. Bidzhiev, Ekaterina O. Kiseleva**

Statistical processing – **Maria A. Lengina, Arsen M. Korkmazov**

Editing – **Maria A. Lengina**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

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

Саркисян Ирина Ильинична, к.м.н., доцент кафедры пластической и реконструктивной хирургии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; dr.sarkisyan.ir@mail.ru

Биджиев Али Сагитович, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; Rexali789@gmail.com

Киселева Екатерина Олеговна, ассистент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Kiselevkaterina@mail.ru

Information about the authors:

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

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

Irina I. Sarkisyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; dr.sarkisyan.ir@mail.ru

Ali S. Bidzhiev, Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Rexali789@gmail.com

Ekaterina O. Kiseleva, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Kiselevkaterina@mail.ru

Применение дупилумаба в комплексной терапии полипозного риносинусита и бронхиальной астмы

Д.А. Сивохин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7341-1167>, dr.sivokhin@gmail.com

Е.С. Щенникова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4755-0205>, katt-she@yandex.ru

В.В. Роюк¹, <https://orcid.org/0000-0002-4966-3767>, royuk_v_v@staff.sechenov.ru

Н.П. Княжеская², <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>, kniajeskaia@mail.ru

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

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

Резюме

Полипозный риносинусит (ПРС), вызванный T2-воспалением, отличается сложным патогенезом, трудно поддается методам медикаментозного (топические и системные глюкокортикостероиды, ингибиторы лейкотриенов и др.) и хирургического лечения, часто рецидивирует и значительно снижает качество жизни пациентов. Зачастую ПРС ассоциирован с бронхиальной астмой и аллергической реакцией на аспирин-содержащие препараты (триада Самтера). Данные состояния в большинстве случаев связаны общим патогенезом, включающим иммунный ответ II типа, при котором происходит гиперпродукция интерлейкинов (ИЛ) 4, 5 и 13, активация эозинофилов и ремоделирование тканей. Биологические препараты, блокирующие воздействие данных ИЛ, позволяют значительно улучшать состояние таких пациентов. Одним из наиболее эффективных препаратов для ПРС и бронхиальной астмы является дупилумаб, являющийся полностью человеческим моноклональным антителом, которое действует на альфа-субъединицу рецептора интерлейкина-4 (IL-4Rα), благодаря чему блокируется действие ИЛ-4 и ИЛ-13. В настоящее время данный препарат одобрен для лечения бронхиальной астмы, полипозного риносинусита и атопического дерматита. Применение дупилумаба позволяет снизить количество обострений, потребность в применении системных глюкокортикостероидных препаратов, улучшить состояние верхних и нижних дыхательных путей и добиться прироста ОФВ1 на 0,2–0,3 л, что приводит к значимому контролю данных заболеваний. Одним из актуальных вопросов является выбор тактики лечения пациентов, имеющих ПРС, бронхиальную астму и выраженное искривление перегородки носа. В рамках данной статьи представлен клинический случай пациента с бронхиальной астмой тяжелой степени тяжести, полипозным риносинуситом и искривлением перегородки носа, получающего дупилумаб на протяжении 4 мес.

Ключевые слова: эозинофилия, T2-воспаление, триада Самтера, искривление перегородки носа, качество жизни

Для цитирования: Сивохин Д.А., Щенникова Е.С., Роюк В.В., Княжеская Н.П. Применение дупилумаба в комплексной терапии полипозного риносинусита и бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2023;17(7):203–208. <https://doi.org/10.21518/ms2023-123>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dupilumab in complex therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma

Dmitrii A. Sivokhin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7341-1167>, dr.sivokhin@gmail.com

Ekaterina S. Shchennikova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4755-0205>, katt-she@yandex.ru

Valeriy V. Royuk¹, <https://orcid.org/0000-0002-4966-3767>, royuk_v_v@staff.sechenov.ru

Nadezhda P. Kniajeskaia², <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>, kniajeskaia@mail.ru

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

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

Abstract

Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRwNP) caused by T2 inflammation has a complex pathogenesis, for which treatment options include medical therapy (topical and systemic glucocorticosteroids, leukotriene inhibitors, etc.) and surgical therapy, often recurs and significantly reduces the quality of life for patients. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is common in patients with asthma and, particularly, severe asthma and an allergic reaction to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. These conditions are in most cases associated with a common pathogenesis, including a type II immune response, hyperproduction of interleukins (IL) 4, 5 and 13, activation of eosinophils and tissue remodeling. Biological therapy which block the effect of IL-4, 5, 13 can significantly improve the condition of such patients. Dupilumab is a humanized IgG4 monoclonal antibody that targets the IL-4 receptor alpha chain (IL-4Rα), thereby blocking the action of IL-4 and IL-13. Currently, dupilumab is approved for asthma, CRwNP and atopic dermatitis. Dupilumab can reduce the number of exacerbations, treatment with systemic corticosteroids,

improve the condition of the upper and lower respiratory tract and achieve an increase in FEV1 by 0.2–0.3 L, which leads to a significant control of these diseases. One of the topical issues is the choice of tactics choice of treatment tactics in patients with CRwNP, asthma and nasal septum deviation. This article presents a clinical case of a patient with severe asthma, CRwNP and deviated nasal septum receiving dupilumab for 4 months.

Keywords: eosinophilia, T2 inflammation, aspirin-exacerbated respiratory disease, nasal septum deviation, the quality of life

For citation: Sivokhin D.A., Shchennikova E.S., Royuk V.V., Kniajeskaia N.P. Dupilumab in complex therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):203–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-123>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), характеризующееся ее ремоделированием с вовлечением микроциркуляторного русла, секреторных клеток желез, формированием и рецидивирующим ростом полипов, образующихся в основном из отечной ткани, инфильтрированной преимущественно эозинофилами, нейтрофилами и рядом других клеток лимфаденоидной ткани [1]. Данное заболевание сопровождается такими клиническими симптомами, как затруднение носового дыхания, выделение слизистого отделяемого из полости носа и снижение или отсутствие обоняния. Диагноз «ПРС» ставится при наличии основных клинических симптомов, сохраняющихся более 12 нед., по данным эндоскопического исследования полости носа с обнаружением полипов и компьютерной томографии околоносовых пазух (КТ ОНП) [2].

Распространенность ПРС в Европе и США составляет 11–15% [3, 4], в России – от 0,8 до 4,3%, что составляет 1,3–13,1 на 100 000 населения. В среднем доля мужчин и женщин одинакова [5–7]. ПРС оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов, снижает их социально-экономическую деятельность, что ложится тяжким бременем на здравоохранение многих стран [8].

У более 85% больных ПРС связан с иммунным ответом II типа, при котором происходит активация Th2-клеток и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа, повышение продукции эозинофилов, IgE и Th2-цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) 4, 5 и 13 [9]. Данные ИЛ отвечают за пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, участвующих в переносе эозинофилов в ткани и их последующем ремоделировании, вызывая клинические симптомы воспалительного заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) [10]. ИЛ-5 поддерживает эозинофильное воспаление в тканях, благодаря чему происходит повреждение тканей и возникновение хронического воспаления [11]. ИЛ-13 вызывает гиперплазию бокаловидных клеток и продукцию слизи, из-за чего к заложенности носа присоединяются такие симптомы, как постоянное слизистое отделяемое из полости носа и/или чувство стекания слизи по задней стенке глотки [12], что значительно снижает качество жизни пациента. Также с иммунным ответом II типа ассоциированы такие заболевания, как бронхиальная астма [13], атопический дерматит [14, 15] и эозинофильный эзофагит [16], благодаря

чему таргетное лечение, направленное на общий патогенез этих заболеваний, позволяет улучшать состояния во всех вышеперечисленных заболеваниях.

ТЕРАПИЯ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Терапия ПРС включает хирургическое или медикаментозное лечение, включая орошение полости носа физиологическим раствором, топические или пероральные глюкокортикостероиды, антагонисты лейкотриенов. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование показало, что эндоскопическая полисинусотомия в сочетании с медикаментозной терапией более эффективна, чем монотерапия базисной медикаментозной терапией [17]. Однако в настоящее время наибольшую эффективность показывает биологическая терапия [18, 19].

К одним из наиболее эффективных препаратов биологической терапии относят дупилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, которое действует на альфа-субъединицу рецептора интерлейкина-4 (IL-4Rα), что блокирует действие ИЛ-4 и ИЛ-13. В 2018 г. данный препарат был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США, в 2020 г. одобрен в Европе и России для лечения ПРС, бронхиальной астмы и атопического дерматита. В двух международных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях 3-й фазы SINUS-24 и SINUS-52 провели оценку эффективности дупилумаба на 724 пациентах с рецидивирующим ПРС в течение 24 или 52 нед. соответственно. Было показано, что дупилумаб значительно улучшал носовое дыхание, обоняние и качество жизни [20, 21] в дополнение к улучшению эндоскопических и рентгенологических признаков у пациентов с ПРС. При этом применение системных кортикостероидов или хирургического лечения по поводу полипов носа в группе дупилумаба было сокращено на 76% в течение всего периода лечения в обоих исследованиях [22].

В клинике болезней уха, горла и носа данный метод лечения применяется на протяжении последних лет у больных с полипозным риносинуситом, а также с сочетанными патологиями ПРС и бронхиальной астмы или триады Самтера с периодом наблюдения 4 мес. и 1 год. После начала лечения у таких больных в среднем эффект наблюдается через 1 мес., что выражается в улучшении носового дыхания, появлении обоняния и уменьшении

слизистого отделяемого в 80–85% случаев. В течение первого года лечения применение дупилумаба позволяет снизить количество обострений, потребность в применении системных глюкокортикостероидных препаратов (СГКС) и добиться прироста ОФВ1 на 0,2–0,3 л, что приводит к значимому контролю данных заболеваний, поэтому он особенно актуален у пациентов, имеющих противопоказания к проведению оперативного лечения, позволяя улучшать состояния пациента со стороны ПРС и бронхиальной астмы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В качестве примера эффективного применения препарата дупилумаб приводим случай пациента с бронхиальной астмой тяжелого течения, полипозным риносинуситом, выраженным искривлением перегородки носа, имеющим на момент начала лечения противопоказания к проведению хирургического лечения со стороны бронхиальной астмы.

Пациент К. 45 лет обратился в клинику болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в июле 2022 г. с жалобами на затруднение носового дыхания, постоянное слизистое отделяемое из полости носа, отсутствие обоняния, периодическое чувство давления в области лба. Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы беспокоят в течение 3 лет, ухудшение в течение последних 2 мес. Также у пациента имеется бронхиальная астма тяжелой степени тяжести, аллергия на НПВП, прокаин и хлорамфеникол. Длительное время наблюдался у лор-врача по месту жительства, использовал топические глюкокортикостероиды со слабopоложительным эффектом. Со стороны бронхиальной астмы пациент отмечал одышку, заложенность в груди, кашель, периодические приступы возникновения удушья. В связи с отсутствием стойкой положительной динамики со стороны нижних отделов дыхательных путей пульмонологом назначена биологическая терапия препаратом дупилумаб. Пациент направлен в клинику болезней уха, горла и носа для оценки выраженности полипозного риносинусита до начала лечения. В анамнезе операций по поводу ПРС нет.

При осмотре: выраженность нарушения носового дыхания по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) пациент оценил на 7 баллов, нарушение обоняния – 10 баллов, выраженность слизистого отделяемого из полости носа – 8 баллов, чувство давления в области лба – 6 баллов.

Лор-статус: носовое дыхание затруднено, больше слева. В полости носа слева визуализируются полипы в средних и общих носовых ходах, достигающие верхнего края нижней носовой раковины, справа – полипы со средним размером 0,3 см, блокирующие средний носовой ход. Перегородка носа выражено искривлена влево, особенно в передних отделах. Другие лор-органы без патологии. В общем анализе крови отмечается повышение относительного количества эозинофилов – 11,7% (при норме до 5) и абсолютного – $0,61 \times 10^9$ (норма до $0,4$). По данным КТ околоносовых пазух лобные пазухи тотально заполнены мягкотканым содержимым, верхнечелюстные пазухи, клетки решетчатого лабиринта субтотально заполнены, в клиновидной пазухе наблюдалось утолщение слизистой оболочки (рис. 1). По шкале Лунда – Маккея общий балл равен 16.

Через 2 нед. от начала лечения биологической терапии пациент отметил улучшение носового дыхания (5 баллов по ВАШ), появление обоняния – 8 баллов, снижение слизистого отделяемого из полости носа – 6 баллов, уменьшение чувства давления в области лба – 2 балла. Со стороны нижних дыхательных путей пациент отметил небольшое улучшение дыхания.

Через 1 мес. от начала лечения дупилумабом проведен эндоскопический осмотр полости носа – полипы в общих и средних носовых ходах значительно уменьшились, нижний носовой ход свободен, средний носовой ход частично obturирован полипозной тканью. Носовое дыхание по ВАШ – 4 балла, нарушение обоняния – 5 баллов, слизистое отделяемое из полости носа – 4 балла, чувство давления в области лба – 0 баллов. При эндоскопическом осмотре полипы полости носа obturируют средние носовые ходы с двух сторон. Со стороны нижних дыхательных путей пациент отметил улучшение дыхания, уменьшение заложенности в груди и приступов кашля.

● **Рисунок 1.** Компьютерная томография носа и околоносовых пазух пациента до начала лечения дупилумабом. Клинический диагноз «Триада Самтера». Искривление перегородки носа

● **Figure 1.** Patient's nose and paranasal sinuses CT scan before starting dupilumab therapy. Clinical diagnosis: Samter's triad. Deviated septum



● **Рисунок 2.** Компьютерная томография носа и околоносовых пазух пациента после 4 мес. лечения дупилумабом
● **Figure 2.** Patient's nose and paranasal sinuses CT scan 4 months after dupilumab therapy



В ноябре 2022 г. (через 4 мес. от начала лечения) пациент не отмечает затруднения носового дыхания (ВАШ – 2 балла), обоняние восстановилось (ВАШ – 0 баллов), количество сморканий сократилось до одного – только утром, сразу после пробуждения (ВАШ – 1 балл), чувство давления в области лба отсутствует (ВАШ – 0 баллов). Также на протяжении всего времени лечения отмечал улучшение состояния со стороны бронхиальной астмы. При эндоскопическом осмотре визуализируются единичные полипы, располагающиеся в средних и общих носовых ходах с двух сторон. По данным общего анализа крови отмечается увеличение относительного количества эозинофилов – до 22,8% (при N до 5%) и абсолютного – 1,63 тыс/мкл (при N до 0,7 тыс/мкл), остальные показатели в пределах референсных значений. По данным компьютерной томографии околоносовых пазух наблюдается пристеночное утолщение слизистой оболочки обеих верхнечелюстных пазух, клеток решетчатого лабиринта, клиновидной пазухи, отсутствие патологического содержимого в лобных пазухах (рис. 2). Со стороны бронхиальной астмы пациент отметил улучшение дыхания, уменьшение заложенности в груди и приступов кашля, снижение частоты обострений и использования препаратов по требованию. По данным спирометрии прирост ОФВ1 составил 0,24 л.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациента на момент начала лечения при осмотре в нашей клинике в соответствии с выявленной картиной требовалось проведение хирургического лечения – септопластики и двусторонней эндоскопической полисинусотомии, однако в связи с наличием бронхиальной астмы смешанной формы, тяжелого течения было принято воздержаться от хирургического лечения и провести ГИБП препаратом дупилумаб.

Через 4 мес. пациент субъективно отмечает улучшение носового дыхания, улучшение обоняния, значительное снижение количества слизистого отделяемого и отсутствие дискомфорта и чувства давления в области лба. Несмотря на искривление перегородки носа, пациент не предъявляет жалоб на затруднение носового дыхания.

По данным компьютерной томографии через 4 мес. отмечалось значительное уменьшение мягкотканного содержимого в обеих верхнечелюстных пазухах, клеток решетчатого лабиринта и лобных пазух.

По данным литературы, при лечении дупилумабом встречается повышение содержания эозинофилов в крови, что может быть обусловлено нарушением миграции эозинофилов в ткани [23–25]. Данное явление в большинстве случаев временное, не влияет на эффективность биологической терапии и на данном этапе не требует коррекции [26]. Однако требует тщательного наблюдения, т. к. в ранее описанных наблюдениях отмечались некоторые симптоматические проявления гиперэозинофилии в виде эозинофильной пневмонии [27], эозинофильного гастрита [28] и эозинофильного васкулита [29]. Особенно это важно у пациентов, которые были переведены с препаратов, блокирующих ИЛ-5/5Ra (бенрализумаб), на дупилумаб (анти-ИЛ-4/13) [30]. Также отметим, что для назначения дупилумаба абсолютное количество эозинофилов, превышающее 1 500 клеток на мкл, является противопоказанием и требует отдельного обследования для исключения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом [24, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, искривление перегородки носа не всегда может вызывать нарушение носового дыхания. В случае назначения биологической терапии при ПРС и бронхиальной астме необходимо учитывать жалобы пациента на протяжении первых 4 мес., а также течение бронхиальной астмы. В случае сохранения жалоб на затруднение носового дыхания, при отсутствии противопоказаний со стороны других органов и систем необходимо проведение хирургического лечения.

На протяжении проведения биологической терапии необходима эндоскопическая оценка состояния полости носа, оценка общего анализа крови и компьютерной томографии околоносовых пазух через 4 мес. от начала лечения. В случае неэффективности биологической терапии – проведение хирургического лечения.

Поступила / Received 22.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 30.03.2023
Принята в печать / Accepted 04.04.2023

Список литературы / References

- 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):1–464. <https://doi.org/10.4193/rhin20.600>.
- Stevens W.W., Schleimer R.P., Kern R.C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):565–572. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.04.012>.
- Bhattacharyya N., Gilani S. Prevalence of Potential Adult Chronic Rhinosinusitis Symptoms in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;159(3):522–525. <https://doi.org/10.1177/0194599818774006>.
- De Loos D.D., Lourijsen E.S., Wildeman M.A.M., Freling N.J.M., Wolvers M.D.J., Reitsma S., Fokkens WJ. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):1207–1214. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.986>.
- Носуля Е.В., Ким И.А., Афанасьева Н.В., Сумбаева О.В. Распространенность полипозного риносинусита среди городского населения Восточной Сибири. *Российская ринология*. 2007;(1):4–8. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9488947>.
- Nosulya E., Kim I., Afanasyeva N., Symbaeva O. Polypous sinusitis prevalence among urban population of Eastern Siberia. *Russian Rhinology*. 2007;(1):4–8. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9488947>.
- Larsen K., Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(2):179–182. <https://doi.org/10.1080/00016480252814199>.
- Larsen P.L., Tos M. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. *Laryngoscope*. 2004;114(4):710–719. <https://doi.org/10.1097/00005537-200404000-00022>.
- Bhattacharyya N., Villeneuve S., Joish V.N., Amand C., Mannent L., Amin N. et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope*. 2019;129(9):1969–1975. <https://doi.org/10.1002/lary.27852>.
- Wynn T.A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):271–282. <https://doi.org/10.1038/nri3831>.
- Gieseck R.L., Wilson M.S., Wynn T.A. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(1):62–76. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.90>.
- Davies A.M., Allan E.G., Keeble A.H., Delgado J., Cossins B.P., Mitropoulou A.N. et al. Allosteric mechanism of action of the therapeutic anti-IgE antibody omalizumab. *J Biol Chem*. 2017;292(24):9975–9987. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.776476>.
- Stevens W.W., Peters A.T., Tan B.K., Klingler A.I., Poposki J.A., Hulse K.E. et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2812–2820. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.009>.
- Busse W.W., Kraft M., Rabe K.F., Deniz Y., Rowe P.J., Ruddy M., Castro M. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. *Eur Respir J*. 2021;58(2):2003393. <https://doi.org/10.1183/13993003.03393-2020>.
- Belmesk L., Muntyanu A., Cantin E., AlHalees Z., Jack C.S., Le M. et al. Prominent Role of Type 2 Immunity in Skin Diseases: Beyond Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2022;26(1):33–49. <https://doi.org/10.1177/12034754211027858>.
- Moyle M., Cevikbas F., Harden J.L., Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol*. 2019;28(7):756–768. <https://doi.org/10.1111/exd.13911>.
- Dellon E.S., Spergel J.M. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(1):21–27. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2022.06.015>.
- Lourijsen E.S., Reitsma S., Vleming M., Hannink G., Adriaansen G.F.J.P.M., Cornet M.E. et al. Endoscopic sinus surgery with medical therapy versus medical therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(4):337–346. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00457-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00457-4).
- Bakakos A., Schleich F., Bakakos P. Biological Therapy of Severe Asthma and Nasal Polyps. *J Pers Med*. 2022;12(6):976. <https://doi.org/10.3390/jpm12060976>.
- Virkkula P., Penttilä E., Vento S.I., Myller J., Koskinen A., Hammarén-Malmi S. et al. Assessing Cut-off Points of Eosinophils, Nasal Polyp, and Lund-Mackay Scores to Predict Surgery in Nasal Polyposis: A Real-World Study. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2020;11:215265672095659. <https://doi.org/10.1177/2152656720956596>.
- Lee S.E., Hopkins C., Mullol J., Mshid J., Guillemin I., Amin N. et al. Dupilumab improves health related quality of life: Results from the phase 3 SINUS studies. *Allergy*. 2022;77(7):2211–2221. <https://doi.org/10.1111/all.15222>.
- Hopkins C., Buchheit K.M., Heffler E., Cohen N.A., Olze H., Khan A.H. et al. Improvement in Health-Related Quality of Life with Dupilumab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma with Comorbid Chronic Rhinosinusitis with/without Nasal Polyps: An Analysis of the QUEST Study. *J Asthma Allergy*. 2022;15:767–773. <https://doi.org/10.2147/jaa.s363527>.
- Bachert C., Han J.K., Desrosiers M., Hellings P.W., Amin N., Lee S.E. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638–1650. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31881-1).
- Caminati M., Olivieri B., Dama A., Micheletto C., Paggiaro P., Pinter P. et al. Dupilumab-induced hypereosinophilia: review of the literature and algorithm proposal for clinical management. *Expert Rev Respir Med*. 2022;16(7):713–721. <https://doi.org/10.1080/17476348.2022.2090342>.
- Olaguibel J.M., Sastre J., Rodríguez J.M., del Pozo V. Eosinophilia Induced by Blocking the IL-4/IL-13 Pathway: Potential Mechanisms and Clinical Outcomes. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;32(3):165–180. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0823>.
- Barthel S.R., Johansson M.W., McNamee D.M., Mosher D.F. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J Leukoc Biol*. 2008;83(1):1–12. <https://doi.org/10.1189/jlb.0607344>.
- Wechsler M.E., Klion A.D., Paggiaro P., Nair P., Staumont-Salle D., Radwan A. et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(10):2695–2709. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.019>.
- Menzella F., Montanari G., Patricelli G., Cavazza A., Galeone C., Ruggiero P. et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with dupilumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:869–875. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s207402>.
- Iwamuro M., Murakami T., Tanaka T., Oka S., Kawano S., Kawahara Y., Okada H. Eosinophilic Gastritis in a Patient Previously Treated with Dupilumab. *Case Rep Gastrointest Med*. 2020;2020:6381670. <https://doi.org/10.1155/2020/6381670>.
- Descamps V., Deschamps L., El Khalifa J., Groh M., Gibier J.B., Lefèvre G., Taillé C. Eosinophilic vasculitis associated with persistent dupilumab-induced hypereosinophilia in severe asthma. *Respir Med Res*. 2021;79:100821. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2021.100821>.
- Eger K., Pet L., Weersink E.J.M., Bel E.H. Complications of switching from anti-IL-5 or anti-IL-5R to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2913–2915. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.042>.
- Pavord I.D., Hanania N.A., Corren J. Controversies in Allergy: Choosing a Biologic for Patients with Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):410–419. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.12.014>.

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Сивохин Д.А.

Концепция и дизайн исследования – Рюок В.В., Сивохин Д.А.

Написание текста – Сивохин Д.А.

Сбор и обработка материала – Щенникова Е.С., Княжеская Н.П., Сивохин Д.А.

Обзор литературы – Сивохин Д.А.

Перевод на английский язык – Сивохин Д.А.

Анализ материала – Щенникова Е.С., Княжеская Н.П., Сивохин Д.А.

Статистическая обработка – Сивохин Д.А.

Редактирование – Рюок В.В.

Contribution of authors:*Concept of the article* – **Dmitrii A. Sivokhin***Study concept and design* – **Valeriy V. Royuk, Dmitrii A. Sivokhin***Text development* – **Dmitrii A. Sivokhin***Collection and processing of material* – **Ekaterina S. Shchennikova, Nadezhda P. Kniajeskaia, Dmitrii A. Sivokhin***Literature review* – **Dmitrii A. Sivokhin***Translation into English* – **Dmitrii A. Sivokhin***Material analysis* – **Ekaterina S. Shchennikova, Nadezhda P. Kniajeskaia, Dmitrii A. Sivokhin***Statistical processing* – **Dmitrii A. Sivokhin***Editing* – **Valeriy V. Royuk****Информация об авторах:****Сивохин Дмитрий Алексеевич**, аспирант 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**Щенникова Екатерина Сергеевна**, врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; katt-she@yandex.ru**Роюк Валерий Валерьевич**, к.м.н., главный врач Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; royuk_v_v@staff.sechenov.ru**Княжеская Надежда Павловна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия Москва, ул. Островитянова, 1; kniajeskaia@mail.ru**Information about the authors:****Dmitrii A. Sivokhin**, Postgraduate Student of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; dr.sivokhin@gmail.com**Ekaterina S. Shchennikova**, Otorhinolaryngologist, Department of Otorhinolaryngology, University Clinical Hospital No1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; katt-she@yandex.ru**Valeriy V. Royuk**, Cand. Sci. (Med.), head of University Clinical Hospital No1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; royuk_v_v@staff.sechenov.ru**Nadezhda P. Kniajeskaia**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; kniajeskaia@mail.ru